МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Кларитромицин СР

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002449 - 200715
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:
Торговое наименование: Кларитромицин СР
Международное непатентованное наименование (МНН): кларитромицин
Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Состав
Одна таблетка, пролонгированного действия, покрытая пленочной оболочкой, содержит:
активное вещество: кларитромицин – 500,000 мг;
вспомогательные вещества: гипромеллоза 2208 (100 мПа·с) – 200,000 мг; гипромеллоза 2910 (50 мПа·с) – 150,000 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 137,500 мг; кремния диоксид коллоидный – 2,500 мг; магния стеарат – 10,000 мг;
пленочная оболочка: [гипромеллоза 2910 (6 мПа·с) – 15,000 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 5,820 мг, тальк – 5,778 мг, титана диоксид – 3,261 мг, железа оксид желтый (железа оксид) – 0,141 мг] или [сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу 2910 (6 мПа·с) (50 %), гипролозу (гидроксипропилцеллюлозу) (19,4 %), тальк (19,26 %), титана диоксид (10,87 %), железа оксид желтый (железа оксид) (0,47 %)] – 30,000 мг.

Описание
Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

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 высокоэффективен in vitro в отношении как стандартных лабораторных штаммов бактерий, так и выделенных у пациентов в ходе клинической практики. Он проявляет высокую активность в отношении широкого ряда 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.
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.

В исследованиях in vitro показано, что кларитромицин высокоактивен в отношении Legionella pneumophila и Mycoplasma pneumoniae. Однако Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp. и другие не ферментирующие лактозу грамотрицательные микроорганизмы невосприимчивы к действию кларитромицина.

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, Legionella pneumophila, Neisseria gonorrhoeae;
- другие микроорганизмы: Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae (TWAR);
- микобактерии: Mycobacterium avium complex (MAC): Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare; Mycobacterium leprae, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum.

Продукция бета-лактамазы 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-х 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 применения кларитромицина в клинической практике не подтверждены 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: Clostridium perfringens, Peptococcus niger, Propionibacterium acnes;
- анаэробные грамотрицательные микроорганизмы: Bacteroides melaninogenicus;
- спирохеты: Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum;
- кампилобактерии: Campylobacter jejuni.

Основным метаболитом кларитромицина в организме человека является микробиологически активный метаболит 14-гидроксикларитромицин. Микробиологическая активность метаболита такая же, как у кларитромицина, или в 1-2 раза слабее в отношении большинства микроорганизмов. Исключение составляет H. influenzae, в отношении которого эффективность метаболита в два раза выше.

Кларитромицин и его метаболит в сочетании могут оказывать как аддитивное, так и синергическое действие на H. influenzae in vitro и in vivo, в зависимости от штамма бактерий.

Фармакокинетика

Всасывание

Препарат быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Абсолютная биодоступность кларитромицина составляет около 50 %. Прием пищи непосредственно перед приемом препарата увеличивает биодоступность кларитромицина в среднем на 25 %. Кларитромицин может применяться до еды или во время еды.

Распределение, метаболизм и выведение

Кларитромицин метаболизируется в системе цитохрома Р450 (CYP3A) печени. При приеме повторных доз препарата кумуляции практически не обнаружено, и характер метаболизма в организме человека не изменялся.

Исследования in vitro показали, что в среднем около 70 % кларитромицина связывается с белками плазмы крови человека при концентрациях препарата 0,45-4,5 мкг/мл. При концентрации 45 мкг/мл связывание снижается до 41 %, вероятно, в результате насыщения центров связывания. Это явление наблюдалось только при концентрациях препарата, значительно превышающих терапевтические.

Исследования in vivo на животных показали, что кларитромицин присутствует во всех тканях, за исключением центральной нервной системы, в концентрациях, в несколько раз превышающих плазменные. Наиболее высокие концентрации (в 10-20 раз выше плазменных) обнаруживались в печени и легких.

У здоровых добровольцев, принимающих 500 мг кларитромицина в форме таблеток пролонгированного действия один раз в день во время приема пищи, максимальная концентрация (C_{max}) кларитромицина и 14-гидроксикларитромицина в плазме крови составляла 1,3 мкг/мл и 0,48 мкг/мл соответственно. Периоды полувыведения ($T_{1/2}$) кларитромицина и его метаболита составляли 5,3 и 7,7 часов соответственно. При приеме разовой дозы кларитромицина в форме таблеток пролонгированного действия 1000 мг (2 × 500 мг) C_{max} кларитромицина и его гидроксилированного метаболита достигала 2,4 мкг/мл и 0,67 мкг/мл соответственно. $T_{1/2}$ кларитромицина при приеме в дозе 1000 мг составил 5,8 часа, тогда как аналогичный показатель для 14-гидроксикларитромицина составил 8,9 часа. Время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) при приеме как 500 мг, так и 1000 мг составило приблизительно 6 часов. C_{max} 14-гидроксикларитромицина не увеличивалась пропорционально дозе кларитромицина, в то время как $T_{1/2}$ 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 дозах указывает на нелинейный метаболизм кларитромицина, который становится более выраженным при высоких дозах.

Почками выводится приблизительно 40 % поступившего в организм кларитромицина. Кишечником выводится примерно 30 %.

У пациентов кларитромицин и 14-гидроксикларитромицин быстро проникают в ткани и жидкости организма. Имеются ограниченные данные, свидетельствующие о том, что концентрация кларитромицина в спинномозговой жидкости при приеме внутрь незначительна (1-2 % от концентрации в плазме крови при нормальной проницаемости гематоэнцефалического барьера). Концентрация в тканях обычно в несколько раз выше, чем в плазме крови.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов со средней и тяжелой степенью нарушения функции 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 добровольцев. Равновесная концентрация 14-гидроксикларитромицина у пациентов с нарушениями функции печени ниже, чем у здоровых.

Пациенты с нарушениями функции почек
При нарушении функции почек увеличиваются минимальная концентрация (C_{min}) и C_{max} кларитромицина в плазме крови, $T_{1/2}$, площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) кларитромицина и его метаболита 14-гидроксикларитромицина. 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 14-гидроксикларитромицина в крови была выше, а выведение медленнее, чем у группы молодых людей. Однако, после коррекции с учетом почечного клиренса креатинина (КК), не было отличий в обеих группах. Таким образом, основное влияние на фармакокинетические параметры кларитромицина оказывает функция почек, а не возраст.

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).

Противопоказания
- повышенная чувствительность к кларитромицину, другим компонентам препарата и к другим макролидам;
- удлинение интервала QT, желудочковая аритмия или желудочковая тахикардия типа «пируэт» в анамнезе;
- гипокалиемия (риск удлинения интервала QT);
- одновременный прием кларитромицина с тикагрелором или ранолазином;
- одновременный прием кларитромицина с астемизолом, цизапридом, пимозидом, терфенадином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременный прием кларитромицина с алкалоидами спорыньи, например, эрготамином, дигидроэрготамином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременный прием кларитромицина с мидазоламом для перорального применения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременный прием кларитромицина с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статинами), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4 (ловастатин, симвастатин), в связи с повышением риска миопатии, включая рабдомиолиз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременный прием кларитромицина с колхицином у пациентов с нарушенной функцией печени или почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- тяжелая печеночная недостаточность, протекающая одновременно с почечной недостаточностью;
- тяжелая почечная недостаточность – КК менее 30 мл/мин;
- холестатическая желтуха/гепатит в анамнезе, развившиеся при применении кларитромицина (см. раздел «Особые указания»);
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- порфирия;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

- почечная недостаточность средней степени тяжести;
- печеночная недостаточность средней и тяжелой степени;
- одновременный прием кларитромицина с бензодиазепинами, такими как алпразолам, триазолам, мидазолам для внутривенного применения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- 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 средствами»);
- одновременный прием кларитромицина с другими ототоксичными препаратами, особенно аминогликозидами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременный прием с препаратами, индуцирующими изофермент CYP3A4, например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременный прием кларитромицина со статинами, не зависящими от метаболизма изофермента CYP3A (например, флувастатин) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременный прием с блокаторами «медленных» кальциевых каналов, которые метаболизируются 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 применения кларитромицина во время беременности и кормления грудью не установлена.

Применение препарата при беременности (особенно в I триместре) возможно только в тех случаях, когда отсутствует альтернативная терапия, а предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Если беременность наступает во время применения препарата, пациентку следует предупредить о возможных рисках для плода.

Кларитромицин выводится вместе с грудным молоком. При необходимости приема кларитромицина грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Внутрь, во время еды.

Таблетки препарата Кларитромицин СР нельзя разламывать или разжевывать, их необходимо проглатывать целиком.

Взрослым и детям старше 12 лет – по 1 таблетке (500 мг) 1 раз в сутки во время еды.

При тяжелых инфекциях дозу увеличивают до 2 таблеток (1000 мг) 1 раз в сутки во время еды.

Обычная продолжительность лечения 5-14 дней.

Исключение составляют внебольничная пневмония и синусит, которые требуют лечения от 6 до 14 дней.

Пациенты с почечной недостаточностью
У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин) применение кларитромицина противопоказано. У пациентов с нарушением функции почек средней степени (КК от 30 до 60 мл/мин) дозу препарата уменьшают вдвое. Максимальная суточная доза составляет 500 мг (1 таблетка).

Побочное действие
Классификация частоты развития побочных эффектов согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):
очень часто > 1/10;
часто от > 1/100 до < 1/10;
нечасто от > 1/1000 до < 1/100;
редко от > 1/10000 до < 1/1000;
очень редко < 1/10000, включая отдельные сообщения;
частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным.
Аллергические реакции:
часто – сыпь;
нечасто – анафилактоидная реакция[1], гиперчувствительность, дерматит буллезный[1], зуд, крапивница, макуло-папулезная сыпь[3];
частота неизвестна – 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 – потеря сознания[1], дискинезия[1], головокружение, сонливость, тремор, беспокойство, повышенная возбудимость[3];
частота неизвестна – судороги, психотические расстройства, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, нарушения сновидений («кошмарные» сновидения), парестезия, мания.
Со стороны кожных покровов:
часто – интенсивное потоотделение;
нечасто – акне, геморрагии.
Со стороны мочевыделительной системы:
частота неизвестна – почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.
Со стороны обмена веществ и питания:
нечасто – анорексия, снижение аппетита.
Со стороны опорно-двигательного аппарата:
нечасто – мышечный спазм[3], костно-мышечная скованность[1], миалгия[2];
частота неизвестна – рабдомиолиз[2*], миопатия.
Со стороны пищеварительной системы:
часто – диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в области живота;
нечасто – эзофагит[1], гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь[2], гастрит, проктальгия[2], стоматит, глоссит, вздутие живота[4], запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм, холестаз[4], гепатит, в том числе холестатический и гепатоцеллюлярный[4];
частота неизвестна – острый панкреатит, изменение цвета языка и зубов, печеночная недостаточность, холестатическая желтуха.
Со стороны дыхательной системы:
нечасто – астма[1], носовое кровотечение[2], тромбоэмболия легочной артерии[1].
Со стороны органов чувств:
часто – дисгевзия, извращение вкуса;
нечасто – вертиго, нарушение слуха, звон в ушах;

частота неизвестна – глухота, агевзия (потеря вкусовых ощущений), паросмия, аносмия.
Со стороны сердечно-сосудистой системы:
часто – вазодилатация[1];
нечасто – трепетание предсердий, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, фибрилляция предсердий[1], экстрасистолия[1], остановка сердца[1];
частота неизвестна – желудочковая тахикардия, в том числе типа «пируэт».
Лабораторные показатели:
часто – отклонение в печеночной пробе;
нечасто – повышение концентрации креатинина[1], повышение концентрации мочевины[1], изменение отношения альбумин-глобулин[1], лейкопения, нейтропения[4], эозинофилия[4], тромбоцитемия[3], повышение активности: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ)[4], лактатдегидрогеназы (ЛДГ)[4];
частота неизвестна – агранулоцитоз, тромбоцитопения, увеличение значения международного нормализованного отношения (МНО), удлинение протромбинового времени, изменение цвета мочи, повышение концентрации билирубина в крови.
Общие расстройства:
нечасто – недомогание[4], гипертермия[3], астения, боль в грудной клетке[4], озноб[4], утомляемость[4].
Инфекционные и паразитарные заболевания:
нечасто – целлюлит[1], кандидоз, гастроэнтерит[2], вторичные инфекции[3] (в том числе вагинальные);
частота неизвестна – псевдомембранозный колит, рожа, эритразма.
Пациенты с подавленным иммунитетом:
У пациентов с ВИЧ-инфекцией 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 во рту.
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.

* В некоторых сообщениях о рабдомиолизе кларитромицин принимался совместно с другими лекарственными средствами, с приемом которых, как известно, связано развитие рабдомиолиза (статины, фибраты, колхицин или аллопуринол).
[1] Сообщения о данных побочных реакциях были получены во время клинических исследований, а также постмаркетингового применения кларитромицина в форме лиофилизата для приготовления раствора для инфузий.
[2] Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении кларитромицина в лекарственной форме таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

[3] Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении кларитромицина в лекарственной форме порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.
[4] Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении кларитромицина в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Передозировка
Симптомы
Прием большой дозы кларитромицина может вызывать симптомы нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. У одного пациента с биполярным расстройством в анамнезе после приема 8 г кларитромицина описаны изменения психического состояния, параноидальное поведение, гипокалиемия и гипоксемия.
Лечение
При передозировке следует удалить неабсорсорбированный препарат из желудочно-кишечного тракта (промывание желудка, прием активированного угля и др.) и провести симптоматическую терапию. Гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывают существенного влияния на концентрацию кларитромицина в плазме крови, что характерно и для других препаратов группы макролидов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Применение следующих препаратов совместно с кларитромицином противопоказано в связи с возможностью развития серьезных побочных эффектов
Цизаприд, пимозид, терфенадин, 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, желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. раздел «Противопоказания»).
Алкалоиды спорыньи
Постмаркетинговые исследования показывают, что при совместном применении кларитромицина с эрготамином или дигидроэрготамином возможны следующие эффекты, связанные 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)
Одновременный 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, рифабутин, 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, которая 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-гидроксикларитромицина – метаболита, также являющегося микробиологически активным. Поскольку микробиологическая активность кларитромицина и 14-гидроксикларитромицина отличается в отношении различных бактерий, терапевтический эффект может снижаться при совместном применении кларитромицина и индукторов ферментов.

Этравирин

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

Флуконазол

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 C_{min} и AUC на 33 % и 18 % соответственно. При этом совместный прием значительно не влиял на среднюю равновесную концентрацию активного метаболита 14-гидроксикларитромицина. Коррекция дозы кларитромицина в случае сопутствующего приема флуконазола не требуется.

Ритонавир

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-гидроксикларитромицина. Благодаря широкому 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 % (не более одной таблетки Кларитромицина СР в день); при КК менее 30 мл/мин не следует принимать Кларитромицин СР в связи с невозможностью адекватной коррекции (снижения) дозы (см. раздел «Противопоказания»). У пациентов с КК менее 30 мл/мин дозу кларитромицина следует снизить на 75 %, используя для этого соответствующую лекарственную форму кларитромицина. Ритонавир не следует совместно принимать с кларитромицином в дозах, превышающих 1 г/день.

Действие кларитромицина на другие 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 удлинения интервала QT, а также следует контролировать плазменные концентрации этих препаратов.

При постмаркетинговом применении сообщалось о случаях развития гипогликемии при совместном приеме 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 (например, производные сульфонилмочевины) и/или инсулина может наблюдаться выраженная гипогликемия. Одновременное применение кларитромицина с некоторыми гипогликемическими препаратами (например, натеглинид, пиоглитазон, репаглинид и росиглитазон) может привести к ингибированию изофермента CYP3A кларитромицином, в результате чего может развиться 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 со 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 ферментом. В случае необходимости должна проводиться коррекция дозы препарата, принимаемого вместе с кларитромицином, а совместный прием некоторых препаратов противопоказан (см. раздел «Противопоказания»). 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, алпразолам, 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 P450, 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

Кларитромицин (по 500 мг каждые 8 часов) исследовался у здоровых взрослых добровольцев в комбинации с омепразолом (по 40 мг ежедневно). При совместном применении кларитромицина и омепразола равновесные концентрации омепразола были увеличены (C_{max}, AUC и $T_{1/2}$ увеличились на 30 %, 89 % и 34 % соответственно). Среднее

значение pH в желудке в течение 24 ч составляло 5,2 при приеме только омепразола 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 2D6 изоформу цитохрома P450 (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 крови. В популяции с низким уровнем метаболизма через изофермент CYP2D6 может потребоваться снижение дозы толтеродина в присутствии ингибиторов изофермента CYP3A, таких как кларитромицин.

Бензодиазепины (например, алпразолам, мидазолам, триазолам)

При совместном применении мидазолама и 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. Необходимо избегать совместного перорального приема мидазолама и кларитромицина. 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 использовании 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.

Взаимодействие с другими препаратами

Аминогликозиды

При одновременном приеме кларитромицина с другими ототоксичными препаратами, особенно аминогликозидами, необходимо соблюдать осторожность и контролировать функции 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 CYP3A может привести к усилению действия колхицина. Следует контролировать развитие клинических симптомов отравления колхицином. Зарегистрированы постмаркетинговые сообщения 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. У пациентов с

нормальной функцией почек и печени необходимо снижать дозу колхицина при одновременном применении с кларитромицином. Одновременное применение кларитромицина и колхицина противопоказано пациентам с нарушенной функцией печени или почек (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 клинические симптомы отравления дигоксином, включая потенциально летальные аритмии. При совместном приеме кларитромицина и дигоксина следует тщательно контролировать концентрацию дигоксина в плазме крови.

Зидовудин

Одновременный пероральный прием таблеток кларитромицина обычного высвобождения 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 ч. 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. Исследования взаимодействия кларитромицина в форме таблеток пролонгированного действия с зидовудином не проводилось.

Фенитоин и вальпроевая кислота

Имеются данные о взаимодействии 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, т.к. имеются сообщения об их повышении.

Двунаправленное взаимодействие препаратов

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 раз в день) может привести к двукратному увеличению воздействия кларитромицина и уменьшению воздействия 14-гидроксикларитромицина на 70 %, с увеличением AUC атазанавира на 28 %. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина уменьшение 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 дозу кларитромицина следует снизить на 75 %, используя для этого соответствующую лекарственную форму кларитромицина. 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 метаболизируются 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. 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 саквинавиром/ритонавиром. При приеме саквинавира совместно с ритонавиром следует учитывать потенциальное влияние ритонавира на кларитромицин.

Особые указания

Большинство штаммов стафилококков, устойчивых к метициллину и оксациллину, резистентны к кларитромицину.

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

При применении кларитромицина сообщалось о случаях печеночной дисфункции (повышение активности печеночных ферментов в плазме 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 активности ферментов плазмы крови.

При лечении практически всеми антибактериальными средствами, в том числе кларитромицином, описаны случаи псевдомембранозного колита, тяжесть которого может варьироваться от легкой до угрожающей жизни. Антибактериальные препараты могут изменить нормальную микрофлору кишечника, что может привести к росту C. difficile. Псевдомембранозный колит, вызванный Clostridium difficile, необходимо подозревать у всех пациентов, испытывающих появление диареи после применения антибактериальных средств. После проведения курса антибиотикотерапии необходимо тщательное медицинское наблюдение за пациентом. Описывались случаи развития псевдомембранозного колита спустя 2 месяца после приема антибиотиков.

Кларитромицин следует с осторожностью применять у пациентов с 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.
Возможно развитие перекрестной резистентности к кларитромицину и другим антибиотикам группы макролидов, а также линкомицину и клиндамицину.
Учитывая растущую резистентность Streptococcus pneumoniae к антибиотикам группы макролидов, важно проводить тестирование чувствительности при назначении кларитромицина пациентам с внебольничной пневмонией. При госпитальной пневмонии кларитромицин следует применять в комбинации с соответствующими антибиотиками.
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 minutisimum (эритразма), заболеваниях acne vulgaris и рожа, а также в тех ситуациях, когда нельзя применять пенициллин.
В случае появления 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 средствами»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами
Данные относительно влияния кларитромицина на способность к управлению транспортными средствами и механизмами отсутствуют.
Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, учитывая потенциальную возможность головокружения, вертиго, спутанности сознания и дезориентации, которые могут возникнуть при применении данного препарата.
При появлении нежелательных явлений со стороны центральной нервной системы следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска
Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг.
5, 7, 10 или 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.
5, 7, 10 или 14 таблеток в банке из полиэтилена высокой плотности.
1 или 2 контурные ячейковые упаковки по 5 или 7 таблеток, 1 контурная ячейковая упаковка по 10 или 14 таблеток или одна банка вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

Условия хранения
В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
3 года.
Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска
Отпускают по рецепту.

Производитель/организация, принимающая претензии
ЗАО «ВЕРТЕКС», Россия
Юридический адрес: 196135, г. Санкт-Петербург, ул. Типанова, 8-100.
Адрес производства:
199106, г. Санкт-Петербург, В. О., 24 линия, д. 27, лит. А.
или
г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 62, лит. А.
Адрес для направления претензий потребителей:
199106, г. Санкт-Петербург, В. О., 24 линия, д. 27, лит. А.
Тел./факс: (812) 322-76-38

Представитель ЗАО «ВЕРТЕКС» С. А. Копатько

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002449- 200715
СОГЛАСОВАНО

Прошито и пронумеровано и
скреплено печатью 15 страниц.
Заместитель генерального директора
по управлению продуктовым
портфелем
Копатько С.А.
«29» июня
2015 года

М.П.

ВЕРТЕКС
ОГРН 1037821026484
Санкт-Петербург