

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

Кларитромицин-Дж

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Кларитромицин-Дж

Международное непатентованное или группировочное наименование: кларитромицин

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Состав

В 1 флаконе содержится:

Действующее вещество:

Кларитромицин – 500,00 мг

Вспомогательные вещества:

Лактобионовая кислота – 252,70 мг;

Натрия гидроксид – до pH 4,0 – 6,0.

Описание: от белого до почти белого цвета лиофилизат со слабым характерным запахом.

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 чувствительных бактерий 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 пациентов 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* высокоактивен в отношении *Legionella pneumophila* и *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 грам-отрицательные 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 грам-положительные микроорганизмы:

Staphylococcus aureus

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Listeria monocytogenes

Аэробные грам-отрицательные 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-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 пациентов были выделены резистентные к кларитромицину штаммы *H.pylori*, у 2-х штаммы с промежуточной 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 грам-положительные микроорганизмы*Streptococcus agalactiae**Streptococci* (группы C, F, G)*Viridans group streptococci*Аэробные грам-отрицательные микроорганизмы*Bordetella pertussis**Pasteurella multocida*Анаэробные грам-положительные микроорганизмы*Clostridium perfringens**Peptococcus niger**Propionibacterium acnes*Анаэробные грам-отрицательные 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 которой эффективность метаболита в два раза выше. Исходное соединение 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.

Тест на чувствительность

Количественные методы, требующие измерения диаметра зоны подавления роста, дают наиболее точные оценки чувствительности бактерий к антимикробным препаратам. Одна из рекомендуемых методик для определения чувствительности использует диски, импрегнированные 15 мкг кларитромицина (диско-диффузионный метод Кирби-Бауэра); при интерпретации теста диаметры зон подавления роста коррелируют со значениями МПК кларитромицина. Значения МПК определяются методом разведения в бульоне или в агаре. При использовании этих методик, отчет из лаборатории о том, что штамм является «чувствительным», указывает на то, что возбудитель инфекции, вероятно, ответит на лечение. Ответ «резистентный» указывает на то, что возбудитель, вероятно, не ответит на лечение. Ответ «промежуточная чувствительность» предполагает, что терапевтический эффект препарата может быть неоднозначен или микроорганизм может оказаться чувствительным при использовании более высоких доз препарата. (Промежуточная чувствительность также называется «умеренной чувствительностью»).

Фармакокинетика

Распределение, метаболизм и выведение

Здоровые

В клиническом исследовании с участием здоровых добровольцев кларитромицин применялся внутривенно в дозах 75, 125, 250, 500 мг в объеме 100 мл в виде инфузии в течение 30 мин, а также в дозах 500, 750 или 1000 мг в объеме 250 мл в течение более, чем 60 мин. Максимальные концентрации (C_{max}) кларитромицина составили от 5,16 мкг/мл до 9,40 мкг/мл после инфузии 500 мг и 1000 мг кларитромицина в течение 60 мин соответственно. C_{max} 14-ОН-кларитромицина составили 0,66 мкг/мл после инфузии 500 мг и 1,06 мкг/мл после введения 1000 мг кларитромицина в течение 60 мин.

В равновесном состоянии терминальный период полувыведения ($T_{1/2}$) кларитромицина зависит от дозы препарата и составляет от 3,8 ч до 4,5 ч при введении доз от 500 мг до 1000 мг за 60 мин соответственно. $T_{1/2}$ 14-ОН-кларитромицина продемонстрировал дозозависимое увеличение при приеме более высоких доз и составил 7,3 ч после 500 мг и 9,3 ч после введения дозы 1000 мг в течение 60 минут.

Среднее значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) кларитромицина продемонстрировало нелинейное дозозависимое увеличение с 22,29 ч*мкг/мл после введения дозы 500 мг до 53,26 ч*мкг/мл после введения дозы 1000 мг. Среднее значение AUC 14-ОН-кларитромицина составило от 8,16 ч*мкг/мл до 14,76 ч*мкг/мл при введении тех же доз в течение 60 мин.

В 7-дневном клиническом исследовании кларитромицин вводили внутривенно многократно в дозах 125 и 250 мг в объеме 100 мл в течение более 30 мин, и в дозах 500 и 750 мг в объеме 250 мл в течение более 60 мин через каждые 12 часов. В этом исследовании значение $C_{\max}$ в равновесном состоянии увеличивалось от 5,5 мкг/мл в дозе 500 мг до 8,6 мкг/мл при дозе 750 мг. В равновесном состоянии $T_{1/2}$ кларитромицина после инфузии в течение более 60 мин в дозах 500 мг и 750 мг составил 5,3 ч и 4,8 ч соответственно. $C_{\max}$ 14-ОН-кларитромицина в равновесном состоянии после введения доз 500 мг и 750 мг увеличилась с 1,02 мкг/мл до 1,37 мкг/мл. $T_{1/2}$ 14-ОН-кларитромицина у групп, которым вводили 500 мг и 750 мг, составил 7,9 ч и 5,4 ч соответственно. Фармакокинетика 14-ОН-кларитромицина не зависела от дозы.

Пациенты с микобактериальными инфекциями

В настоящее время нет обобщенных данных по внутривенному применению (в/в) кларитромицина при микобактериальных инфекциях у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией, имеются фармакокинетические данные применения таблеток кларитромицина при этих инфекциях. Равновесная концентрация кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина после приема взрослыми пациентами с ВИЧ-инфекцией обычных доз кларитромицина была сходной с таковой у здоровых людей. Однако при применении кларитромицина в более высоких дозах, которые могут потребоваться для лечения микобактериальных инфекций, концентрация антибиотика может значительно превышать обычные.

При применении препарата в более высоких дозах отмечалось удлинение $T_{1/2}$ по сравнению с таковым у здоровых людей, получавших кларитромицин в обычных дозах. Увеличение концентрации в плазме и более длительный период полувыведения при назначении кларитромицина в более высоких дозах согласуются с известной нелинейностью фармакокинетики препарата.

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к кларитромицину микроорганизмами:

- инфекции нижних дыхательных путей (такие как бронхит, пневмония);
- инфекции верхних дыхательных путей (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*.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к кларитромицину, макролидам и другим компонентам препарата;
- одновременное применение кларитромицина со следующими препаратами: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременное применение кларитромицина с алколоидами спорыньи, например, эрготамин, дигидроэрготамин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременное применение кларитромицина с мидазоламом для перорального применения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременное применение кларитромицина с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4 (ловастатин или симвастатин), в связи с повышением риска миопатии, включая рабдомиолиз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременное применение кларитромицина с колхицином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременное применение с тикагрелором или ранолазином;
- удлинение интервала QT в анамнезе (врожденное или приобретенное зарегистрированное удлинение интервала QT) или желудочковая аритмия, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт»;
- гипокалиемия (риск удлинения интервала QT) (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- тяжелая печеночная недостаточность, протекающая одновременно с почечной недостаточностью;
- холестатическая желтуха/гепатит в анамнезе, развившиеся при применении кларитромицина (см. раздел «Особые указания»);
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

- почечная недостаточность средней и тяжелой степени;
- печеночная недостаточность средней и тяжелой степени;
- одновременный прием кларитромицина с бензодиазепинами, такими как алпразолам, триазолам, мидазолам для внутривенного применения или для нанесения на слизистую оболочку рта (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременный прием кларитромицина с препаратами, которые метаболизируются изоферментом CYP3A, например, карбамазепин, цизастазол, циклоспорин, дизопирамид, метилпреднизолон, омепразол, непрямые антикоагулянты (например, варфарин), хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус, винбластин (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, гипомagneмией, нарушениями проводимости или клинически значимой брадикардией, 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 период грудного вскармливания не установлена.

Применение кларитромицина при беременности (особенно в I триместре) возможно только в случае, когда отсутствует альтернативная терапия, а потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Кларитромицин выводится с грудным молоком. При необходимости приема в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Для внутривенных инфузий.

Запрещено внутримышечное и болюсное введение!

Рекомендуемая доза кларитромицина для взрослых старше 18 лет внутривенно составляет 1,0 г в сутки, разделенная на две равные дозы, каждая из которых вводится после растворения в соответствующем растворителе **капельно** в течение **60 мин и более**.

Пациенты с микобактериальными инфекциями

Данные по применению кларитромицина внутривенно у пациентов с ослабленным иммунитетом отсутствуют. У ВИЧ-инфицированных пациентов кларитромицин применялся внутрь. Пациентам с локализованными и диссеминированными микобактериальными инфекциями, вызванными *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium kansasii* рекомендуемая доза кларитромицина для взрослых составляет 1,0 г в сутки, разделенная на две равные дозы.

Внутривенная терапия у тяжелых пациентов может быть ограничена 2 - 5 днями и должна быть изменена, по решению врача, на прием кларитромицина внутрь.

Нарушение функции почек

Пациентам с нарушением функции почек и клиренсом креатинина (КК) менее 30 мл/мин дозу кларитромицина следует снизить вдвое от обычно рекомендуемой дозы.

Подготовка к использованию

Раствор для инфузий готовят следующим образом:

1) Добавляют 10 мл стерильной воды для инъекций во флакон с 500 мг лиофилизата.

Рекомендуется использовать только стерильную воду для инъекций, т.к. другой растворитель может вызвать образование осадка. Нельзя использовать растворители, содержащие консерванты или неорганические соли.

Примечание: приготовленный раствор препарата, полученный описанным выше способом, содержит достаточное количество консерванта и имеет концентрацию 50 мг/мл кларитромицина.

Приготовленный раствор препарата рекомендуется использовать немедленно после его приготовления. Если раствор не используется сразу, рекомендуется сохранять его не более 24 ч при температуре от 2° С до 8° С в асептических условиях.

2) Перед введением приготовленный раствор препарата (500 мг в 10 мл воды для инъекций) должен быть добавлен в не менее чем к 250 мл одного из следующих растворов для внутривенного введения:

5 % раствор декстрозы в растворе Рингера лактат, 5% раствор декстрозы, раствор Рингера лактат, 5 % раствора декстрозы в 0,3 % растворе хлорида натрия, 5 % раствор декстрозы в 0,45 % растворе хлорида натрия, 0,9 % раствор хлорида натрия.

Полученный раствор препарата рекомендуется использовать немедленно после его приготовления. Если раствор не используется сразу, рекомендуется сохранять его не более 24 ч при температуре от 2°C до 8°C в асептических условиях. После этого срока не рекомендуется дальнейшее хранение и использование раствора кларитромицина в/в.

Не следует смешивать раствор с какими-либо лекарственными средствами или растворителями, если не была первично установлена их физическая или химическая совместимость с кларитромицином в/в.

Побочное действие

Классификация побочных реакций по частоте развития (количество зарегистрированных случаев/количество пациентов): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), частота неизвестна (побочные эффекты из опыта постмаркетингового применения; частота не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Аллергические реакции:

Часто: сыпь.

Нечасто: анафилактоидная реакция¹, гиперчувствительность, дерматит буллезный¹, зуд, крапивница, макуло-папулезная сыпь³.

Частота неизвестна: анафилактическая реакция, ангионевротический отек, серьезные кожные нежелательные реакции (например, острый генерализованный экзантематозный пустулез), 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 сознания¹, дискинезия¹, головокружение, сонливость, тремор, беспокойство, повышенная возбудимость³.

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

Со стороны кожных покровов:

Часто: интенсивное потоотделение.

Частота неизвестна: акне.

Со стороны мочевыделительной системы:

Частота неизвестна: почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

Со стороны обмена веществ и питания:

Нечасто: анорексия, снижение аппетита.

Частота неизвестна: гипогликемия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

Нечасто: мышечный спазм³, костно-мышечная скованность¹, миалгия².

Частота неизвестна: рабдомиолиз^{2*}, миопатия.

Со стороны пищеварительной системы:

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

Нечасто: эзофагит¹, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь², гастрит, прокталгия², стоматит, глоссит, вздутие живота⁴, запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм, холестаза⁴, гепатит в т.ч. холестатический или гепатоцеллюлярный⁴.

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

Со стороны дыхательной системы:

Нечасто: астма¹, носовое кровотечение², тромбоэмболия легочной артерии¹.

Со стороны органов чувств:

Часто: дисгевзия.

Нечасто: вертиго, нарушение слуха, звон в ушах.

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

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

Часто: вазодилатация¹.

Нечасто: остановка сердца¹, фибрилляция предсердий¹, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, экстрасистолия¹, ощущение сердцебиения.

Частота неизвестна: желудочковая тахикардия, в том числе типа “пируэт”, фибрилляция желудочков, кровотечение.

Лабораторные показатели:

Часто: отклонение в печеночной пробе.

Нечасто: повышение концентрации креатинина¹, повышение концентрации мочевины¹, изменение отношения альбумин-глобулин¹, лейкопения, нейтропения⁴, эозинофилия⁴, тромбоцитемия³, повышение активности: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТП)⁴, щелочной фосфатазы⁴, 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:

Очень часто: флебит в месте инъекции¹.

Часто: боль в месте инъекции¹, воспаление в месте инъекции¹.

Нечасто: недомогание⁴, гипертермия³, астения, боль в грудной клетке⁴, озноб⁴, утомляемость⁴.

Инфекционные и паразитарные заболевания:

Нечасто: целлюлит¹, кандидоз, гастроэнтерит², вторичные инфекции³ (в том числе вагинальные).

Частота неизвестна: псевдомембранозный колит, рожа.

Предполагается, что частота, тип и тяжесть нежелательных реакций у детей такая же, как у взрослых.

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 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 только при применении кларитромицина в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

² Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении препарата кларитромицин в лекарственной форме таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

³ Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении препарата кларитромицин в лекарственной форме гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь.

⁴ Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении препарата кларитромицин в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Передозировка

В случае передозировки следует прекратить применение в/в кларитромицина и начать проводить соответствующую симптоматическую терапию.

Симптомы: нет сообщений о случаях передозировки при внутривенном введении кларитромицина. Тем не менее отчеты указывают на то, что прием большой дозы кларитромицина внутрь может вызвать 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: гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывают существенного влияния на концентрацию кларитромицина в сыворотке, 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 и астемизол

При совместном приеме кларитромицина с цизапридом, пимозидом, терфенадином или астемизолом сообщалось о повышении концентрации последних в плазме крови, что может привести к удлинению интервала QT и появлению сердечных аритмий, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и 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»).

Мидазолам для перорального применения

При совместном применении кларитромицина в форме таблеток (500 мг два раза в день) отмечалось увеличение AUC мидазолама в 7 раз после перорального приема. Одновременный прием кларитромицина с мидазоламом для перорального применения противопоказан (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 сывороточные 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. В случае необходимости совместного приема рекомендуется принимать наименьшую дозу статина. Рекомендуется применять статины, не зависящие от метаболизма изофермента CYP3A (например, флувастатин). 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, которая может повыситься из-за ингибирования индуктора изофермента CYP3A кларитромицином. При совместном применении рифабутина и кларитромицина наблюдалось повышение плазменной концентрации рифабутина и снижение сывороточной 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 изофермента P450, такие как эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин могут ускорять метаболизм кларитромицина и, таким образом, понижать концентрацию кларитромицина в плазме 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 ферментов.

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* (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 минимальной равновесной концентрации кларитромицина (C_{min}) 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

Фармакокинетическое исследование показало, что совместное применение 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 практически 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.

Сходные коррекции доз должны рассматриваться у пациентов со сниженной функцией почек, если ритонавир используется как фармакокинетический «усилитель» при применении других ингибиторов протеазы ВИЧ, включая атазанавир и саквинавир (см. подраздел «Двухнаправленное взаимодействие лекарств»).

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 удлинения интервала QT, а также следует контролировать сывороточные 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. На фоне одновременного применения кларитромицина с некоторыми гипогликемическими препаратами (например, натеглинид, пиоглитазон, репаглинид и росиглитазон) может привести к ингибированию изофермента CYP3A кларитромицином, результатом чего может стать гипогликемия. Рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы.

Взаимодействия, обусловленные изоферментами 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 ферментом. В случае необходимости должна проводиться коррекция дозы препарата, принимаемого вместе с кларитромицином. Также, по возможности, должен проводиться мониторинг сывороточных 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), атипичные антипсихотические средства (например, кветиапин), 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 изофермента 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 следует регулярно 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 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 назначение 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.

Теofilлин, карбамазепин

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

Толтеродин

Первичный метаболизм толтеродина осуществляется с участием 2D6 изофермента 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 сыворотке. 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 таблеток кларитромицина (500 мг два раза в день) отмечалось увеличение AUC мидазолама: в 2,7 раза после внутривенного введения мидазолама. Если вместе с кларитромицином применяется внутривенная форма мидазолама, следует тщательно контролировать состояние пациента для возможной коррекции дозы. Введение лекарственного препарата через слизистую оболочку полости рта, которое дает возможность обойти пресистемную элиминацию лекарственного препарата, скорее всего, приведет к взаимодействию аналогичному тому, которое наблюдается при внутривенном введении мидазолама, а не при пероральном приеме.

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.

Взаимодействие с другими препаратами

Колхицин

Колхицин является субстратом как изофермента CYP3A, так и белка-переносчика, Р-гликопротеида (Pgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды ингибируют

изофермент CYP3A и Pgp. При совместном применении кларитромицина и колхицина ингибирование Pgp и/или изофермента CYP3A может привести к усилению действия колхицина. Зарегистрированы постмаркетинговые сообщения о случаях отравления колхицином при его одновременном приеме с кларитромицином, чаще у пожилых пациентов 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 применении кларитромицина и дигоксина ингибирование Pgp кларитромицином может привести к усилению действия дигоксина. Совместное применение дигоксина и кларитромицина также может привести к повышению сывороточной концентрации дигоксина. У некоторых пациентов отмечались клинические симптомы отравления дигоксином, включая потенциально летальные аритмии. При совместном применении кларитромицина и дигоксина следует тщательно контролировать концентрацию дигоксина в сыворотке.

Зидовудин

Одновременный прием таблеток кларитромицина и зидовудина перорально 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 в/в.

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 сывороточных концентраций, так как имеются сообщения об их повышении.

Двунаправленное взаимодействие лекарств

Атазанавир

Кларитромицин и атазанавир являются субстратами и ингибиторами изофермента CYP3A. Существует свидетельство двунаправленного взаимодействия этих препаратов. Совместное назначение 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-ОН-кларитромицина на 70 %, с увеличением AUC атазанавира на 28 %. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина, у пациентов с нормальной почечной функцией не требуется уменьшения дозы. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30 - 60 мл/мин) доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50 %. У пациентов с клиренсом креатинина 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 увеличить концентрацию итраконазола в плазме, в то время как итраконазол может увеличить плазменный 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 применением саквинавира в отдельности. Значения AUC и $C_{\max}$ кларитромицина были приблизительно на 40 % выше, чем при монотерапии кларитромицином. При совместном назначении 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 саквинавира могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при терапии саквинарином/ритонавиром. При приеме саквинавира совместно с ритонавиром следует учитывать потенциальное влияние ритонавира на кларитромицин.

Особые указания

Назначение кларитромицина беременным женщинам должно проводиться при тщательной оценке соотношения риска и пользы, особенно в течение первых трех месяцев беременности.

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

Кларитромицин экскретируется главным образом печенью. Вследствие этого следует соблюдать осторожность при назначении кларитромицина пациентам с нарушением функции печени.

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, связанные, как правило, 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 сыворотки крови.

При лечении практически всеми антибактериальными средствами, в том числе кларитромицином, описаны случаи псевдомембранозного колита, тяжесть которого может варьироваться от легкой до угрожающей жизни. При лечении практически всеми антибактериальными препаратами, в том числе кларитромицином, описаны случаи *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи, тяжесть которой может варьироваться от

легкой диареи до угрожающего жизни колита. Антибактериальные препараты могут изменить нормальную микрофлору кишечника, что может привести к росту *C.difficile*. Псевдомембранозный колит, вызванный *Clostridium difficile*, необходимо подозревать у всех пациентов, у которых после применения антибактериальных средств развилась диарея. После проведения курса антибиотикотерапии необходимо тщательное медицинское наблюдение за пациентом. Описывались случаи развития псевдомембранозного колита спустя 2 месяца после приема антибиотиков.

При лечении макролидами, включая кларитромицин, наблюдалось удлинение сердечной реполяризации и интервала QT, вызывая риск развития сердечной аритмии и желудочковой тахикардии типа «пируэт» (см. раздел «Побочное действие»). Так как следующие ситуации могут приводить к увеличению риска развития желудочковых аритмий (в том числе желудочковой тахикардии типа «пируэт»), то

- кларитромицин не должен применяться у следующих категорий пациентов:

- у пациентов с гипокалиемией (см. раздел «Противопоказания»);
- одновременное назначение кларитромицина с астемизолом, цизапридом, пимозидом и терфенадином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»);
- у пациентов с врожденным или приобретенным зарегистрированным удлинением интервала QT или наличием желудочковой аритмии в анамнезе (см. раздел «Противопоказания»);
- - кларитромицин должен применяться с осторожностью у следующих категорий пациентов:
 - у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), тяжелой сердечной недостаточностью, нарушениями проводимости или клинически значимой брадикардией;
 - у пациентов с электролитными нарушениями, такими как гипомагниемия;
 - у пациентов, одновременно принимающих другие лекарственные препараты, связанные с удлинением интервала QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

В ходе эпидемиологических исследований по изучению риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов при применении макролидов были получены неоднозначные результаты. В некоторых наблюдательных исследованиях был установлен кратковременный риск развития аритмии, инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, связанный с применением макролидов, включая кларитромицин. При назначении кларитромицина следует соотносить предполагаемую пользу от приема препарата с данными рисками.

Возможно развитие перекрестной резистентности к кларитромицину и другим

антибиотикам группы макролидов, а также линкомицину и клиндамицину.

Учитывая растущую резистентность *Streptococcus pneumoniae* к макролидам, 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 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*, заболеваниях угри вульгарные и рожа, а также в тех ситуациях, когда нельзя применять пенициллин.

В случае появления острых реакций гиперчувствительности, таких как анафилактическая реакция, тяжелые кожные лекарственные реакции (например, острый генерализованный экзантематозный пустулез), синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и 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, механизмами

Данные относительно влияния кларитромицина на способность управлять 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.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500 мг.

По 500 мг действующего вещества в стеклянный флакон бесцветного стекла I гидролитического класса, укупоренный резиновой пробкой обжатой алюминиевым колпачком с предохранительной пластиковой крышечкой или без нее. На алюминиевом колпачке допускается наличие текстовой маркировки «Jodas».

По 1 флакону с препаратом на пластиковый поддон или без поддона вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Для стационаров: по 5, 10, 48 флаконов вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку картонную с разделительными перегородками или без них.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Джодас Экспоим Пвт. Лтд., Индия

Stanex Drugs and Chemicals Pvt. Ltd.

Plot No 112, Phase – III, IDA, Cherlapally, Hyderabad – 500 059, Telangana, India.

Упаковщик

Джодас Экспоим Пвт. Лтд., Индия

Plot № 55, Phase – III, Biotech Park, Karkapatla (Village), Markook (M), Siddipet (District), Telangana – 502 279.

Владелец регистрационного удостоверения / Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Джодас Экспоим», Россия.

140202, Московская обл., Воскресенский р-он, г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4.

Директор по экономике

ООО «Джодас Экспоим»



Джиоти Лумба