МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

КЛАРИТРОСИН
наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:

Торговое название: Кларитросин

Международное непатентованное наименование: кларитромицин

Лекарственная форма: таблетки покрытые плёночной оболочкой

Состав на одну таблетку:

Активное вещество: кларитромицин - 250 мг, 500 мг

Вспомогательные вещества: состав ядра: целлюлоза микрокристаллическая – до массы ядра 0,5 г, 1,0 г, повидон (поливинилпирролидон) – 21 мг, 42 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмал гликолят) – 40 мг, 80 мг, лактозы моногидрат (сахар молочный) – 20 мг, 40 мг, крахмал картофельный – 60,5 мг, 121 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 5 мг, 10 мг, магния стеарат – 5 мг, 10 мг, тальк – 15 мг, 30 мг; состав оболочки: гипромеллоза (оксипропилметилцеллюлоза) – 10,53 мг, 21,06 мг, титана диоксид (титана двуокись) – 3,85 мг, 7,7 мг, макрогол – 4000 – 10,52 мг, 21,04 мг, краситель тропеолин – О – 0,1 мг, 0,2 мг.

Описание: Таблетки дозировкой 250 мг – круглые двояковыпуклой формы, покрытые плёночной оболочкой жёлтого цвета. Таблетки дозировкой 500 мг – овальные, покрытые плёночной оболочкой жёлтого цвета. На поперечном разрезе виден один слой 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 чувствительных бактерий и подавляя синтез белка.

Таблетки пролонгированного действия представляют собой однородную кристаллическую основу, при прохождении которой по желудочно-кишечному тракту обеспечивается длительное высвобождение действующего вещества.

Кларитромицин продемонстрировал высокую активность in vitro против стандартных и изолированных культур бактерий. Высоко эффективен в отношении многих аэробных и анаэробных грам-положительных и грам-отрицательных микроорганизмов. Кларитромицин in vitro высоко эффективен в отношении Legionella pneumophila и Mycoplasma pneumoniae.

Enterobacteriaceae и Pseudomonas также как и другие, не разлагающие лактозу грам-отрицательные бактерии не чувствительны к кларитромицину.

Показано, что кларитромицин оказывает антибактериальное действие против следующих возбудителей:

Аэробные грам-положительные микроорганизмы: Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus viridans, Listeria monocytogenes;

Аэробные грам-отрицательные микроорганизмы: Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Legionella pneumophila, Pasteurella multocids, Helicobacter pylori, Campylobacter jejuni, Moraxella (Branhamella) catarrhalis;

Другие микроорганизмы: Mycoplasma pneumonia, Chlamydophila pneumoniae (TWAR), Chlamydia trachomatis, Borrelia burgoferi, Clostridium perfringes, Peptococcus niger, Propionibacterium acnes, Bacteroides melaninogenicus;

Микобактерии: Mycobacterium leprae, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium avium complex (MAC): 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.

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 остаётся 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 perfringes, Peptococcus niger, Propionibacterium acnes; анаэробные грам-отрицательные микроорганизмы - Bacteroides melaninogenicus; спирохеты – Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum; Campylobacter - Campylobacter jejuni.

Основным метаболитом кларитромицина в организме человека является микробиологически активный метаболит 14-гидроксикларитромицин. Микробиологическая активность метаболита такая же, как у исходного вещества, или в 1-2 раза слабее в отношении большинства микроорганизмов. Исключение составляет H. influenzae, в отношении которого эффективность метаболита в два раза выше. Исходное вещество и его основной метаболит оказывают либо аддитивный, либо синергический эффект в отношении H. Influenzae в условиях in vitro и in vivo в зависимости от культуры бактерий.

Фармакокинетика

Абсорбция быстрая. Пища замедляет всасывание, существенно не влияя на биодоступность.

При приёме внутрь кларитромицин хорошо и быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность составляет 50-55 %. Связь с белками плазмы – 65-75 %.

После однократного приёма регистрируются два пика максимальной концентрации. Второй пик обусловлен способностью препарата концентрироваться в желчном пузыре с последующим постепенным или быстрым поступлением в кишечник и всасыванием.

После приёма внутрь 20-30 % от принятой дозы кларитромицина быстро гидроксилируется в печени изоферментами цитохрома CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7 с образованием основного метаболита 14 (R)-гидроксикларитромицина.

При регулярном приёме по 250 мг/сут равновесная концентрация (C_{ss}) кларитромицина и его основного метаболита составляет 1 мкг/мл и 0,6 мкг/мл соответственно, период полувыведения ($T_{1/2}$) – 3-4 ч и 5-6 ч соответственно. При увеличении дозы до 500 мг/сут C_{ss} кларитромицина и его метаболита составляет 2,7-2,9 мкг/мл и 0,83-0,88 мкг/мл соответственно, период полувыведения – 4,8-5 ч и 6,9-8,7 ч соответственно.

В терапевтических концентрациях накапливается в лёгких, коже и мягких тканях (в них концентрации в 10 раз превышают уровень в сыворотке крови.

Выводится почками и кишечником (20-30 % в неизмененном виде, остальная часть в виде метаболитов). При однократном приеме 250 мг и 1200 мг почками выводится 37,9 % и 46 %, кишечником – 40,2 % и 29,1 % соответственно.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с умеренным и тяжёлым нарушением функции печени, но с сохранённой функцией почек корректировки дозы кларитромицина не требуется, C_{ss} и системный клиренс кларитромицина не отличаются от этих показателей у здоровых пациентов. C_{ss} 14-гидроксикларитромицина у людей с нарушениями функции печени ниже, чем у здоровых.

У пациентов с нарушениями функции почек увеличивается C_{max} и C_{min} в плазме крови, $T_{1/2}$, площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) кларитромицина и 14-гидроксикларитромицина. Константа элиминации и выведение почками уменьшаются. Степень изменений этих параметров зависит от степени нарушения функции почек.

У пациентов пожилого возраста уровень кларитромицина и 14-гидроксикларитромицина в крови выше, а выведение медленнее, чем у молодых людей. Изменения фармакокинетики у пожилых больных связаны, в первую очередь, с изменениями клиренса креатинина и функционального состояния почек, а не с возрастом пациентов.

C_{ss} кларитромицина и 14-гидроксикларитромицина у больных с ВИЧ-инфекцией, получавших кларитромицин в обычных дозах (500 мг 2 раза в сутки), были сходными с таковыми у здоровых людей. Однако при применении кларитромицина в более высоких дозах, которые могут потребоваться для лечения микобактериальных инфекций, концентрации антибиотика могут значительно превышать обычные. У больных с ВИЧ-инфекцией, принимавших кларитромицин в дозе 1 г в сутки и 2 г в сутки в 2 приёма максимальная равновесная концентрация обычно составляли 2-4 мкг/мл и 5-10 мкг/мл соответственно. При применении препарата в более высоких дозах отмечалось удлинение $T_{1/2}$ по сравнению с таковым у здоровых людей, получавших кларитромицин в обычных дозах. Увеличение концентраций в плазме и длительности $T_{1/2}$ при назначении кларитромицина в более высоких дозах согласуется с известной нелинейностью фармакокинетики препарата.

Комбинированное лечение с омепразолом

При назначении кларитромицина по 500 мг 3 раза в сутки в комбинации с омепразолом в дозе 40 мг в сутки происходит увеличение $T_{1/2}$ и AUC_{0-24} омепразола. У всех пациентов, получавших комбинированную терапию, по сравнению с получавшими один омепразол, наблюдалось увеличение AUC_{0-24} омепразола на 89 % и $T_{1/2}$ омепразола на 34 %. У кларитромицина C_{max}, C_{min} и AUC_{0-8} увеличивались соответственно на 10 %, 27 % и 15 % по сравнению с данными, когда применялся только кларитромицин без омепразола. В равновесном состоянии концентрации кларитромицина в слизистой желудка через 6 ч после приёма в группе, получавшей комбинацию препаратов, в 25 раз превосходили таковые, по сравнению с получавшими один кларитромицин. Концентрации кларитромицина в тканях желудка через 6 ч после приёма двух препаратов в 2 раза превышали данные, полученные в группе пациентов, получавших один кларитромицин.

Показания к применению

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к кларитромицину возбудителями:

- инфекции нижних отделов дыхательных путей (бронхиты, внебольничная пневмония);

- инфекции верхних отделов дыхательных путей (фарингиты, тонзиллиты, синуситы);
- инфекции кожи и мягких тканей (фолликулиты, рожистое воспаление);
- распространенные микобактериальные инфекции, вызванные Mycobacterium avium и Mycobacterium intracellulare;
- профилактика распространения инфекции, вызванные Mycobacterium avium complex (MAC);
- для эрадикации Helicobacter pylori и снижения частоты рецидивов язвы двенадцатиперстной кишки;
- одонтогенные инфекции;

Противопоказания

Повышенная чувствительность к кларитромицину (в том числе к другим макролидам) и другим компонентам препарата, порфирия, одновременный приём астемизола, цизаприда, пимозида, терфенадина, эрготамина и др. алколоидов спорыньи, мидазолама для приёма внутрь, алпразолама, триазолама, тяжёлая хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), дефицит сахарозы/изомальтозы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, период лактации, детский возраст до 3 лет.

С осторожностью

Почечная и/или печёночная недостаточность, миастения gravis, одновременный приём лекарственных препаратов, метаболизирующихся печенью, одновременный приём колхицина, беременность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применения препарата при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Кларитромицин выделяется с грудным молоком, поэтому при необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приёма пищи.

Взрослым и детям старше 12 лет и/или с массой тела более 33 кг обычно назначают по 250 мг каждые 12 ч. Курс лечения обычно продолжается в течение 7-14 дней.

При фарингите и тонзиллите, вызванным S.pyogenes – по 250 мг в течение 10 дней каждые 12 ч.

При остром гайморите – по 500 мг в течение 14 дней каждые 12 ч.

При обострении хронического бронхита, вызванного H. influenzae – по 500 мг в течение 7-14 дней каждые 12 ч, вызванного H.parainfluenzae – по 500 мг в течение 7 дней каждые 12 ч, вызванного M. Catarrhalis, S. pneumonia – по 250 мг в течение 7-14 дней каждые 12 ч.

При внебольничной пневмонии, вызванной H. influenzae – по 250 мг в течение 7 дней каждые 12 ч, вызванной S. pneumonia, C. pneumonia, M. pneumonia – по 250 мг в течение 7-14 дней каждые 12 ч.

При неосложненных инфекциях кожи и подкожной клетчатки, вызванных S. Aureus, S. Pyogenes – по 250 мг в течение 7-14 дней каждые 12 ч.

Для профилактики и лечения инфекций, вызванных Mycobacterium avium complex (MAC), кларитромицин назначают по 500 мг 2 раза в сутки. Длительность лечения составляет 6 месяцев и более. Максимальная суточная доза - 1 г.

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

Для эрадикации H. pylori назначают комбинированную терапию тремя препаратами. Первая схема: кларитромицин - по 500 мг 2 раза в сутки, лансопразол - по 30 мг 2 раза в сутки и амоксициллин - по 1 г 2 раза в сутки в течение 10 дней. Вторая схема: кларитромицин - по 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин - по 1 г 2 раза в сутки и омепразол - по 20 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Возможно также назначение комбинированной терапии двумя препаратами. Кларитромицин - по 500 мг 3 раза в сутки в комбинации с омепразолом в дозе 40 мг в сутки в течение 14 дней, с назначением в течение следующих 14 дней омепразола в дозе 20 мг в сутки.

Детям от 3 до 12 лет кларитромицин назначают в суточной дозе 15 мг/кг, разделенной на 2 приёма в течение 10 дней. Максимальная суточная доза - 1 г.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин или с содержанием сывороточного креатинина более 290 мкмоль/л (3,3 мг/100 мл) дозу следует уменьшить в 2 раза или удвоить интервал между приёмами. Максимальная длительность лечения у пациентов этой группы - 14 дней.

Побочное действие

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, анафилактические реакции, гиперемия кожи, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны центральной нервной системы: головная боль, головокружение, беспокойство, бессонница, спутанность сознания, дезориентация, галлюцинации, деперсонализация, чувство страха, психоз, «кошмарные» сновидения, депрессия.

*Со стороны нервной системы:*судороги.

Со стороны мочевыделительной системы: интерстициальный нефрит.

Со стороны пищеварительной системы: диспепсия, тошнота, рвота, гастралгия, диарея, стоматит, глоссит, кандидоз слизистой оболочки полости рта, изменение цвета языка и зубов, острый панкреатит, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гепатоцеллюлярный и холестатический гепатит, холестатическая желтуха; псевдомембранозный колит; печеночная недостаточность с летальным исходом в основном на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний и/или сопутствующей лекарственной терапии.

Со стороны органов кроветворения: тромбоцитопения (необычные кровотечения, кровоизлияния).

Со стороны органов чувств: шум, звон в ушах, изменение вкуса, потеря слуха, проходящая после отмены препарата, нарушение обоняния.

Со стороны сердечнососудистой системы: желудочковая тахикардия, в том числе типа «пируэт», трепетание и мерцание желудочков, удлинение интервала Q-T на электрокардиограмме.

Лабораторные показатели: лейкопения, гиперкреатининемия, гипогликемия (в том числе при одновременном приеме гипогликемических лекарственных препаратов).

Прочие: миалгия, вторичные инфекции (развитие устойчивости микроорганизмов).

Передозировка

Симптомы: абдоминальная боль, спутанность сознания, тошнота, рвота, диарея.

Лечение: промывание желудка, симптоматическая терапия. Не удаляется при гемо- или перитонеальном диализе.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

При совместном приёме кларитромицина и лекарственных препаратов, первично метаболизирущихся изоферментом CYP3A,возможно взаимное повышение их концентраций, что может усилить или продлить как терапевтические, так и побочные эффекты. Противопоказан совместный приём с астемизолом, цизапридом, пимозидом, терфенадином, эрготамином и др. алкалоидами спорыньи, алпразоламом, мидазоламом, триазоламом.

С осторожностью назначают с кабамазепином, цилостазолом, циклоспорином, дизопирамидом, ловастатином, метилпреднизолоном, омепразолом, непрямыми антикоагулянтами (в т.ч. варфарином), хинидином, рифабутином, силденафилом, симвастатином, такролимусом, винбластином, фенитоином, теофиллином и вальпроевой кислотой (метаболизируются через другие изоферменты цитохрома Р450). Необходима коррекция дозы препарата и контроль концентрации в крови.

При совместном приёме с цизапридом, пимозидом, терфенадином и астемизолом возможно увеличение концентрации последних в крови, удлинение интервала Q-T, появление

аритмии, включая желудочковую тахикардиию, в том числе типа «пируэт» и фибрилляцию желудочков.

При совместном приёме с эрготамином и дигидроэрготамином возможно острое отравление препаратами группы эрготамина (сосудистый спазм, ишемия конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему).

Эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин (индукторы цитохрома Р450) снижают концентрацию кларитромицина в плазме и ослабляют его терапевтический эффект, и, вместе с тем, повышают концентрацию 14-гидроксикларитромицина.

При совместном приёме флуконазола в дозе 200 мг/сут и кларитромицина в дозе 1 г/сут возможно увеличение C_{ss} и AUC кларитромицина на 33 % и 18 % соответственно коррекции дозы кларитромицина не требуется.

При совместном приёме ритонавира 600 мг/сут и кларитромицина 1 г/сут возможно снижение метаболизма кларитромицина (увеличение C_{max} на 31 %, C_{ss} на 182 % и AUC на 77 %), полное подавление образования 14-гидроксикларитромицина. У пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) необходима коррекция дозы: при КК 30-60 мл/мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50 %, при КК менее 30 мл/мин на 75 %. Ритонавир не следует принимать совместно с кларитромицином в дозе, превышающей 1 г/сут.

При совместном приёме с хинидином и дизопирамидом возможно возникновение желудочковой тахикардии типа «пируэт». Необходим контроль ЭКГ (увеличение интервала Q-T), сывороточных концентраций этих лекарственных препаратов.

Кларитромицин повышает концентрацию ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (ловастатин, симвастатин) – риск развития рабдомиолиза.

При применении кларитромицина и омепразола возможно увеличение C_{max}, AUC и T1/2 омепразола на 30 %, 89 % и 34 % соответственно. Среднее значение pH в желудке в течение 24 ч составляло 5,2 при приёме только омепразола и 5,7 при приеме омепразола совместно с кларитромицином.

При применении кларитромицина и непрямых антикоагулянтов возможно усиление действия последних.

При применении кларитромицина с силденафилом, тадалафилом или варденафилом (ингибиторы ФДЭ-5), возможно увеличение ингибирующего воздействия на ФДЭ. Может потребоваться снижение дозы ингибиторов ФДЭ-5.

При совместном назначении кларитромицина с теофиллином и карбамазепином возможно повышение концентрации последних в системном кровотоке.

При применении кларитромицина с толтеродином у пациентов с медленным метаболизмом через CYP2D6 может потребоваться снижение дозы толтеродина.

При совместном приёме кларитромицина (1 г/сут) с мидазоламом (перорально) возможно увеличение AUC мидазолама в 7 раз. Необходимо избегать совместного перорального приёма кларитромицина и мидазолама и др. бензодиазепинов, которые метаболизируются CYP3A (триазолам и алпразолам). При применении мидазолама (внутривенно) и кларитромицина может потребоваться коррекция дозы. Такие же меры предосторожности следует применять и к другим бензодиазепинам, которые метаболизируются изоферментами CYP3A. Для бензодиазепинов, выведение которых не зависит от изоферментов CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам) клинически значимое взаимодействие с кларитромицином маловероятно.

При приёме кларитромицина с колхицином возможно усиление действия колхицина. Необходим контроль возможного развития клинических симптомов интоксикации колхицином, особенно у пожилых пациентов и пациентов с ХПН (сообщалось о случаях с летальным исходом).

При совместном приёме кларитромицина и дигоксина следует тщательно контролировать концентрацию дигоксина в сыворотке (возможно повышение его концентрации и развитие потенциально летальных аритмий).

Одновременное назначение ВИЧ-инфицированным взрослым зидовудина перорально и таблеток кларитромицина может привести к уменьшению равновесных концентраций зидовудина. Учитывая то, что кларитромицин, вероятно, изменяет всасывание назначаемого одновременно перорально зидовудина, этого взаимодействия в значительной степени удается избежать при приёме кларитромицина и зидовудина в различные часы суток (с интервалом не менее 4 часов).

При совместном приёме кларитромицина (1 г/сут) и атазанавира (40 мг/сут) возможно увеличение AUC атазанавира на 28 %, кларитромицина в 2 раза, уменьшение AUC 14-гидроксикларитромицина на 70 %. У пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 60 мл/мин дозу кларитромицина следует снизить на 50 %. Кларитромицин в дозах, превышающих 1 г/сут, нельзя назначать совместно с ингибиторами протеаз.

При совместном приёме кларитромицина и итраконазола возможно обоюдное повышение концентрации препаратов в плазме. За пациентами, одновременно принимающими итраконазол и кларитромицин, необходимо тщательное наблюдение из-за возможного усиления или удлинения фармакологических эффектов этих препаратов.

При одновременном приёме кларитромицина (1 г/сут) и саквинавира (в мягких желатиновых капсулах, 1200 мг 3 раза в сут) возможно увеличение AUC и C_{ss} саквинавира на

177 % и 187 % соответственно, а кларитромицина на 40 %. При совместном назначении этих препаратов в течение ограниченного времени в дозах, указанных выше, коррекции дозы не требуется.

При совместном приёме с верапамилом возможно снижение артериального давления, брадиаритмия и молочный ацидоз.

Особые указания

При наличии хронических заболеваний печени необходимо проводить регулярный контроль активности ферментов в сыворотке крови.

С осторожностью назначают на фоне лекарственных препаратов, метаболизирующихся печенью (рекомендуется измерять их концентрацию в крови).

В случае совместного назначения с варфарином или др. непрямыми антикоагулянтами необходимо контролировать протромбиновое время.

При развитии вторичной инфекции должна быть назначена адекватная терапия.

При возникновении во время или после лечения тяжелой и длительной диареи следует исключить диагноз псевдомембранозного колита, который требует немедленной отмены препарата и назначения соответствующего лечения.

Влияние на управление транспортными средствами и механизмами.

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, механизмами и при выполнении работ, требующих быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 250 мг и 500 мг.

По 5, 7 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку.

1, 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

В сухом, защищённом от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/Производитель/Организация, принимающая претензии:

Общество с ограниченной ответственностью «Биоком-Технология».

Республика Беларусь, 230025, Гродно, ст. Аульс, 18 /

Открытое акционерное общество «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез» (ОАО «Синтез»).
640008, Россия, г. Курган, пр. Конституции, 7
Тел./факс: (3522) 48-16-89
E-mail: real@kurgansintez.ru
Интернет-сайт: http://www.kurgansintez.ru

Представитель фирмы



В.И. Петухов