МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Ромиклар®

Регистрационный номер:

Торговое название препарата РОМИКЛАР®

Международное непатентованное название Кларитромицин

Лекарственная форма Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 500 мг.

Состав
Каждый флакон содержит:
активное вещество: кларитромицин 500 мг;
вспомогательное вещество: лактобионовая кислота 239,5 мг
Ампула с растворителем содержит 10 мл воды для инъекций.

Описание
Белая или почти белая лиофилизированная масса

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.
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. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) кларитромицина для большинства возбудителей меньше, чем МПК эритромицина.
Кларитромицин *in vitro* высоко эффективен в отношении *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*. Оказывает бактерицидное действие в отношении *Helicobacter pylori*, данная активность кларитромицина более высокая при нейтральном pH, чем при кислом.
Enterobacteriaceae и *Pseudomonas spp.* также как и другие, не ферментирующие лактозу грам-отрицательные бактерии, не чувствительны к кларитромицину.
Показано, что кларитромицин оказывает антибактериальное действие против следующих возбудителей:
Аэробные грам-положительные микроорганизмы:
Staphylococcusaureus
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Listeriamonocytogenes

Аэробные грам-отрицательные микроорганизмы
Haemophilusinfluenzae
Haemophilus parainfluenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Legionella pneumophila
Другиемикроорганизмы
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 применения кларитромицина в клинической практике не подтверждена клиническими исследованиями, и практическое значение остается неясным):
Аэробные грам-положительные микроорганизмы
Streptococcusagalactiae
Streptococcus spp.группы C, F, G
Streptococcusspp. группы Viridans
Аэробныеграм-отрицательныемикроорганизмы
Bordetellapertussis
Pasteurellamultocida
Анаэробныеграм-положительныемикроорганизмы
Clostridim perfringens
Peptococcus niger
Propionibacterium acnes
Анаэробныеграм-отрицательныемикроорганизмы
Bacteroides melaninogenicus
Спирохеты
Borrelia burgdorferi
Treponema pallidum
Кампилобактерии
Campilobacter jejuni
Основным метаболитом кларитромицина в организме человека является микробиологически активный метаболит 14-гидроксикларитромицин (14-ОН-кларитромицин).

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

Фармакокинетика

Здоровые

В клинических исследованиях у здоровых добровольцев кларитромицин вводили однократнов дозах 75, 125, 250 и 500 мг в объеме 100 мл в виде инфузии в течение 30 мин, а также в дозах 500, 750 или 1000 мг в 250 мл в течение более, чем 60 мин. Равновесные максимальныеконцентрации (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 конечныйпериод/фаза полувыведениякларитромицина 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. Период полувыведения14-ОН-кларитромицина после введения тех же доз 500 мг и 1000 мг за 60 мин составляет 7,3 ч и 9,3 ч соответственно, что подтверждает примерно такую же зависимость, увеличивающуюся с повышением дозы кларитромицина. В равновесном состоянии значения площади под кривой "концентрация-время" (AUC) с повышением дозы изменялись непропорционально, т.е. имелась нелинейная зависимость значений AUC от 22,29 ч-мкг/мл до 53,26 ч-мкг/мл при введении доз 500 - 1000 мг за 60 мин соответственно. Данные AUC 14-ОН-кларитромицина варьировали от 8,16 ч-мкг/мл до 14,76 ч-мкг/мл при введении тех же доз за 60 мин инфузии.

В 7-дневных клинических испытаниях кларитромицин вводили многократно в дозах 125 и 250 мг в виде 100 мл инфузии в течение более 30 мин, и в дозах 500 мг и 750 мг в объеме 250 мл в течение более чем 60 мин через каждые 12 часов. В этом исследовании максимальная концентрацияC_{max} увеличивалась от 5,5 мкг/мл в дозе 500 мг до 8,6 мкг/мл - 750 мг. В равновесном состоянии конечный период полувыведения500 мг и 750 мг кларитромицина после более чем 60 мин инфузии составил 5,3 ч и 4,8 ч соответственно. C_{max} 14-ОН-кларитромицина в равновесном состоянии после дозировок 500 мг и 750 мг увеличился с 1,02 мкг/мл до 1,37 мкг/мл. Конечная фаза периода полувыведения для этого метаболита у групп, которым вводили 500 мг или 750 мг, составила 7,9 ч и 5,4 ч соответственно. Фармакокинетика 14-ОН-кларитромицина не зависела от дозы.

Пациенты

Кларитромицин и 14-ОН-кларитромицин хорошо распределяются в тканях и жидкостях организма. Концентрации препарата в тканях и сыворотке крови людей представлены в таблице.

КОНЦЕНТРАЦИЯ (доза 250 мг через 12 часов)		
Тип ткани	Ткань (мкг/мг)	Плазма (мкг/мл)
Ткань миндалин	1,6	0,8
Легочная ткань	8,8	1,7

Нарушения функции печени:

У пациентов с умеренным и тяжелым нарушениями функционального состояния печени, но с сохраненной функцией почек, корректировки дозы кларитромицина не требуется. Равновесная концентрация в плазме крови и системный клиренс кларитромицина не

отличаются у больных данной группы и здоровых пациентов. Равновесная концентрация14-ОН-кларитромицина у людей с нарушениями функции печени ниже,чем у здоровых.

Нарушение функции почек:

При нарушении функции почек увеличивается минимальное и максимальное содержание кларитромицина в плазме крови, период полувыведения, площадь под кривой концентрация-время кларитромицина и 14-ОН кларитромицина. Константа элиминации и выведение почками уменьшаются. Степень изменений этих параметров зависит от степени нарушения функции почек.

Пациенты пожилого возраста:

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

Пациенты с микобактериальными инфекциями:

Равновесные концентрации кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получавших кларитромицин в виде таблеток для обычных дозах (500 мг два раза в сутки), были сходными с таковыми у здоровых людей. Однако при применении кларитромицина в более высоких дозах, которые могут потребоваться для лечения микобактериальных инфекций, концентрации антибиотика могут значительно превышать обычные. У больных с ВИЧ-инфекцией, принимавших кларитромицин в дозе 1000 мг/сут или 2000 мг/сут в два приема, максимальная концентрацияC_{max} обычно составляли 2-4 мкг/мл и 5 - 10 мкг/мл, соответственно. При применении препарата в более высоких дозах отмечалось удлинение периода полувыведения по сравнению с таковым у здоровых людей, получавших кларитромицин в обычных дозах. Увеличение концентрации в плазме и длительности периода полувыведения при назначении кларитромицина в более высоких дозах согласуется с известной нелинейностью фармакокинетики препарата.

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к кларитромицину микроорганизмами:

инфекции верхних дыхательных путей (фарингит, тонзиллит);

инфекции нижних дыхательных путей (обострение бронхита, пневмония);

инфекции кожи и подкожной клетчатки;

диссеминированные или локализованные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium intracellulare*;

Локализованные инфекции, вызванные *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum и Mycobacterium kansasii*.

Противопоказания

• Одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, эрготамин, дигидроэрготамин, ловастатин, симвастатин, мидазолам для перорального приема(см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);

• Одновременное применение кларитромицина с колхицином у пациентов с нарушенной функцией почек и печени, принимающих ингибиторы Р-гликопротеина или мощныеингибиторы индуктора изофермента CYP3A4;

• Пациенты с наличием в анамнезе удлинения интервала QT, желудочковой аритмии или желудочковой тахикардии типа «пируэт»;

•Холестатическая желтуха/гепатит, возникшие при применении кларитромицина (в анамнезе), тяжелая печеночная недостаточность, протекающая одновременно с почечной недостаточностью, гипокалиемия;
• Детский возраст до 18 лет;
• Повышенная чувствительность к компонентам препарата и другим макролидам;
• Период грудного вскармливания.

С осторожностью
• Почечная недостаточность тяжелой и средней степени тяжести ;
• Дисфункция печени;
• Миастения gravias (возможно усиление симптомов);
• Одновременное применение с лекарственными препаратами, индуцирующими и метаболизирующимися изоферментом CYP3A4 (рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и др.), бензодиазепинами (алпразолам, триазолам, мидазолам для внутривенного применения), антиаритмическими препаратами класса IA и III, блокаторами «медленных» кальциевых каналов (верапамил, амлодипин, дилтиазем), которые метаболизируются индуктором изоферментаCYP3A4; у пациентов с ишемической болезнью сердца, 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
Применение при беременности возможно в тех случаях, когда нет более безопасной альтернативы, а риск для матери, связанный с самими заболеваниями, превышает потенциальный риск для плода.
При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос об отмене грудного вскармливания.

Способ применения и дозы
Для внутривенных инфузий.
Рекомендуемая доза кларитромицина в/в составляет 1,0 г сутки, разделенная на две равные дозы, каждая из которых вводится после растворения в соответствующем растворителе **капельно** в течение **60 мин и более**.
Запрещено внутримышечное и болюсное введение.
Пациенты с микобактериальными инфекциями
Данных по применению кларитромицина внутривенно у пациентов со сниженным иммунитетом нет. У ВИЧ-инфицированных пациентов кларитромицин применялся внутрь.
Взрослым пациентам с локализованными или диссеминированными инфекциями, вызванными *Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium avium* рекомендуемая доза кларитромицина составляет 1,0 г в сутки в два этапа введения.
Пациентам с нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин или концентрации сывороточного креатинина более 3.3 мг/100 мл) дозу снижают в 2 раза.
Внутривенное введение лекарственного препарата у тяжелых больных продолжается в течение 2-5 дней с последующим переводом пациента по решению врача на прием кларитромицина внутрь.

Приготовление инфузионного раствора:

1. Добавляют 10 мл воды для инъекций во флакон, содержащий 500 мг препарата. Во избежание образования осадка после растворения необходимо применение только воды для инъекций. Не следует применять растворители, содержащие консерванты или неорганические соли. Каждый 1 мл приготовленного раствора содержит 50 мг кларитромицина. При хранении приготовленного раствора при температуре от 5 °С до 25 °С разрешается его применение в течение 24 часов.
2. Приготовленный раствор (500 мг/10 мл воды для инъекций) следует смешать с 250 мл одного из перечисленных ниже растворов, после чего при отсутствии какого-либо осадка ввести внутривенно инфузионно: 5 % раствор декстрозы в растворе Рингера лактат, 5 % раствор глюкозы, раствор Рингера лактат, 5 % раствор декстрозы в 0,3 % растворе хлорида натрия, раствор Нормосол - М в 5 % растворе декстрозы, раствор Нормосол - R в 5 % растворе декстрозы, 5 % раствор декстрозы в 0,45 % растворе хлорида натрия, 0,9 % раствор хлорида натрия.

Полученный раствор препарата рекомендуется использовать немедленно после его приготовления.

Запрещается смешивание внутривенного инфузионного раствора кларитромицина с лекарственными или химическими веществами вследствие возможного нарушения физической или химической стабильности раствора.

Побочное действие

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

Со стороны сердечно-сосудистой системы:
Часто- вазодилатация
редко - остановка сердца, мерцательная аритмия, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, трепетание предсердий, экстрасистолия;
неизвестно - желудочковая тахикардия, в том числе типа «пируэт», геморрагии.

Со стороны пищеварительной системы:
часто - диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боли в области живота;
редко - эзофагит, гастрит, стоматит, глоссит, запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм;
неизвестно - острый панкреатит, изменение цвета языка и зубов, печеночная недостаточность, желтуха.

Со стороны нервной системы:
часто - головная боль, бессонница;
редко - головокружение, сонливость, тремор, беспокойство, потеря сознания, дискинезия;
неизвестно - судороги, психотические расстройства, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, нарушения сновидений («кошмарные» сновидения), мания.

Со стороны скелетно-мышечной системы:
редко - костно-мышечная скованность,усиление симптомов миастении gravis;
неизвестно - миопатия.

Со стороны мочевыделительной системы:
неизвестно - почечная недостаточность, интерстециальный нефрит.

Со стороны дыхательной системы:
редко - астма, тромбоэмболия легочной артерии.
Со стороны органов чувств:
редко - дисгевзия (искажение вкусовых ощущений), вертиго, нарушение слуха, звон в ушах;
неизвестно - глухота, агевзия (потеря вкусовых ощущений), паросмия, аносмия.
Аллергические реакции:
часто - сыпь;
редко - зуд, крапивница, анафилактоидная реакция, гиперчувствительность, дерматит буллёзный;
неизвестно - анафилактическая реакция, синдром Стивенса-Джонса, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS синдром), .
Изменение лабораторных показателей:
часто - отклонение в печеночной пробе;
редко –повышение концентрациикреатинина в крови, повышение концентрации мочевины в крови, изменение отношения альбумин - глобулин, лейкопения, повышенное содержание аланин-аминотрансферазы, повышенное содержание аспартат-аминотрансферазы;
неизвестно - агранулоцитоз, тромбоцитопения, глипогликемия, повышение показателя международного нормализованного отношения, удлинение протромбинового времени, изменение цвета мочи.
Со стороны кожи и подкожной жировой клетчатки:
часто - интенсивное потоотделение;
неизвестно - акне, пурпура Шенлейна-Геноха.
Со стороны обмена веществ и питания:
редко - анорексия, снижение аппетита.
Общие расстройства:
очень часто - флебит в месте инъекции;
часто - боль в месте инъекции, воспаление в месте инъекции;
редко -астения.
Инфекционные и паразитарные заболевания:
редко - целлюлит, кандидоз, вагинальная инфекция;
неизвестно - псевдомембранозный колит, рожа, эритразма.

Передозировка
В случае передозировки следует прекратить применение кларитромицина в/в и начать проводить соответствующую поддерживающую и симптоматическую терапию.
Прием большой дозы кларитромицина 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.
Гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывают существенного влияния на уровень кларитромицина в сыворотке, что характерно и для других препаратов группы макролидов.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами
Применение следующих препаратов совместно с кларитромицином противопоказано в связи с возможностью развития серьезных побочных эффектов: Цизаприд и пимозид

При совместном применении возможно увеличение концентрации цизаприда/пимозида, увеличение интервала QT, появление сердечных аритмий, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков, желудочковую тахикардию типа «пируэт».

Терфенадин и астемизол

При совместном применении возможно увеличение концентрации терфенадина/астемизола в крови, возникновение сердечных аритмий, увеличение интервала QT, желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Эрготамин/дигидроэрготамин

При совместном применении возможны следующие эффекты, связанные с острым отравлением препаратами группы эрготамина: сосудистый спазм, ишемия конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему.

Влияние других лекарственных препаратов на кларитромицин

Препараты, являющиеся индукторами изофермента CYP3A (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой), 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 плазменного уровня рифабутина и снижение сывороточного уровня кларитромицина с повышенным риском развития увеита.

Следующие препараты обладают доказанным или предполагаемым влиянием на концентрацию кларитромицина; в случае их совместного назначения с кларитромицином может потребоваться корректировка 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 уровень кларитромицина в плазме и ослаблять терапевтический эффект, и вместе с тем увеличивать уровень 14-OH-кларитромицина - метаболита, также являющегося микробиологически активным. Так как микробиологическая активность кларитромицина и14-OH-кларитромицина различна для разных бактерий, терапевтический эффект может снижаться при совместном применении кларитромицина и индукторов ферментов.

Этравирин

Воздействие кларитромицина снижается при применении этравирина, но повышается концентрация активного метаболита 14-OH-кларитромицина. Поскольку 14-OH-кларитромицин обладает низкой активностью по отношению к комплексу *Mycobacterium avium* (МАК), может меняться общая активность в отношении этого патогенного фактора, поэтому для лечения МАК 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 минимальной средней 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-OH-кларитромицина. 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-ОН-кларитромицина. Благодаря широкому терапевтическому диапазону, сокращение дозировки у пациентов с нормальной почечной функцией не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью целесообразно рассмотреть следующие варианты коррекции дозы: при клиренсе креатинина 30 - 60 мл/мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50 %; при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 75 %. Ритонавир не следует совместно принимать с кларитромицином в дозах, превышающих 1 г/день.

Пероральные гипогликемические средства /инсулин

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

Действие кларитромицина на другие лекарственные препараты

Противоаритмические средства (хинидин и дизопирамид).

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

Взаимодействия, обусловленные изоферментом CYP3A

Совместный прием кларитромицина, который, как известно, ингибирует индуктор изофермента 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 метаболизируется 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: алпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды спорыньи, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, пероральные антикоагулянты (например, варфарин), пимозид, хинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин, такролимус, терфенадин, триазолам и винбластин. К препаратам, взаимодействующим подобным образом через другие изоферменты в рамках системы цитохрома P450, относятся фенитоин, теофиллин и вальпроевая кислота.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

Как и другие макролиды, кларитромицин увеличивает концентрации ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (например, ловастатин и симвастатин). Противопоказан совместный прием кларитромицина с ловастатином или симвастатином (см. раздел «Противопоказания»). Пациенты должны быть обследованы для исключения признаков и симптомов миопатии. Имеются редкие сообщения о развитии рабдомиолиза у больных,

получавших терапию аторвастатином или розувастатином в сочетании с кларитромицином. При комбинированной терапии с кларитромицином следует применять аторвастатин или розувастатин в минимальных возможных дозах или применять статины, не зависящие от метаболизма изоферментом CYP3A (например, флувастатин или правастатин).

Пероральные антикоагулянты

При совместном приеме варфарина и кларитромицина возможны кровотечение и выраженное увеличение МНО и протромбинового времени. 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 назначении 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 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 увеличение 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 сыворотке. В популяции с низким уровнем метаболизма через индуктор изофермента CYP2D6 может потребоваться сокращение дозы толтеродина в присутствии ингибиторов изофермента CYP3A, таких как кларитромицин.

Триазолобензодиазепины (например, алпрозолам, мидазолам, триазолам)

При совместном применении мидазолама и кларитромицина в форме таблеток (500 мг два раза в день) отмечалось увеличение AUC мидазолама: в 2,7 раза после внутривенного введениямидазолама и в 7 раз после перорального приема. Необходимо избегать совместного

перорального приема мидазолама и кларитромицина. Если при внутривенном введении мидазолама одновременно назначен кларитромицин, следует тщательно контролировать состояние пациента для возможной коррекции дозы. Такие же меры предосторожности следует применять и к другим бензодиазепинам, которые метаболизируются изоферментом CYP3A, включая триазолам и алпразолам. Для бензодиазепинов, выведение которых не зависит от изофермента CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), маловероятно клинически значимое взаимодействие с кларитромицином.

При совместном применении кларитромицина и триазолама возможно воздействие на центральную нервную систему (ЦНС), например: сонливость и спутанность сознания. В

связи с этим, в случае совместного назначения, рекомендуется следить за симптомами нарушения ЦНС.

Взаимодействия 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 приеме кларитромицина и колхицина ингибирование Pgp и/или изофермент CYP3A может привести к усилению действия колхицина. Следует контролировать развитие клинических симптомов отравления колхицином. Зарегистрированы постмаркетинговые сообщения о случаях отравления колхицином при его одновременном применении с кларитромицином, чаще у пожилых пациентов. Некоторые из описанных случаев происходили с пациентами, страдающими почечной недостаточностью. Как сообщалось, некоторые случаи заканчивались летальным исходом.

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

Зидовудин

Одновременный пероральный прием таблеток кларитромицина и зидовудина взрослыми ВИЧ-инфицированными пациентами может привести к снижению равновесной концентрации зидовудина.

Поскольку кларитромицин влияет на всасывание зидовудина при пероральном приеме, взаимодействия можно в значительной степени избежать, принимая кларитромицин и зидовудин с интервалом в 4 часа.

Подобного взаимодействия не наблюдали у ВИЧ-инфицированных детей, принимавших детскую суспензию кларитромицина с зидовудином или дидезоксиинозином. Поскольку кларитромицин может препятствовать всасыванию зидовудина при их одновременном приеме внутрь у взрослых пациентов, подобное взаимодействие вряд ли возможно при применении кларитромицина в/в.

Фенитоин и вальпроат

Имеются данные о взаимодействиях ингибиторов изофермента CYP3A (включая кларитромицин) с препаратами, которые не метаболизируются с помощью изофермента CYP3A (фенитоином и вальпроатом). Для данных препаратов при совместном применении с кларитромицином рекомендуется определение их сывороточного уровня. Имеются сообщения о повышении сывороточного уровня фенитоина и вальпроата.

Двунаправленное взаимодействие лекарств

Атазанавир

Кларитромицин и атазанавир являются субстратами и ингибиторами изофермента CYP3A. Существует свидетельство двунаправленного взаимодействия этих препаратов. Совместное применение кларитромицина (500 мг два раза в день) и атазанавира (400 мг один раз в день) может привести к двукратному увеличению воздействия кларитромицина и уменьшению воздействия 14-ОН-кларитромицина на 70 %, с увеличением AUC атазанавира на 28 %. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина, у больных 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%, применяядля этого соответствующую лекарственную форму кларитромицина. Кларитромицин в дозах, превышающих 1000 мг в сутки, нельзя применять совместно с ингибиторами протеаз.

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 увеличить 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 применением 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.

Верапамил

При совместном приеме с кларитромицином возможны артериальная гипотензия, брадиаритмия и лактат-ацидоз.

Особые указания

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 печеночной дисфункции (повышение уровняпеченочных ферментов, гепатоцеллюлярный и/или холестатический гепатит). Также имеютсяслучаи печеночной недостаточности с летальным исходом, главным образом связанные сналичием серьезных сопутствующих заболеваний и/или одновременным применением других лекарственных средств. При появлении признаков 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. Антибактериальные препараты могут повредить нормальную микрофлору кишечника, что может привести к росту *Clostridium*

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.

В связи с опасностью удлинения интервала QT кларитромицин применяется с осторожностью у пациентов с ишемической болезнью сердца, тяжелой сердечной недостаточностью, гипомагниемией, выраженной брадикардией (менее 50 уд/мин) а также у пациентов, одновременнопринимающих антиаритмические препараты IАкласса (хинидин, прокаинамид) и III класса (дофетилид, амиодарон, соталол). Необходимо регулярно проводить контроль электрокардиограммы на предмет увеличения интервала QT.В случае совместного применения с варфарином или другими непрямыми антикоагулянтами необходим контроль за МНО и протромбиновым временем. 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 незначительной и умеренной степени тяжести чаще всего вызваны *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes* притом, что оба возбудителя могут быть устойчивы к макролидам. Поэтому важно проводить тест на чувствительность.

Когда противопоказаны бета-лактамные антибиотики (например, при аллергии) можно применять другие антибиотики, такие как клиндамицин, как антибиотики первого выбора.

Макролиды можно применять при инфекциях, вызванных *Corynebacterium minutissimum*, заболеваниях *acne vulgaris* и рожа, а так же в тех ситуациях, когда нельзя применять лечение пенициллином.

У пациентов, принимающих кларитромицин, сообщалось об усугублении симптомов миастении gravis.

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

Влияние на способность управлять автотранспортом и механизмами

Данных относительно влияния кларитромицина на способность управлять автотранспортом и механизмами, нет. Следует принимать во внимание потенциальную возможность головокружения, вертиго, спутанность сознания и дезориентации, которые могут возникнуть при применении данного препарата.

Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

500 мг активного вещества в виде лиофилизированной массы помещают во флакон бесцветного стекла, укупоренный пробкой из бромбутиловой резины, обжатой алюминиевым кольцом или алюминиевым колпачком «flipoff».

Растворитель (вода для инъекций): 10 мл в ампулу бесцветного стекла.

1 флакон с препаратом и 1 ампулу с растворителем вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

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

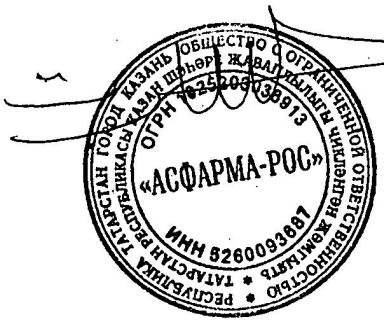
Срок хранения
2 года.
Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек
Отпускается по рецепту.

Производитель
Мустафа Невзат Илач Санаи А.Ш. Пак Иш Меркези., проф. Др. Булент, Таркан Сокак № 5/1, 34349 Гайреттепе, Стамбул, Турция
Тел. /факс (+90212)2757956
www.mn.com.tr

Претензии от потребителей направлять по адресу:
ООО «АСФАРМА-Рос» г. Казань
Тел/ факс 8-(843) 238-17-67; 8-(843) 238-24-75;

Генеральный директор Назми Санлы



МЗ РФ
ФГБУ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА ЦМЭСМП
0 0 0 0 0 0 0 0 0 4