

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЛП - 003315 - 171115

СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Кларитромицин

Регистрационный номер:

Торговое название: Кларитромицин

Международное непатентованное название: Кларитромицин

Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

Состав на одну таблетку

Активное вещество: кларитромицин – 500,00 мг.

Вспомогательные вещества: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза 6 сПз) – 13,57 мг, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза 100 сПз) – 266,48 мг, лактозы моногидрат – 176,36 мг, кремния диоксид коллоидный – 4,84 мг, магния стеарат – 7,75 мг.

Оболочка: Аквариус Преферред HSP BPP314073 Желтый (Aquarius Preferred HSP BPP314073 Yellow) [гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза 6 сПз) – 5,225 мг, коповидон – 3,990 мг, полидекстроза – 2,660 мг, макрогол-3350 (полиэтиленгликоль-3350) – 1,805 мг, триглицериды среднецепочечные – 0,570 мг, титана диоксид – 3,665 мг, краситель хинолиновый желтый лак – 1,064 мг, краситель железа оксид желтый – 0,019 мг, лак алюминиевый голубой (FD&C Blue No. 1 Aluminum Lake (11-13 %) – 0,002 мг] – 19,00 мг.

Описание:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, продолговатые, двояковыпуклые. На срезе белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик - макролид.

Код АТХ: J01FA09

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Полусинтетический антибиотик группы макролидов. Оказывает антибактериальное действие, взаимодействуя с 50S рибосомальной субъединицей бактерий и подавляя синтез белка в микробной клетке.

Кларитромицин продемонстрировал высокую активность *in vitro* против стандартных и изолированных культур бактерий. Высокоэффективен в отношении многих аэробных и анаэробных, грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Кроме того, данные *in vivo* и *in vitro* указывают на то, что кларитромицин действует на клинически значимые виды микобактерий. Исследования, проведенные *in vitro*, подтверждают высокую эффективность кларитромицина в отношении *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Helicobacter pylori*. Однако, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* и другие, не ферментирующие лактозу, грамотрицательные микроорганизмы невосприимчивы к действию кларитромицина.

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

аэробных грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*;

аэробных грамотрицательных микроорганизмов: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Neisseria gonorrhoeae*;

других микроорганизмов: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR), *Chlamydia trachomatis*;

микобактерий: *Mycobacterium avium* complex (MAC): *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*.

Продукция β -лактамазы не оказывает влияния на активность кларитромицина. Большинство штаммов стафилококков, резистентных к метициллину и оксациллину, обладает устойчивостью и к кларитромицину.

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

аэробные грамположительные микроорганизмы: *Streptococcus agalactiae*, стрептококки (группы C, F, G), стрептококки группы Viridans;

аэробные грамотрицательные микроорганизмы: Bordetella pertussis, Pasteurella multocida;
анаэробные грамположительные микроорганизмы: Clostridium perfringens, Peptococcus niger, Propionibacterium acnes;
анаэробные грамотрицательные микроорганизмы: Bacteroides melaninogenicus;
спирохеты: Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum;
кампилобактерии: Campylobacter jejuni.

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

Фармакокинетика

Всасывание и распределение

При приеме внутрь кларитромицин быстро и активно всасывается в желудочно-кишечном тракте. Абсолютная биодоступность составляет 50 %. Пища замедляет всасывание, существенно не влияя на биодоступность. При многократном приеме дозы препарата кумуляции не обнаружено, и характер метаболизма в организме человека не изменялся.

Кларитромицин в терапевтических концентрациях накапливается в коже, легких и мягких тканях (в них концентрации в 10 раз превышают плазменные).

Кларитромицин связывается с белками плазмы на 70 % в концентрации от 0,45 до 4,5 мкг/мл. При приеме кларитромицина пролонгированного действия внутрь в дозе 500 мг в день равновесные максимальные концентрации (C_{max}) кларитромицина и 14-гидроксикларитромицина в плазме крови составляют 1,3 и 0,48 мкг/мл, соответственно. При приеме препарата в дозе 1000 мг C_{max} кларитромицина и 14-гидроксикларитромицина достигла 2,4 мкг/мл и 0,67 мкг/мл, соответственно. Время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) в плазме при приеме лекарственной формы пролонгированного действия составляет 6 часов.

Кларитромицин и 14-гидроксикларитромицин хорошо распределяется во все ткани и жидкости организма. После перорального приема кларитромицина его содержание в спинномозговой жидкости остается невысоким (при нормальной проницаемости ГЭБ 1-2 % от уровня в сыворотке крови). Содержание в тканях обычно в несколько раз больше его содержания в сыворотке крови.

Метаболизм и выведение

Кларитромицин метаболизируется в системе цитохрома P450 с участием изоферментов CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 с образованием основного микробиологически активного метаболита 14-гидроксикларитромицина.

При приеме разовой дозы 500 мг периоды полувыведения ($T_{1/2}$) исходного лекарственного препарата и его основного метаболита для лекарственной формы пролонгированного действия в дозе 500 мг составили соответственно 5,3 часа и 7,7 часов; в дозе 1000 мг – 5,8 и 8,9 часов, соответственно.

Время наступления максимальной концентрации (TC_{max}) при приеме как 500 мг, так и 1000 мг составляет приблизительно 6 часов. При равновесном состоянии C_{max} 14-гидроксикларитромицина не увеличивается пропорционально дозам кларитромицина, в то время периоды полувыведения как кларитромицина, так и его основного метаболита увеличиваются с повышением дозы. Нелинейный характер фармакокинетики кларитромицина связан с уменьшением образования 14-гидроксилированного и N-деметилизованного метаболитов при применении более высоких доз, что указывает на нелинейность метаболизма кларитромицина при приеме высоких доз.

Выводится почками и кишечником (20-30 % в неизменной форме, остальное – в виде метаболитов).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Заболевания печени

У пациентов со средней и тяжелой степенью нарушения функции печени, но с сохраненной функцией почек коррективы дозы кларитромицина не требуется, равновесные концентрации (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.

Заболевания почек

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 с мочой уменьшаются. Степень изменений этих параметров зависит от степени нарушения функции почек.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста концентрация кларитромицина и 14-гидроксикларитромицина в крови была выше, а выведение медленнее, чем у молодых людей. Считают, что изменения фармакокинетики у пожилых больных связаны, в первую

очередь, с изменениями клиренса креатинина и функционального состояния почек, а не с возрастом пациентов.

ВИЧ-инфекция

Равновесная концентрация кларитромицина и 14-гидроксикларитромицина у больных с ВИЧ-инфекцией, получавших кларитромицин в обычных дозах (500 мг 1 раза в сутки), были сходными с таковыми у здоровых людей. Однако при применении кларитромицина в более высоких дозах, концентрации антибиотика могут значительно превышать обычные. У больных с ВИЧ-инфекцией, принимавших кларитромицин в дозе 1 г/сут и 2 г/сут в 2 приема $C_{\max}$ обычно составляли 2-4 мкг/мл и 5-10 мкг/мл, соответственно. При применении препарата в более высоких дозах отмечалось удлинение $T_{1/2}$ по сравнению с таковым у здоровых людей, получавших кларитромицин в обычных дозах. Увеличение концентраций 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 препарату микроорганизмами:

- инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов (фарингит, синусит);
- инфекции нижних отделов дыхательных путей (бронхит, внебольничная пневмония);
- инфекции кожи и мягких тканей (такие как фолликулит, воспаление подкожной клетчатки, рожа).

Противопоказания

- гиперчувствительность к кларитромицину и другим компонентам препарата, а также повышенная чувствительность к другим антибиотикам группы макролидов;
- одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, алкалоидами спорыньи (например, эрготамин, дигидроэрготамин), мидазолам для перорального применения (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременный прием кларитромицина с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4 (ловастатин, симвастатин), в связи с повышением риска миопатии, включая рабдомиолиз;
- одновременный прием колхицина у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек;

- одновременный прием ингибиторов Р-гликопротеина или мощных ингибиторов изофермента CYP3A4;
- пациентам с удлинением интервала QT в анамнезе или желудочковой аритмией, включая полиморфную желудочковую тахикардию («torsade de pointes»);
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), одновременный прием кларитромицина с тикагрелором или ранолазином;
- тяжелая печеночная недостаточность, протекающая одновременно с почечной недостаточностью;
- холестатическая желтуха/гепатит, возникшие при применении кларитромицина (в анамнезе);
- порфирия;
- гипокалиемия (риск удлинения интервала QT);
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

- почечная недостаточность средней степени тяжести;
- печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести;
- ИБС, тяжелая сердечная недостаточность, выраженная брадикардия (менее 50 уд/мин);
- одновременный прием кларитромицина с другими ототоксичными препаратами, особенно аминогликозидами;
- одновременный прием кларитромицина со статинами, независящими от метаболизма изофермента CYP3A (например, флувастатин);
- одновременный прием с бензодиазепинами, такими как алпразолам, триазолам, мидазолам для внутривенного применения;
- одновременный прием с препаратами, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, например, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, метилпреднизолон, /омепразол, непрямые антикоагулянты (например: варфарин), хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус, винбластин;
- одновременный прием с препаратами, индуцирующими изофермент CYP3A4 (например: рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный);
- одновременный прием с блокаторами «медленных» кальциевых каналов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (например: верапамил, амлодипин, дилтиазем);

- одновременный прием антиаритмических препаратов IA класса (хинидин, прокаинамид) и III класса (дофетилид, амиодарон, соталол);
- гипомагниемия;
- беременность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Безопасность применения кларитромицина у беременных и кормящих женщин не установлена. Применение препарата при беременности (особенно в I триместре) возможно только при наличии четких показаний и только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и/или отсутствует более безопасная терапия альтернативными препаратами. Если беременность наступает в период применения препарата, пациентку следует предупредить о возможных рисках для плода.

Известно, что кларитромицин проникает в грудное молоко, поэтому при необходимости его применения в период лактации следует решить вопрос об отмене грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Таблетки следует принимать внутрь во время еды. Таблетки нельзя разламывать или разжевывать, их необходимо проглатывать целиком.

Взрослым и детям старше 12 лет – по 1 таблетке (500 мг) 1 раз в сутки во время еды. В тяжелых случаях дозу увеличивают до 2 таблеток (1000 мг) 1 раз в сутки во время еды. Продолжительность лечения обычно составляет 5-14 дней. Исключение составляют внебольничная пневмония и синусит, которые требуют лечения от 6 до 14 дней.

Пациентам с нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) дозу кларитромицина снижают в 2 раза от обычной рекомендованной дозы.

Побочные действия

Побочные действия представлены в зависимости от воздействия на органы и системы органов.

Перечисленные ниже нежелательные явления, отмеченные при применении кларитромицина, распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неуточненная частота (не может быть подсчитана по имеющимся данным).

В каждой группе нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто - кандидоз, гастроэнтерит; неуточненная частота - рожа, эритезма, псевдомембранозный колит. Как и при

применении других антибактериальных препаратов возможны также вторичные инфекции (в том числе вагинальные).

Со стороны крови и лимфатической системы: редко - лейкопения, эозинофилия, нейтропения; неуточненная частота - агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: нечасто - аллергические реакции (крапивница, кожный зуд, макуло-папулезная сыпь, гиперемия кожи); неуточненная частота - анафилактическая реакция, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз - синдром Лайелла (потенциально опасный для жизни), лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром).

Психические расстройства: нечасто - тревожность, сонливость; неуточненная частота - спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, психотические расстройства, «кошмарные» сновидения, мания.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль, бессонница; нечасто - головокружение, тремор; неуточненная частота - парестезии, судороги.

Со стороны органов чувств: часто - дисгевзия (извращение вкуса); нечасто - вертиго, нарушение слуха, шум в ушах; неуточненная частота - потеря слуха, проходящая после отмены препарата, авгезия, паросмия, аносмия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - вазодилатация; нечасто - удлинение интервала QT на ЭКГ (как и у других макролидов), трепетание предсердий; неуточненная частота - желудочковая тахикардия, в том числе типа «пируэт» («torsade de pointes»).

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто - астма, тромбоэмболия легочной артерии, носовое кровотечение.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - тошнота, боли в животе, диспепсия; нечасто - рвота, диарея, глоссит, стоматит, вздутие живота, запор, отрыжка, метеоризм, сухость слизистой полости рта, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастрит, прокталгия; неуточненная частота - острый панкреатит, изменение цвета зубов и языка.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто - холестаз, гепатоцеллюлярный и холестатический гепатит; очень редко - в единичных случаях регистрировали факты смерти от печеночной недостаточности, которые обычно наблюдались при наличии серьезных сопутствующих заболеваний и/или одновременном применении других лекарственных средств; неуточненная частота - холестатическая желтуха.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто - интенсивное потоотделение; неуточненная частота - акне, геморрагии.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: нечасто - миалгия, мышечный спазм; неуточненная частота - миопатия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: неуточненная частота - почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

Со стороны обмена веществ и питания: нечасто - анорексия, снижение аппетита.

Лабораторные показатели: часто - повышение активности «печеночных» ферментов; нечасто - повышение концентрации креатинина, повышение активности щелочной фосфатазы, неуточненная частота - повышение значения международного нормализованного отношения, удлинение протромбинового времени, повышение билирубина.

Общие расстройства: нечасто - астения, боль в грудной клетке, озноб, утомляемость, недомогание, гипертермия.

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 «печеночных» ферментов 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 АЛТ и АСТ в крови, а также снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов. У небольшого числа пациентов также было зарегистрировано повышение концентрации остаточного азота мочевины.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, боли в животе, диарея, головная боль, спутанность сознания.

Лечение: промывание желудка, симптоматическая терапия. Гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывает существенного влияния на концентрацию кларитромицина в сыворотке, что характерно и для других препаратов группы макролидов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном приеме кларитромицин увеличивает концентрацию в крови препаратов, метаболизирующихся в печени с помощью изоферментов цитохрома P450 (CYP3A), возможно взаимное повышение их концентраций, что может усилить или продлить как терапевтические, так и побочные эффекты. **Противопоказан** совместный прием с такими препаратами, как астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, эрготамин, дигидроэрготамин, алпразолам, мидазолам, триазолам (пероральные лекарственные формы), симвастатин, ловастатин в связи с возможностью развития серьезных побочных эффектов (см. «Противопоказания»).

Цизаприд и пимозид

При совместном применении возможно: увеличение концентрации цизаприда, увеличение интервала QT, появление сердечных аритмий, включая желудочковую тахикардию, в том числе типа «пируэт», фибрилляцию желудочков.

Терфенадин и астемизол

При совместном применении возможно: увеличение концентрации терфенадина/астемизола в крови, возникновение сердечных аритмий, увеличение интервала QT, желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и пируэтной тахикардии.

Эрготамин/дигидроэрготамин

При совместном применении возможны следующие эффекты, связанные с острым отравлением препаратами группы эрготамин: 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 продырявленный), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтической концентрации кларитромицина, что приводит к снижению его эффективности. Кроме того, необходимо наблюдать за концентрацией индуктора изофермента CYP3A в плазме крови, который может повыситься / из-за ингибирования индуктора изофермента CYP3A кларитромицином. При совместном применении рифабутин и кларитромицин наблюдалось повышение плазменной концентрации 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 Р450, такие как эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин могут ускорять метаболизм кларитромицина и, таким образом, снижать концентрацию кларитромицина в плазме и ослаблять его терапевтический эффект, и вместе с тем повышать концентрацию 14-ОН-кларитромицина - метаболита, также являющегося микробиологически активным. Поскольку микробиологическая активность кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина отличается в отношении разных 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 их 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 взрослого добровольца привел к увеличению минимальной средней равновесной концентрации кларитромицина (C_{ss}) 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

При совместном приеме ритонавира в 600 мг/сутки и кларитромицина 1 г в сутки возможно снижение метаболизма кларитромицина (увеличение C_{max} на 31 %, C_{min} на 182 % и AUC на 77 %), полное подавление образования 14-гидроксикларитромицина. 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 %. Ритонавир не следует совместно принимать с кларитромицином в дозах, превышающих 1 г в день. У пациентов с КК менее 30 мл/мин дозу кларитромицина следует снизить на 75%, используя для этого соответствующую лекарственную форму кларитромицина.

Пероральные сахароснижающие средства / Инсулин

Одновременное применение кларитромицина и пероральных сахароснижающих препаратов и/или инсулина может привести к выраженной гипогликемии. При одновременном применении кларитромицина с некоторыми пероральными сахароснижающими препаратами, такими как натеглинид, пиоглитазон, репаглинид, розиглитазон вследствие ингибирования изофермента CYP3A кларитромицином может возникнуть гипогликемия. Рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.

Действие кларитромицина на другие лекарственные препараты

Антиаритмические препараты (хинидин и дизопирамид)

При совместном применении с хинидином или дизопирамидом возможно возникновение желудочковой тахикардии типа «пируэт». 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 CYP3A4

Совместный прием кларитромицина, который, как известно, ингибирует фермент 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, например, алпразолам, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, непрямые антикоагулянты (например, варфарин), хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус, триазолам и винбластин. Также к CYP3A агонистам относятся следующие препараты, противопоказанные к совместному применению с кларитромицином: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, ловастатин, симвастатин и алкалоиды спорыньи (см. раздел «Противопоказания»). К препаратам, взаимодействующим

подобным образом через другие изоферменты в рамках системы цитохрома P450, относятся фенитоин, теофиллин и вальпроевая кислота.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

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

Кларитромицин следует применять с осторожностью при комбинированной терапии со статинами. В случае необходимости совместного приема, рекомендуется принимать наименьшую дозу статина. Необходимо применять статины, не зависящие от метаболизма изофермента CYP3A (например: флувастатин).

Пероральные антикоагулянты

Существует риск серьезных кровотечений и существенного повышения протромбинового времени при одновременном применении кларитромицина и варфарина. Если пациенты одновременно получают кларитромицин и пероральные антикоагулянты, следует тщательно контролировать протромбиновое время и МНО.

Омепразол

При совместном назначении кларитромицина и омепразола возможно увеличение равновесных плазменных концентраций омепразола (C_{max} , AUC_{0-24} , $T_{1/2}$ на 30 %, 89 % и 34 %, соответственно).

Силденафил, тадалафил и варденафил

Каждый из этих ингибиторов фосфодиэстеразы метаболизируется, по крайней мере частично, с участием 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 назначении этих препаратов совместно следует рассмотреть возможность уменьшения дозы силденафила, тадалафила и варденафила.

Теофиллин, карбамазепин

Возможно повышение концентрации теофиллина или карбамазепина в системном кровотоке.

Толтеродин

Первичный метаболизм толтеродина осуществляется через 2D6 изоформу цитохрома P450 (CYP2D6). Однако в части популяции, лишенной изофермента CYP2D6, метаболизм происходит через 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 изоферментов CYP3A, таких как кларитромицин.

Триазолобензодиазепины (например: алпразолам, мидазолам, триазолам)

При совместном применении кларитромицина (500 мг два раза в день) возможно увеличение AUC мидазолама: в 7 раз после перорального приема и в 2,7 раз после внутривенного введения. Необходимо избегать совместного перорального приема мидазолама и кларитромицина. Если вместе с кларитромицином применяется внутривенная форма мидазолама, следует тщательно контролировать состояние пациента для возможной коррекции дозы. Такие же меры предосторожности следует применять и к другим бензодиазепинам, которые метаболизируются изоферментом CYP3A, включая триазолам и алпразолам. Для бензодиазепинов, выведение которых не зависит от CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), клинически значимое взаимодействие с кларитромицином маловероятно.

При совместном использовании кларитромицина и триазолама возможно воздействие на центральную нервную систему (ЦНС), например, сонливость и спутанность сознания. В связи с этим, в случае совместного применения, рекомендуется следить за симптомами нарушения ЦНС.

Взаимодействие с другими препаратами

Колхицин

Колхицин является субстратом как CYP3A, так и белка-переносчика, ответственного за выведение препарата, Р-гликопротеида (Pgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды ингибируют CYP3A и Pgp. При совместном приеме кларитромицина и колхицина, ингибирование Pgp и/или CYP3A может привести к усилению действия колхицина. Необходим контроль возможного развития клинических симптомов интоксикации колхицином, особенно у пожилых пациентов и пациентов с хронической почечной недостаточностью (сообщалось о случаях с летальным исходом). У пациентов с нормальной функцией почек и печени необходимо снижать дозу колхицина при одновременном применении с кларитромицином.

Одновременное применение кларитромицина и колхицина противопоказано пациентам с нарушенной функцией печени или почек (см. раздел «Противопоказания»).

Дигоксин

Предполагается, что дигоксин является субстратом Pgp. Известно, что кларитромицин ингибирует Pgp. При совместном приеме дигоксина и кларитромицина ингибирование Pgp кларитромицином может привести к усилению действия 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 необходимо тщательно контролировать концентрацию дигоксина в сыворотке крови.

Зидовудин

Одновременный пероральный прием 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 4 часа.

Этот вид взаимодействия не встречается у ВИЧ-инфицированных детей, получающих кларитромицин в виде суспензии совместно с зидовудином или дидезоксинозином. Поскольку кларитромицин может препятствовать всасыванию зидовудина при их одновременном приеме внутрь у взрослых пациентов, подобное взаимодействие вряд ли возможно при использовании кларитромицина внутривенно.

Фенитоин и вальпроевая кислота

Имеются данные о взаимодействиях ингибиторов CYP3A (включая кларитромицин) с препаратами, которые не метаболизируются с помощью 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 лекарственных препаратов

Атазанавир

Кларитромицин и атазанавир являются как субстратами, так и ингибиторами CYP3A. Существует свидетельство двунаправленного взаимодействия этих препаратов. Совместное применение кларитромицина (500 мг 2 раза в день) и атазанавира (400 мг раз в день ежедневно) может привести к двукратному увеличению воздействия

кларитромицина и уменьшению 14-ОН-кларитромицина на 70 %, с увеличением AUC атазанавира на 28 %. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина, уменьшения его дозы у пациентов с нормальной почечной функцией не требуется. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) доза кларитромицина должна быть снижена на 50 %. У пациентов с КК менее 30 мл/мин дозу кларитромицина следует снизить на 75 %, используя для этого соответствующую лекарственную форму кларитромицина. Кларитромицин в дозах, превышающих 1000 мг в сутки, нельзя назначать 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.

При совместном приеме с кларитромицином возможно снижение артериального давления, брадиаритмия и молочнокислый ацидоз.

Итраконазол

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

Саквинавир

Кларитромицин и саквинавир являются субстратами и ингибиторами изофермента CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. При одновременном применении кларитромицина (500 мг 2 раза в день) и саквинавира (в мягких желатиновых капсулах, 1200 мг 3 раза в день) возможно увеличение AUC и C_{ss} саквинавира на 177 % и 187 %, а кларитромицина - на 40 %. При совместном применении этих двух препаратов в течение ограниченного времени и в дозах/составах, указанных выше, корректировка дозы не требуется. Результаты исследования лекарственных взаимодействий при монотерапии саквинавиром могут не соответствовать

эффектам, наблюдаемым при терапии саквинавиром/ритонавиром. При приеме саквинавира совместно с ритонавиром следует учитывать потенциальное влияние ритонавира на кларитромицин.

Особые указания

Большинство штаммов стафилококков, устойчивых к метициллину и оксациллину, резистентны к кларитромицину. Длительный прием антибиотиков может приводить к образованию колоний с увеличенным количеством нечувствительных бактерий и грибов. При суперинфекции необходимо назначить соответствующую терапию.

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

При наличии хронических заболеваний печени необходимо проводить регулярный контроль ферментов сыворотки крови.

При лечении практически всеми антибактериальными средствами, в т.ч. кларитромицином, описаны случаи псевдомембранозного колита, тяжесть которого может варьироваться от легкой до угрожающей жизни. Антибактериальные препараты могут изменить нормальную микрофлору кишечника, что может привести к росту *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.

Кларитромицин следует с осторожностью применять у пациентов с ИБС, тяжелой сердечной недостаточностью, гипوماгнемией, выраженной брадикардией (менее 50 уд/мин), а также при одновременном применении с антиаритмическими препаратами IA класса (хинидин, прокаинамид) и III класса (дофетилид, амиодарон, соталол). При данных состояниях и при одновременном приеме препарата с этими препаратами следует регулярно проводить контроль ЭКГ на предмет увеличения интервала QT.

Возможно развитие перекрестной резистентности к кларитромицину и другим антибиотикам группы макролидов, а также линкомицину и клиндамицину.

Учитывая растущую резистентность *Streptococcus pneumoniae* к 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 степени тяжести чаще всего вызваны *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*. При этом оба возбудителя могут быть устойчивы к макролидам. Поэтому важно проводить тест на чувствительность.

При длительном или повторном применении препарата возможно развитие суперинфекции (рост нечувствительных бактерий и грибов). При появлении вторичной инфекции должна быть назначена адекватная терапия.

Макролиды можно применять при инфекциях, вызванных *Corynebacterium minutissimum* (эритразма), при угрях обыкновенных и роже, а также в тех ситуациях, когда нельзя применять пенициллин.

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

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

При одновременном применении кларитромицина с пероральными сахароснижающими препаратами рекомендуется проводить тщательный мониторинг уровня глюкозы.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально/опасными видами деятельности, так как некоторые побочные эффекты кларитромицина, такие как головокружение, сонливость, могут отрицательно влиять на способность управления транспортным средством и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг.

По 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

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

По 7 или 14 таблеток в тубу полимерную с крышкой-компенсатором.

Тубу вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Наименование и адрес производителя/организация, принимающая претензии потребителей:

ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм», 634009, Россия, г. Томск, пр. Ленина, д. 211,
тел./факс (3822) 40-28-56, www.pharmstd.ru

Представитель

ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм»



С.В. Барыкин