

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кларитромицин – ВЕРТЕКС

Регистрационный номер:**Торговое наименование:** Кларитромицин – ВЕРТЕКС**Международное непатентованное или группировочное наименование:** кларитромицин**Лекарственная форма:** капсулы**Состав**

Одна капсула содержит:

действующее вещество: кларитромицин – 250,0 мг;*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат – 27,4 мг, повидон К-17 (поливинилпирролидон низкомолекулярный) – 14,5 мг, крахмал кукурузный – 10,5 мг, кроскармеллоза натрия – 6,4 мг, тальк – 6,4 мг, кальция стеарат – 3,2 мг, полисорбат 80 – 1,6 мг;*капсулы твердые желатиновые:* титана диоксид – 2,0 %, желатин – до 100 %.**Описание**

Твердые желатиновые капсулы № 0 белого цвета. Содержимое капсул – порошок или уплотненная масса белого или белого с желтоватым оттенком цвета, распадающаяся при нажатии.

Фармакотерапевтическая группа

Антибиотик-макролид.

Код АТХ

J01FA09

Фармакологические свойства**Фармакодинамика**

Кларитромицин является полусинтетическим антибиотиком группы макролидов и оказывает антибактериальное действие, взаимодействуя с 50S рибосомальной субъединицей и подавляя синтез белка бактерий, чувствительных к нему.

Кларитромицин высокоэффективен *in vitro* в отношении как стандартных лабораторных штаммов бактерий, так и выделенных у пациентов в ходе клинической практики. Он проявляет высокую активность в отношении широкого ряда аэробных и анаэробных, грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) кларитромицина для большинства возбудителей меньше, чем МПК эритромицина в среднем на одно \log_2 разведение.

Оказывает бактерицидное действие в отношении *Helicobacter pylori*, данная активность кларитромицина выше при нейтральном pH, чем при кислом.

Кроме того, данные *in vitro* и *in vivo* указывают на то, что кларитромицин действует на клинически значимые виды микобактерий.

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

микроорганизмы невосприимчивы к действию кларитромицина.

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

- аэробные грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*;
- аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Neisseria gonorrhoeae*;
- другие микроорганизмы: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR);
- микобактерии: *Mycobacterium avium* complex (MAC): *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*; *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*.

Продукция бета-лактамазы не оказывает влияния на активность кларитромицина.

Большинство штаммов стафилококков, резистентных к метициллину и оксациллину, обладают устойчивостью и к кларитромицину.

Helicobacter pylori

Чувствительность *H. pylori* к кларитромицину изучалась на изолятах *H. pylori*, выделенных от 104 пациентов до начала терапии препаратом. У 4-х пациентов были выделены резистентные к кларитромицину штаммы *H. pylori*, у 2-х – штаммы с умеренной резистентностью, у остальных 98 пациентов изоляты *H. pylori* были чувствительны к кларитромицину.

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

- аэробные грамположительные микроорганизмы: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococci* (группы C, F, G), *Viridans group streptococci*;
- аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*;
- анаэробные грамположительные микроорганизмы: *Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*;
- анаэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Bacteroides melaninogenicus*;
- спирохеты: *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*;
- кампилобактерии: *Campylobacter jejuni*.

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

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

Тест на чувствительность

Количественные методы, требующие измерения диаметра зоны подавления роста, дают наиболее точные оценки чувствительности бактерий к антимикробным препаратам. Одна из рекомендуемых методик для определения чувствительности использует диски, импрегнированные 15 мкг кларитромицина (диско-диффузионный метод Кирби-Бауэра); при интерпретации теста диаметры зон подавления роста коррелируют со значениями МПК кларитромицина. Значения МПК определяются методом разведения в бульоне или в агаре.

При использовании этих методик, отчет из лаборатории о том, что штамм является «чувствительным», указывает на то, что возбудитель инфекции, вероятно, ответит на лечение. Ответ «резистентный» указывает на то, что возбудитель, возможно, не ответит на лечение. Ответ «промежуточная чувствительность» предполагает, что терапевтический

эффект препарата может быть неоднозначен или микроорганизм может оказаться чувствительным при использовании более высоких доз препарата (промежуточная чувствительность также называется «умеренной чувствительностью»).

Фармакокинетика

Всасывание

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

Распределение, метаболизм и выведение

Кларитромицин метаболизируется в системе цитохрома P450 (CYP3A4) печени. При приеме повторных доз препарата кумуляции практически не обнаружено, и характер метаболизма в организме человека не изменялся.

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

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

У здоровых добровольцев при применении кларитромицина в дозе 250 мг 2 раза в сутки максимальные концентрации (C_{max}) кларитромицина и 14-гидрохлорид кларитромицина в плазме крови достигались через 2-3 дня и составляли 1 мкг/мл и 0,6 мкг/мл соответственно. Периоды полувыведения ($T_{1/2}$) исходного препарата и его основного метаболита составляли 3-4 часа и 5-6 часов соответственно.

При применении кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза в сутки C_{max} кларитромицина и 14-гидрохлорид кларитромицина в плазме крови достигались после приема 5-ой дозы и составляли в среднем 2,7-2,9 мкг/мл и 0,83-0,88 мкг/мл соответственно. $T_{1/2}$ исходного препарата и его основного метаболита составляли соответственно 4,5-4,8 часов и 6,9-8,7 часов. C_{max} 14-гидрохлорид кларитромицина не увеличивалась пропорционально дозе кларитромицина, в то время как $T_{1/2}$ как кларитромицина, так и его гидроксированного метаболита имели тенденцию к увеличению с повышением дозы. Такая нелинейная фармакокинетика кларитромицина в сочетании с уменьшением образования 14-гидрохлорид кларитромицина и N-деметилованного метаболита при высоких дозах указывает на нелинейный метаболизм кларитромицина, который становится более выраженным при высоких дозах.

Почками выводится около 37,9 % после приема внутрь кларитромицина в дозе 250 мг и 46 % после приема кларитромицина в дозе 1200 мг; кишечником выводится около 40,2 % и 29,1 % соответственно.

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

Примеры тканевых и плазменных концентраций

| Концентрации (250 мг каждые 12 часов) | | |
|---------------------------------------|------------------|---------------------|
| Вид ткани | Тканевые (мкг/г) | Плазменные (мкг/мл) |
| Миндалины | 1,6 | 0,8 |
| Легкие | 8,8 | 1,7 |

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов со средней и тяжелой степенью нарушения функции печени, но с сохраненной функцией почек коррекция дозы кларитромицина не требуется. Равновесная концентрация в плазме крови и системный клиренс кларитромицина не отличаются у пациентов данной группы и здоровых добровольцев. Равновесная концентрация 14-гидроксикларитромицина у пациентов с нарушениями функции печени ниже, чем у здоровых.

Пациенты с нарушениями функции почек

При нарушении функции почек увеличиваются минимальная концентрация (C_{min}) и C_{max} кларитромицина в плазме крови, $T_{1/2}$, площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) кларитромицина и его метаболита 14-гидроксикларитромицина. Константа элиминации и выведение почками уменьшаются. Степень изменения этих параметров зависит от степени нарушения функции почек.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста концентрация кларитромицина и его метаболита 14-гидроксикларитромицина в крови была выше, а выведение медленнее, чем у группы молодых людей. Однако, после коррекции с учетом почечного клиренса креатинина (КК) не было отличий в обеих группах. Таким образом, основное влияние на фармакокинетические параметры кларитромицина оказывает функция почек, а не возраст.

Пациенты с микобактериальными инфекциями

Равновесные концентрации кларитромицина и 14-гидроксикларитромицина у пациентов 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 пациентов с ВИЧ-инфекцией, принимавших кларитромицин в дозе 1000 мг в день и 2000 мг в день, в 2 приема, равновесные значения 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. Повышение концентраций в плазме и удлинение $T_{1/2}$ при применении кларитромицина в более высоких дозах согласуется с известной нелинейной фармакокинетикой препарата.

Комбинированное лечение с омепразолом

Кларитромицин по 500 мг 3 раза в сутки в комбинации с омепразолом в дозе 40 мг/сутки способствует увеличению $T_{1/2}$ и AUC омепразола. У всех пациентов, получавших комбинированную терапию, в сравнении с пациентами, получавшими один омепразол, наблюдалось увеличение на 89 % AUC и на 34 % $T_{1/2}$ омепразола. У кларитромицина C_{max} , C_{min} и AUC 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 приема в группе, получавшей комбинацию, в 25 раз превосходили таковые показатели в группе пациентов, получавших один кларитромицин. Концентрации кларитромицина в тканях желудка через 6 ч после приема 2 препаратов в 2 раза превышали данные, полученные в группе пациентов, получавших только кларитромицин.

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к кларитромицину микроорганизмами у взрослых и детей старше 12 лет:

- инфекции нижних дыхательных путей (такие как бронхит, пневмония);
- инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (такие как фарингит, синусит);
- инфекции кожи и мягких тканей (такие как фолликулит, воспаление подкожной клетчатки, рожа);
- диссеминированные или локализованные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium intracellulare*;
- локализованные инфекции, вызванные *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* и *Mycobacterium kansasii*;
- профилактика распространения инфекции, обусловленной комплексом *Mycobacterium avium* (MAC), у ВИЧ-инфицированных пациентов с содержанием лимфоцитов CD4 (Т-хелперных лимфоцитов) не более 100 в 1 мм³;
- эрадикация *H. pylori* и снижение частоты рецидивов язвы двенадцатиперстной кишки;
- одонтогенные инфекции.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к кларитромицину, другим компонентам препарата и к другим макролидам;
- удлинение интервала QT в анамнезе (врожденное или приобретенное зарегистрированное удлинение интервала QT) или желудочковая аритмия, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременный прием кларитромицина с ломитапидом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- кларитромицин не следует применять у пациентов с электролитными нарушениями (гипокалиемией или гипомагниемией) в связи с риском удлинения интервала QT;
- одновременный прием кларитромицина с тикагрелором или ранолазином;
- одновременный прием кларитромицина с астемизолом, цизапридом, пимозидом, терфенадином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременный прием кларитромицина с алкалоидами спорыньи, например, эрготамином, дигидроэрготамином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременный прием кларитромицина с мидазоламом для перорального применения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременный прием кларитромицина с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4 (ловастатин, симвастатин), в связи с повышением риска миопатии, включая рабдомиолиз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременный прием кларитромицина с колхицином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- тяжелая печеночная недостаточность, протекающая одновременно с почечной недостаточностью;
- холестатическая желтуха/гепатит в анамнезе, развившиеся при применении кларитромицина (см. раздел «Особые указания»);
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- порфирия;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностьюю

- почечная недостаточность средней и тяжелой степени;
- печеночная недостаточность средней и тяжелой степени;
- одновременный прием кларитромицина с бензодиазепинами, такими как алпразолам, триазолам, мидазолам для внутривенного применения или для нанесения на слизистую оболочку рта (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременный прием кларитромицина с другими ототоксичными препаратами, особенно аминогликозидами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременный прием с препаратами, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, например, карбамазепин, цистостазол, циклоспорин, дизопирамид, метилпреднизолон, омепразол, непрямые антикоагулянты (например, варфарин), хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус, винбластин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременный прием с препаратами, индуцирующими изофермент CYP3A4, например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременный прием кларитромицина со статинами, не зависящими от метаболизма изофермента CYP3A4 (например, флувастатин) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременный прием с блокаторами «медленных» кальциевых каналов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем);
- одновременный прием кларитромицина с пероральными антикоагулянтами прямого действия, такими как дабигатран, ривароксабан, аписабан, особенно у пациентов с высоким риском развития кровотечений;
- пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), тяжелой сердечной недостаточностью, 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

Беременность

Безопасность применения кларитромицина при беременности не установлена.

Основываясь на различных результатах, полученных в исследованиях на животных, а также на опыте применения у людей, нельзя исключить возможность неблагоприятного воздействия на эмбриофетальное развитие. Некоторые наблюдательные исследования, оценивающие воздействие кларитромицина в I и II триместрах беременности, выявили повышенный риск самопроизвольного аборта по сравнению с отсутствием антибиотикотерапии или применением других антибиотиков в аналогичные сроки беременности. Имеющиеся эпидемиологические исследования риска серьезных врожденных пороков развития при применении макролидов, включая кларитромицин, во время беременности демонстрируют противоречивые результаты.

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

Период грудного вскармливания

Было установлено, что ребенок, находившийся на грудном вскармливании, может получить около 1,7 % от материнской дозы кларитромицина с поправкой на массу тела матери. Безопасность применения кларитромицина для детей на грудном вскармливании не установлена. При необходимости приема в период грудного вскармливания кормление

грудью необходимо прекратить.

Фертильность

Исследования, проведенные на крысах, показали отсутствие влияния на фертильность.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи.

Обычная рекомендованная доза кларитромицина для взрослых и детей старше 12 лет – 250 мг 2 раза в сутки. В более тяжелых случаях дозу увеличивают до 500 мг 2 раза в сутки.

Обычно продолжительность лечения составляет от 5 до 14 дней, при внебольничной пневмонии и синусите – от 6 до 14 дней.

Для лечения микобактериальных инфекций, кроме туберкулеза, рекомендована доза кларитромицина 500 мг 2 раза в сутки.

Лечение диссеминированных МАС инфекций у пациентов с ВИЧ-инфекцией следует продолжать до тех пор, пока имеется клиническая и микробиологическая эффективность. Кларитромицин следует применять в комбинации с другими антимикробными препаратами, активными в отношении данных возбудителей.

Длительность лечения других нетуберкулезных микобактериальных инфекций устанавливает врач.

Для профилактики инфекций, вызванных МАС, рекомендуемая доза кларитромицина для взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки.

Для лечения одонтогенных инфекций доза кларитромицина составляет 250 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Для эрадикации H. pylori у пациентов с язвенной болезнью, вызванной инфекцией H. pylori, кларитромицин можно назначать по 500 мг 2 раза в сутки в комбинации с другими антимикробными препаратами и ингибиторами протонного насоса в течение 7–14 дней, в соответствии с национальными и международными рекомендациями по лечению инфекции H. pylori.

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с КК менее 30 мл/мин назначают половину обычной дозы кларитромицина, то есть 250 мг 1 раз в сутки или, при более тяжелых инфекциях, по 250 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 500 мг. Лечение таких пациентов продолжают не более 14 дней.

Побочное действие

Классификация частоты развития побочных эффектов согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

очень часто $\geq 1/10$;

часто от $\geq 1/100$ до $< 1/10$;

нечасто от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$;

редко от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$;

очень редко $< 1/10000$, включая отдельные сообщения;

частота неизвестна – побочные эффекты из опыта пострегистрационного применения, по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным.

Нарушения со стороны иммунной системы:

часто – сыпь;

нечасто – анафилактикоидная реакция¹, гиперчувствительность, дерматит буллезный¹, зуд, крапивница, макулопапулезная сыпь³;

частота неизвестна – анафилактическая реакция, ангионевротический отек, серьезные кожные нежелательные реакции (например, острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром)).

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – головная боль, бессонница;

нечасто – потеря сознания¹, дискинезия¹, головокружение, сонливость, тремор, беспокойство, повышенная возбудимость³;

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто – интенсивное потоотделение;

частота неизвестна – акне, геморрагии.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

частота неизвестна – почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

нечасто – анорексия, снижение аппетита.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

нечасто – мышечный спазм³, костно-мышечная скованность¹, миалгия²;

частота неизвестна – рабдомиолиз^{2*}, миопатия.

Нарушения со стороны пищеварительной системы:

часто – диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в области живота;

нечасто – эзофагит¹, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь², гастрит, прокталгия², стоматит, глоссит, вздутие живота⁴, запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм, холестаза⁴, гепатит, в том числе холестатический и гепатоцеллюлярный;

частота неизвестна – острый панкреатит, изменение цвета языка и зубов, печеночная недостаточность, холестатическая желтуха.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

нечасто – астма¹, носовое кровотечение², тромбоэмболия легочной артерии¹.

Нарушения со стороны органов чувств:

часто – дисгевзия, извращение вкуса;

нечасто – вертиго, нарушение слуха, звон в ушах;

частота неизвестна – глухота, агевзия (потеря вкусовых ощущений), паросмия, anosmia.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:

часто – вазодилатация¹;

нечасто – трепетание предсердий, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, фибрилляция предсердий¹, экстрасистолия¹, остановка сердца¹;

частота неизвестна – желудочковая тахикардия, в том числе типа «пируэт», фибрилляция желудочков, кровотечение.

Лабораторные и инструментальные данные:

часто – отклонение в печеночной пробе;

нечасто – повышение концентрации креатинина¹, повышение концентрации мочевины¹, изменение отношения альбумин-глобулин¹, лейкопения, нейтропения⁴, эозинофилия⁴, тромбоцитемия³, повышение активности в крови: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ)⁴, щелочной фосфатазы (ЩФ)⁴, лактатдегидрогеназы (ЛДГ)⁴;

частота неизвестна – агранулоцитоз, тромбоцитопения, увеличение значения международного нормализованного отношения (МНО), удлинение протромбинового времени, изменение цвета мочи, гипербилирубинемия.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

очень часто – флебит в месте инъекции¹;

часто – боль в месте инъекции¹, воспаление в месте инъекции¹;

нечасто – недомогание⁴, гипертермия³, астения, боль в грудной клетке⁴, озноб⁴, утомляемость⁴.

Инфекции и инвазии:

нечасто – целлюлит¹, кандидоз, гастроэнтерит², вторичные инфекции³ (в том числе вагинальные);

частота неизвестна – псевдомембранозный колит, рожа.

Пациенты с подавленным иммунитетом:

У пациентов с ВИЧ-инфекцией и другими иммунодефицитами, получающих кларитромицин в более высоких дозах в течение длительного времени для лечения микобактериальных инфекций, часто трудно отличить нежелательные эффекты препарата от симптомов ВИЧ-инфекции или сопутствующего заболевания.

Наиболее частыми нежелательными явлениями у пациентов, принимавших суточную дозу кларитромицина, равную 1000 мг, были: тошнота, рвота, извращение вкуса, боль в области живота, диарея, сыпь, метеоризм, головная боль, запор, нарушение слуха, повышение активности АСТ и АЛТ в крови. Также отмечались случаи нежелательных явлений с низкой частотой возникновения, такие как одышка, бессонница и сухость слизистой оболочки полости рта.

У пациентов с подавленным иммунитетом проводили оценку лабораторных показателей, анализируя их значительные отклонения от нормы (резкое повышение или снижение). На основании данного критерия у 2-3 % пациентов, получавших кларитромицин в дозе 1000 мг ежедневно, было зарегистрировано значительное повышение активности АСТ и АЛТ в крови, а также снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов. У небольшого числа пациентов также было зарегистрировано повышение концентрации остаточного азота мочевины.

* В некоторых сообщениях о рабдомиолизе кларитромицин принимался совместно с другими лекарственными средствами, с приемом которых, как известно, связано развитие рабдомиолиза (статины, фибраты, колхицин или аллопуринол).

¹ Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении кларитромицина в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

² Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении кларитромицина в лекарственной форме таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

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

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

Передозировка

Симптомы

Прием большой дозы кларитромицина может вызвать симптомы нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. У одного пациента с биполярным расстройством в анамнезе после приема 8 г кларитромицина были описаны изменения психического состояния, параноидальное поведение, гипокалиемия и гипоксия.

Лечение

При передозировке следует удалить неабсорбированный препарат из желудочно-кишечного тракта (промывание желудка, прием активированного угля и др.) и провести симптоматическую терапию. Гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывают существенного влияния на концентрацию кларитромицина в плазме крови, что характерно и для других препаратов группы макролидов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Применение следующих препаратов совместно с кларитромицином противопоказано в связи с возможностью развития серьезных побочных эффектов:

Цизаприд, пимозид, терфенадин и астемизол

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

Алкалоиды спорыньи

Постмаркетинговые исследования показывают, что при совместном применении кларитромицина с эрготамином или дигидроэрготамином возможны следующие эффекты, связанные с острым отравлением препаратами группы эрготаминов: сосудистый спазм, ишемия конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему. Одновременный прием кларитромицина с алкалоидами спорыньи противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

Мидазолам для перорального применения

При совместном применении мидазолама и кларитромицина в форме таблеток (500 мг два раза в день) отмечалось увеличение AUC мидазолама в 7 раз после перорального приема. Одновременный прием кларитромицина с мидазоламом для перорального применения противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

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

Кларитромицин следует применять с осторожностью при комбинированной терапии с другими статинами. Рекомендуется применять статины, не зависящие от метаболизма изофермента CYP3A4 (например, флувастатин). В случае необходимости совместного приема рекомендуется принимать наименьшую дозу статина. Следует контролировать развитие признаков и симптомов миопатии.

Ломитапид

Одновременный прием кларитромицина с ломитапидом противопоказан из-за риска существенного повышения активности трансаминаз в плазме крови (см. раздел «Противопоказания»).

Влияние других лекарственных препаратов на кларитромицин

Препараты, являющиеся индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, рифабутин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтической концентрации кларитромицина, что приводит к снижению его эффективности. Кроме того, необходимо наблюдать за концентрацией индуктора изофермента CYP3A4 в плазме крови, которая может повыситься из-за ингибирования изофермента CYP3A4 кларитромицином. При совместном применении рифабутин и кларитромицин наблюдалось повышение плазменной концентрации рифабутин и снижение плазменной концентрации кларитромицина с повышенным риском развития увеита.

Следующие препараты обладают доказанным или предполагаемым влиянием на концентрацию кларитромицина в плазме крови; в случае их совместного применения с кларитромицином может потребоваться коррекция доз или переход на альтернативное лечение:

Эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Сильные индукторы системы цитохрома P450, такие как эфавиренз, невирапин,

рифампицин, рифабутин и рифапентин могут ускорять метаболизм кларитромицина и, таким образом, понижать концентрацию кларитромицина в плазме, и ослаблять терапевтический эффект, и вместе с тем повышать концентрацию 14-гидроксикларитромицина – метаболита, также являющегося микробиологически активным. Поскольку микробиологическая активность кларитромицина и 14-гидроксикларитромицина отличается в отношении различных бактерий, терапевтический эффект может снижаться при совместном применении кларитромицина и индукторов ферментов.

Этравирин

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

Флуконазол

Совместный прием флуконазола в дозе 200 мг ежедневно и кларитромицина в дозе 500 мг два раза в день у 21 здорового добровольца привел к увеличению среднего значения C_{min} и AUC на 33 % и 18 % соответственно. При этом совместный прием значительно не влиял на среднюю равновесную концентрацию активного метаболита 14-гидроксикларитромицина. Коррекция дозы кларитромицина в случае сопутствующего приема флуконазола не требуется.

Ритонавир

Фармакокинетическое исследование показало, что совместный прием ритонавира в дозе 200 мг каждые восемь часов и кларитромицина в дозе 500 мг каждые 12 часов привел к заметному подавлению метаболизма кларитромицина. При совместном приеме ритонавира C_{max} кларитромицина увеличилась на 31 %, C_{min} увеличилась на 182 % и AUC увеличилась на 77 %. Было отмечено полное подавление образования 14-гидроксикларитромицина. Благодаря широкому диапазону кларитромицина уменьшение его дозы у пациентов с нормальной почечной функцией не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью целесообразно рассмотреть следующие варианты коррекции дозы: при КК 30-60 мл/мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50 %; при КК менее 30 мл/мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 75 %. Ритонавир не следует совместно принимать с кларитромицином в дозах, превышающих 1 г/день.

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

Действие кларитромицина на другие препараты

Антиаритмические средства (хинидин и дизопирамид)

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

При постмаркетинговом применении сообщалось о случаях развития гипогликемии при совместном приеме кларитромицина и дизопирамида. Необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови при одновременном применении кларитромицина и дизопирамида.

Пероральные гипогликемические средства/инсулин

При совместном применении кларитромицина и пероральных гипогликемических средств (например, производные сульфонилмочевины) и/или инсулина может наблюдаться выраженная гипогликемия. Одновременное применение кларитромицина с некоторыми

гипогликемическими препаратами (например, натеглинид, пиоглитазон, репаглинид и росиглитазон) может привести к ингибированию изофермента CYP3A4 кларитромицином, в результате чего может развиваться гипогликемия. Рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы.

Взаимодействия, обусловленные изоферментом CYP3A4

Совместный прием кларитромицина, который, как известно, ингибирует изофермент CYP3A4, и препаратов, первично метаболизирующихся изоферментом CYP3A4, может ассоциироваться со взаимным повышением их концентраций, что может усилить или продлить как терапевтические, так и побочные эффекты. Кларитромицин следует с осторожностью применять пациентам, получающим препараты, являющиеся субстратами изофермента CYP3A4, особенно если эти препараты имеют узкий терапевтический диапазон (например, карбамазепин), и/или интенсивно метаболизируются этим ферментом. В случае необходимости должна проводиться коррекция дозы препарата, принимаемого вместе с кларитромицином, а совместный прием некоторых препаратов противопоказан (см. раздел «Противопоказания»). Также, по возможности, должен проводиться мониторинг плазменных концентраций препаратов, первично метаболизирующихся изоферментом CYP3A4.

Метаболизм следующих препаратов/классов осуществляется тем же изоферментом CYP3A4, что и метаболизм кларитромицина, например, алпразолам, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, пероральные антикоагулянты (например, варфарин, ривароксабан, апиксабан), атипичные антипсихотические средства (например, кветиапин), хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус, триазолам и винбластин. Также к агонистам изофермента CYP3A4 относятся следующие препараты, противопоказанные к совместному применению с кларитромицином: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, ловастатин, симвастатин и алкалоиды спорыньи (см. раздел «Противопоказания»). К препаратам, взаимодействующим подобным образом через другие изоферменты в рамках системы цитохрома P450, относятся фенитоин, теофиллин и вальпроевая кислота.

Непрямые антикоагулянты

При совместном приеме варфарина и кларитромицина возможно кровотечение, выраженное увеличение МНО и протромбинового времени. В случае совместного применения с варфарином или другими непрямыми антикоагулянтами необходимо контролировать МНО и протромбиновое время.

Пероральные антикоагулянты прямого действия

Пероральный антикоагулянт прямого действия дабигатран является субстратом для эффлюксного белка-переносчика P-гликопротеина (P-gp). Ривароксабан и апиксабан метаболизируются с участием изофермента CYP3A4 и также являются субстратами для P-gp. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кларитромицина с данными препаратами, особенно у пациентов с высоким риском кровотечения (см. разделы «С осторожностью» и «Особые указания»).

Омепразол

Кларитромицин (по 500 мг каждые 8 часов) исследовался у здоровых взрослых добровольцев в комбинации с омепразолом (по 40 мг ежедневно). При совместном применении кларитромицина и омепразола равновесные концентрации омепразола были увеличены (C_{max} , AUC и $T_{1/2}$ увеличились на 30 %, 89 % и 34 % соответственно). Среднее значение pH в желудке в течение 24 ч составляло 5,2 при приеме только омепразола и 5,7 при приеме омепразола совместно с кларитромицином.

Силденафил, тадалафил и варденафил

Каждый из этих ингибиторов фосфодиэстеразы метаболизируется, по крайней мере частично, с участием изофермента CYP3A4. В то же время изофермент CYP3A4 может ингибироваться в присутствии кларитромицина. Совместное применение кларитромицина с силденафилом, тадалафилом или варденафилом может привести к увеличению

ингибирующего воздействия на фосфодиэстеразу. При совместном применении этих препаратов совместно с кларитромицином следует рассмотреть возможность уменьшения дозы силденафила, тадалафила и варденафила.

Теофиллин, карбамазепин

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

Толтеродин

Первичный метаболизм толтеролина осуществляется через 2D6 изоформу цитохрома P450 (CYP2D6). Однако в части популяции, лишенной изофермента CYP2D6, метаболизм происходит через изофермент CYP3A4. В этой группе населения подавление изофермента CYP3A4 приводит к значительно более высоким концентрациям толтеролина в плазме крови. В популяции с низким уровнем метаболизма через изофермент CYP2D6 может потребоваться снижение дозы толтеролина в присутствии ингибиторов изофермента CYP3A4, таких как кларитромицин.

Бензодиазепины (например, алпразолам, мидазолам, триазолам)

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

Такие же меры предосторожности следует применять и к другим бензодиазепинам, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, включая триазолам и алпразолам. Для бензодиазепинов, выведение которых не зависит от изофермента CYP3A4 (темазепам, нитразепам, лоразепам), маловероятно клинически значимое взаимодействие с кларитромицином.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Аминогликозиды

При одновременном приеме кларитромицина с другими ототоксичными препаратами, особенно аминогликозидами, необходимо соблюдать осторожность и контролировать функции вестибулярного и слухового аппаратов как во время терапии, так и после ее окончания.

Колхицин

Колхицин является субстратом как изофермента CYP3A4, так и белка-переносчика P-гликопротеида (Pgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды ингибируют изофермент CYP3A4 и Pgp. При совместном приеме кларитромицина и колхицина ингибирование Pgp и/или CYP3A4 может привести к усилению действия колхицина. Следует контролировать развитие клинических симптомов отравления колхицином. Зарегистрированы постмаркетинговые сообщения о случаях отравления колхицином при его одновременном приеме с кларитромицином, чаще у пожилых пациентов. Некоторые из описанных случаев происходили с пациентами с почечной недостаточностью. Как сообщалось, некоторые случаи заканчивались летальным исходом. Одновременное применение кларитромицина и колхицина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Дигоксин

Предполагается, что дигоксин является субстратом Pgp. Известно, что кларитромицин

ингибирует Pgp. При совместном приеме кларитромицина и дигоксина ингибирование Pgp кларитромицином может привести к усилению действия дигоксина. Совместный прием дигоксина и кларитромицина также может привести к повышению плазменной концентрации дигоксина. У некоторых пациентов отмечались клинические симптомы отравления дигоксином, включая потенциально летальные аритмии. При совместном приеме кларитромицина и дигоксина следует тщательно контролировать концентрацию дигоксина в плазме крови.

Зидовудин

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

Фенитоин и вальпроевая кислота

Имеются данные о взаимодействии ингибиторов изофермента CYP3A4 (включая кларитромицин) с препаратами, которые не метаболизируются с помощью изофермента CYP3A4 (фенитоином и вальпроевой кислотой). Для данных препаратов при совместном применении с кларитромицином рекомендуется определение их плазменных концентраций, т.к. имеются сообщения об их повышении.

Гидроксихлорохин и хлорохин

Данные наблюдений показали, что совместное применение азитромицина с гидроксихлорохином у пациентов с ревматоидным артритом связано с повышенным риском сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности. Из-за возможного аналогичного риска при применении других макролидов в сочетании с гидроксихлорохином или хлорохином следует тщательно взвесить соотношение пользы и риска, прежде чем назначать кларитромицин любым пациентам, принимающим гидроксихлорохин или хлорохин.

Двунаправленное взаимодействие препаратов

Атазанавир

Кларитромицин и атазанавир являются как субстратами, так и ингибиторами изофермента CYP3A4. Существует свидетельство двунаправленного взаимодействия этих препаратов.

Совместное применение кларитромицина (500 мг два раза в день) и атазанавира (400 мг раз в день) может привести к двукратному увеличению воздействия кларитромицина и уменьшению воздействия 14-гидроксикларитромицина на 70 %, с увеличением AUC атазанавира на 28 %. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина уменьшение его дозы у пациентов с нормальной почечной функцией не требуется. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК 30-60 мл/мин) доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50 %; у пациентов с КК менее 30 мл/мин дозу кларитромицина следует снизить на 75 %, используя для этого соответствующую лекарственную форму кларитромицина. Кларитромицин в дозах, превышающих 1000 мг в сутки, нельзя применять совместно с ингибиторами протеаз.

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов

При одновременном применении кларитромицина и блокаторов «медленных» кальциевых каналов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем), следует соблюдать осторожность, поскольку существует риск возникновения артериальной гипотензии. Плазменные концентрации кларитромицина, также как и блокаторов «медленных» кальциевых каналов, могут повышаться при

одновременном применении. Артериальная гипотензия, брадикардия и лактоацидоз возможны при одновременном приеме кларитромицина и верапамила.

Итраконазол

Кларитромицин и итраконазол являются субстратами и ингибиторами изофермента CYP3A4, 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 CYP3A4, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. Одновременное применение кларитромицина (500 мг два раза в день) и саквинавира (в мягких желатиновых капсулах, 1200 мг три раза в день) у 12 здоровых добровольцев вызывало увеличение AUC и C_{max} саквинавира на 177 % и 187 % соответственно в сравнении с приемом саквинавира в отдельности. Значения AUC и C_{max} кларитромицина были приблизительно на 40 % выше, чем при монотерапии кларитромицином. При совместном применении этих двух препаратов в течение ограниченного времени в дозах/составах, указанных выше, коррекция дозы не требуется. Результаты исследования лекарственных взаимодействий с использованием саквинавира в мягких желатиновых капсулах могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при применении саквинавира в твердых желатиновых капсулах. Результаты исследования лекарственных взаимодействий при монотерапии саквинавиром могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при терапии саквинавиром/ритонавиром. При приеме саквинавира совместно с ритонавиром следует учитывать потенциальное влияние ритонавира на кларитромицин.

Особые указания

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

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

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

При лечении практически всеми антибактериальными средствами, в том числе кларитромицином, описаны случаи Clostridium difficile-ассоциированной диареи, тяжесть которой может варьироваться от легкой диареи до угрожающего жизни колита. Антибактериальные препараты могут изменить нормальную микрофлору кишечника, что может привести к росту C. difficile. Псевдомембранозный колит, вызванный Clostridium difficile, необходимо подозревать у всех пациентов, 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. При лечении макролидами, включая кларитромицин, наблюдалось удлинение сердечной реполяризации и интервала QT, вызывая риск развития сердечной аритмии и желудочковой тахикардии типа «пируэт» (см. раздел «Побочное действие»). Так как следующие ситуации могут привести к увеличению риска развития желудочковых аритмий (в том числе желудочковой тахикардии типа «пируэт»), то:

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

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

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

Учитывая растущую резистентность *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам группы макролидов, важно проводить тестирование чувствительности при назначении кларитромицина пациентам с внебольничной пневмонией. При госпитальной пневмонии кларитромицин следует применять в комбинации с соответствующими антибиотиками.

Инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести чаще всего вызваны *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*. При этом оба возбудителя могут быть устойчивы к макролидам. Поэтому важно проводить тест на чувствительность.

Макролиды можно применять при инфекциях, вызванных *Corynebacterium minutissimum* (эритразма), заболеваниях угри вульгарные и рожа, а также в тех ситуациях, когда нельзя применять пенициллин.

В случае появления острых реакций гиперчувствительности, таких как анафилактическая реакция, тяжелые кожные лекарственные реакции (например, острый генерализованный экзантематозный пустулез), синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, 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 непрямые антикоагулянтами необходимо контролировать МНО и протромбиновое время (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кларитромицина с пероральными антикоагулянтами прямого действия, такими как дабигатран, ривароксабан и

апиксабан, особенно у пациентов с высоким риском развития кровотечения (см. разделы «С осторожностью» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Перед назначением кларитромицина всем пациентам, принимающим гидроксихлорохин или хлорохин, тщательно взвесьте соотношение пользы и риска из-за потенциально повышенного риска сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Данные относительно влияния кларитромицина на способность к управлению транспортными средствами и механизмами отсутствуют.

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, учитывая потенциальную возможность головокружения, вертиго, спутанности сознания и дезориентации, которые могут возникнуть при применении данного препарата.

При появлении нежелательных явлений со стороны центральной нервной системы следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Капсулы 250 мг.

7, 10 или 14 капсул в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. 2 или 4 контурные ячейковые упаковки по 7 капсул, 1 или 2 контурные ячейковые упаковки по 14 капсул, 1, 2 или 3 контурные ячейковые упаковки по 10 капсул вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

АО «ВЕРТЕКС», Россия

Юридический адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

Производитель

АО «ВЕРТЕКС», Россия

Адрес производства: г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

Организация, принимающая претензии потребителей:

АО «ВЕРТЕКС», Россия

197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

Тел./факс:

Представитель АО «ВЕРТЕКС»



С. А. Копатько