

Состав

действующее вещество: кларитромицин;

1 таблетка содержит кларитромицина 500 мг;

вспомогательные вещества: гипромеллоза; лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая повидон, кремния диоксид коллоидный натрия стеарилфумарат; тальк магния стеарат пропиленгликоль; титана диоксид (Е 171) ванилин; гидроксипропилцеллюлоза; краситель хинолин желтый (Е 104).

Лекарственная форма

Таблетки, пролонгированного действия, покрытые оболочкой.

Основные физико-химические свойства: светло-желтого цвета, двояковыпуклые, овальной формы, покрытые оболочкой таблетки; на таблетке черным пищевым чернилами надпись «CLNXL» с одной стороны и гладкие с другой стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные средства для системного применения. Макролиды. Код АТХ J01F A09.

Фармакодинамика

Кларитромицин - полусинтетический антибиотик группы макролидов.

Микробиология

Антибактериальное действие кларитромицина определяется его связыванием с 50S-рибосомальной субъединицей чувствительных бактерий и угнетением биосинтеза белка.

Препарат проявляет высокую активность *in vitro* в отношении широкого спектра аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе госпитальных штаммов. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) кларитромицина обычно вдвое ниже МПК эритромицина.

Кларитромицин *in vitro* проявляет высокую активность в отношении *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae*. Исследования *in vitro* показали, что штаммы *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas*, как и другие грамотрицательные

бактерии, не ферментируют лактозу, не чувствительны к кларитромицину.

Кларитромицин активен *in vitro* и в клинической практике в отношении большинства штаммов нижеуказанных микроорганизмов.

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*.

Другие микроорганизмы: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR).

Микобактерии: *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium avium complex* (MAC), который включает *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*.

Бета-лактамазы микроорганизмов не влияют на эффективность кларитромицина.

Большинство метицилин- и оксацилинрезистентных штаммов стафилококков нечувствительны к кларитромицину.

Helicobacter: *H. pylori*.

Кларитромицин активен *in vitro* в отношении большинства штаммов нижеуказанных микроорганизмов, однако клиническая эффективность и безопасность его применения не установлены.

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: *Bacteriodes melaninogenicus*.

Спирохеты: *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*.

Кампилобактерии: *Campylobacter jejuni*.

Кларитромицин оказывает бактерицидное действие против нескольких штаммов бактерий: Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, H. pylori и Campylobacter spp.

Основным метаболитом кларитромицина в организме человека является микробиологически активный 14-ОН = кларитромицин. Для большинства микроорганизмов микробиологическая активность метаболита равна или в 1 = 2 раза слабее материнскую субстанцию, за исключением H.influenzae, против которого эффективность метаболита в два раза выше. В условиях *in vitro* и *in vivo* материнская субстанция и ее основной метаболит проявляют или аддитивный или синергический эффект против H. influenzae, в зависимости от штамма микроорганизма.

Фармакокинетика

Кинетика таблеток кларитромицина пролонгированного действия сравнивалась с таковой для таблеток немедленного высвобождения по 250 и 500 мг. Величина абсорбции была эквивалентна при применении эквивалентных доз.

Биодоступность составляет около 50%. При многократном приеме препарата кумуляции не обнаружено и характер метаболизма в организме человека не меняется.

In vitro. Согласно исследованиям *in vitro* связывание кларитромицина с белками плазмы крови человека составляет в среднем 70% при концентрациях 0,45-4,5 мкг / мл. Уменьшение связывания до 41% при концентрации 45,0 мкг / мл свидетельствует о возможном насыщения связи, но это происходило только при концентрациях, значительно превышающих терапевтические.

In vivo. Исследования на животных показали, что концентрации кларитромицина во всех тканях организма, за исключением центральной нервной системы, в несколько раз выше, чем в сыворотке крови. Самые высокие концентрации регистрировались в печени и легких, где соотношение концентраций в ткани и плазме крови достигало значений от 10 до 20.

Здоровые добровольцы. После приема кларитромицина в форме таблеток пролонгированного действия внутрь после еды по 500 мг в сутки равновесная максимальная концентрация (C_{max}) кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина в плазме крови составляют 1,3 и 0,48 мкг / мл соответственно. Период полувыведения препарата и его метаболита составляли соответственно 5,3 и 7,7 часа. После приема 1000 мг кларитромицина в сутки в форме таблеток пролонгированного действия равновесные максимальные концентрации

кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина составляют в среднем 2,4 мкг / мл и 0,67 мкг / мл соответственно. Период полувыведения материнской субстанции и ее основного метаболита составляют 5,8 и 8,9 часа соответственно. Т_{max} при приеме 500 мг и 1000 мг в сутки достигался через 6:00. Равновесные концентрации 14-ОН-кларитромицина не увеличиваются пропорционально дозе кларитромицина, а период полувыведения кларитромицина и его основного метаболита увеличиваются с повышением дозы. Нелинейный характер фармакокинетики кларитромицина в сочетании с общим уменьшением образования 14-гидроксилированного и N-деметилованного метаболитов при применении высоких доз указывает на то, что нелинейный метаболизм кларитромицина становится более выраженным в высоких дозах. С мочой выводится около 40% дозы кларитромицина, через кишечник - 30%.

Пациенты. Кларитромицин и его 14-ОН-метаболит широко распределяются в тканях и жидкостях организма. После приема содержание кларитромицина в спинномозговой жидкости остается невысоким (1 = 2% уровня в сыворотке крови при нормальном состоянии гематоэнцефалического | барьера). Концентрация кларитромицина в тканях обычно в несколько раз выше, чем в сыворотке крови.

Нарушение функции печени. Пациентам с умеренным или тяжелым нарушением функции печени, но с сохраненной функцией почек коррекция дозы кларитромицина не требуется.

Нарушение функции почек. При нарушении функции почек увеличиваются минимальные и максимальные концентрации в плазме крови, период полувыведения и площадь под кривой «концентрация / время» кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина. Константа элиминации и выведение с мочой уменьшаются. Степень изменения этих показателей зависит от степени нарушения функции почек: чем тяжелее нарушение, тем более выраженные изменения показателей.

Пациенты пожилого возраста. У пациентов пожилого возраста уровень кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина в крови был выше, а выведение медленнее по сравнению с пациентами молодого возраста. Изменение фармакокинетики у пациентов пожилого возраста связана, в первую очередь, с нарушением функционального состояния почек, а не с возрастом пациента.

Показания

- Лечение инфекций, вызванных чувствительными к кларитромицину микроорганизмами, у взрослых и детей старше 12 лет.
- Инфекции нижних дыхательных путей (например бронхит, пневмония).

- Инфекции верхних дыхательных путей (например синусит, фарингит).
- Инфекции кожи и мягких тканей (например фолликулит, рожа).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к макролидным антибиотикам и другим компонентам препарата.
- Одновременное применение с любым из следующих препаратов: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин (это может привести к удлинению интервала QT и развитию сердечных аритмий, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и пирует желудочковой тахикардии (torsades de pointes)), алкалоиды спорыньи, например эрготамин, дигидроэрготамин (это может привести к эрготоксичности), ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), что в значительной степени метаболизируются СYP3A4 (ловастатин или симвастатин), за повышенного риска возникновения миопатии, включая рабдомиолиз (см. «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- Одновременное применение кларитромицина и приема мидазолама (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- Удлинение интервала QT или желудочковые аритмии сердца в анамнезе, включая пирует желудочковой тахикардии (torsades de pointes) (см. «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- Гипокалиемия (риск удлинения интервала QT).
- Тяжелая печеночная недостаточность и сопутствующая почечная недостаточность.
- Одновременное применение кларитромицина (и других сильных ингибиторов СYP3A4) с колхицином (см. «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- Одновременное применение кларитромицина с тикагрелором или ранолазином.
- Клиренс креатинина менее 30 мл / мин (поскольку эта форма препарата не позволяет уменьшить дозу ниже 500 мг в сутки).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Кларитромицин не взаимодействует с оральными контрацептивами.

Применение нижеприведенных препаратов строго противопоказано из-за возможного развития тяжелых последствий взаимодействия.

Цизаприд, пимозид, астемизол, терфенадин

Повышение уровней цизаприда в сыворотке крови наблюдалось при его одновременном применении с кларитромицином, что может вызвать удлинение интервала QT и появление аритмий, в том числе желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и torsade de pointes. Подобные эффекты отмечались и при совместном применении пимозида и кларитромицина (см. «Противопоказания»).

Сообщалось о способности макролидов изменять метаболизм терфенадина, приводя к повышению уровня терфенадина в сыворотке крови, что иногда ассоциировалось с сердечными аритмиями, такими как удлинение интервала QT, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков и torsade de pointes (см. «Противопоказания»). В ходе исследования у 14 добровольцев при одновременном применении терфенадина и кларитромицина наблюдалось повышение уровня кислотного метаболита терфенадина в 2 – 3 раза и удлинение интервала QT, которое привело ни к какому клинически видимому эффекту. Подобные эффекты отмечались и при совместном применении астемизола и других макролидов.

Алкалоиды спорыньи

Постмаркетинговые сообщения свидетельствуют, что одновременное применение кларитромицина и эрготамина или дигидроэрготамина ассоциировалось с появлением признаков острого эрготизма, что характеризовалось вазоспазмом и ишемией конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему. Одновременное назначение кларитромицина и алкалоидов спорыньи противопоказано (см. «Противопоказания»).

Пероральный мидазолам

При применении мидазолама с таблетками кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) AUC мидазолама увеличивалась в 7 раз после перорального применения мидазолама. Одновременное применение перорального мидазолама и кларитромицина противопоказано (см. «Противопоказания»).

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Комбинированное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано (см. «Противопоказания»), поскольку эти

статины в значительной степени метаболизируются СYP3A4 и одновременное применение с кларитромицином повышает их концентрацию в плазме крови, что, в свою очередь, повышает риск возникновения миопатии, включая рабдомиолиз. Сообщалось о развитии рабдомиолиза у пациентов при совместном применении кларитромицина и этих статинов. Если лечение кларитромицином невозможно избежать, терапию ловастатином или симвастатином необходимо прекратить во время курса лечения.

Следует с осторожностью назначать кларитромицин одновременно с другими статинами. В ситуациях, когда одновременного применения кларитромицина со статинами избежать невозможно, рекомендуется назначать наименьшую зарегистрированную дозу статина. Возможно применение статина, который не зависит от метаболизма СYP3A (например флувастатина). Необходим мониторинг пациентов по выявлению признаков и симптомов миопатии.

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику кларитромицина

Лекарственные средства, являющиеся индукторами СYP3A (например рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, препараты зверобоя), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтической уровню кларитромицина и снижение его эффективности. Кроме того, может потребоваться мониторинг плазменных уровней индуктора СYP3A, которые могут быть повышены путем ингибирования СYP3A кларитромицином (см. Также инструкцию по применению соответствующего индуктора СYP3A4). Одновременное применение рифабутина и кларитромицина приводило к повышению уровней рифабутина и снижению уровней кларитромицина в сыворотке крови с одновременным повышением риска развития увеита.

Ниже указано лекарственные средства, влияние которых на концентрацию кларитромицина в крови известно или предполагается, поэтому может понадобиться изменение дозы или применение альтернативной терапии.

Эфавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Мощные индукторы ферментов цитохрома P450, такие как эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин, могут ускорять метаболизм кларитромицина, уменьшая его концентрацию в плазме крови, но увеличивая концентрацию 14-ОН-кларитромицина - микробиологически активного метаболита. Поскольку микробиологическая активность кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина разная по любым бактерий, ожидаемого терапевтического эффекта может быть не достигнуто через совместное применение кларитромицина и индукторов ферментов цитохрома P450.

Этравирин

Действие кларитромицина ослаблялась этравирин; однако концентрации активного метаболита 14-ОН-кларитромицина повышались. Поскольку 14-ОН-кларитромицин имеет сниженную активность против *Mycobacterium avium* complex (МАС), общая активность против этого патогена может быть изменена. Поэтому для лечения МАС следует рассмотреть применение альтернативных кларитромицина лекарственных средств.

Флюконазол

Применение флюконазола 200 мг в сутки вместе с кларитромицином 500 мг 2 раза в сутки в 21 добровольца приводило к повышению равновесной C_{min} кларитромицина в среднем на 33% и AUC - на 18%. Равновесные концентрации активного метаболита 14-ОН-кларитромицина значительно не изменялись при одновременном применении с флюконазолом. Изменение дозы кларитромицина не требуется.

Ритонавир

Фармакокинетические исследования показало, что применение ритонавира 200 мг каждые 8 часов и кларитромицина 500 мг каждые 12 часов приводило к значительному подавлению метаболизма кларитромицина. C_{max} кларитромицина повышалось на 31%, C_{min} - на 182% и AUC - на 77%. Отмечалось полное угнетение образования 14-ОН-кларитромицина. Из-за большого терапевтического окна уменьшения дозы кларитромицина пациентам с нормальной функцией почек не требуется. Пациентам с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы: при CLCR 30-60 мл / мин дозу кларитромицина следует снизить на 50% до максимальной дозы 1 таблетка пролонгированного действия в день; при CLCR <30 мл / мин дозу кларитромицина необходимо снизить на 75%. В этом случае данную форму препарата не следует применять, поскольку она не позволяет адекватно снизить дозу (этой группе пациентов можно применять таблетки кларитромицина немедленного высвобождения (Клабакс, таблетки по 250 мг)). Дозы кларитромицина, превышающих 1 г / сут, не следует применять вместе с ритонавиром.

Такие же корректировки дозы следует проводить для пациентов с нарушением функции почек при применении ритонавира как фармакокинетического усилителя вместе с другими ингибиторами протеазы ВИЧ, включая атазанавир и саквинавир (см. Ниже «Двусторонне направлены лекарственные взаимодействия»).

Влияние кларитромицина на фармакокинетику других лекарственных средств

Антиаритмические средства

Существуют постмаркетинговые сообщения о развитии пируэтной желудочковой тахикардии, возникшей при одновременном применении кларитромицина с хинидином или дизопирамидом. Рекомендуется проводить ЭКГ-мониторинг для своевременного выявления удлинения интервала QT. Во время терапии кларитромицином следует следить за концентрациями этих препаратов в сыворотке крови.

Во время постмаркетингового применения сообщалось о гипогликемии при одновременном применении кларитромицина и дизопирамида, поэтому необходим мониторинг уровня глюкозы крови при одновременном применении этих средств.

Пероральные гипогликемические средства / инсулин

При совместном применении с определенными гипогликемическими средствами, такими как натеглинид и репаглинид, кларитромицин может ингибировать фермент CYP3A, что может вызвать гипогликемию.

Рекомендуемый тщательный мониторинг уровня глюкозы.

CYP3A-связанные взаимодействия

Совместное применение кларитромицина, известного как ингибитор фермента CYP3A, и препарата, главным образом метаболизируется CYP3A, может привести к повышению концентрации последнего в плазме крови, что, в свою очередь, может усилить или продлить его терапевтический эффект и риск возникновения побочных реакций. Следует соблюдать осторожность при применении кларитромицина пациентам, которые получают терапию лекарственными средствами - субстратами CYP3A, особенно если CYP3A-субстрат имеет узкий терапевтический диапазон (например карбамазепин) и / или в значительной степени метаболизируется этим энзимом. Может потребоваться изменение дозы и, по возможности, тщательный мониторинг сывороточных концентраций лекарственного средства, метаболизируется CYP3A, для пациентов, одновременно принимающих кларитромицин.

Известно (или предполагается), что нижеприведенные лекарственные препараты или группы препаратов метаболизируются одним и тем же CYP3A-изоферментом: альпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды спорыньи, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, пероральные антикоагулянты (например варфарин), пимозид, хинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин,

такролимус, терфенадин, триазолам и винбластин, но этот список не является полным. Подобный механизм взаимодействия отмечен при применении фенитоина, теофиллина и вальпроата, метаболизирующихся другим изоферментом системы цитохрома P450.

Омепразол

Применение кларитромицина (500 мг каждые 8 часов) в комбинации с омепразолом (40 мг в сутки) у взрослых здоровых добровольцев приводило к повышению равновесных концентраций омепразола (C_{max} , AUC₀₋₂₄, $t_{1/2}$ повышалось на 30%, 89% и 34% соответственно). При применении только омепразола среднее значение pH желудочного сока при измерении в течение 24 часов составил 5,2, при одновременном применении омепразола с кларитромицином - 5,7.

Силденафил, тадалафил и варденафил

Каждый из этих ингибиторов фосфодиэстеразы метаболизируется (по крайней мере частично) с участием CYP3A, а CYP3A может ингибироваться одновременно принятым кларитромицином. Одновременный прием кларитромицина с силденафилом, тадалафилом или варденафилом может приводить к увеличению экспозиции ингибитора фосфодиэстеразы, поэтому следует рассматривать вопрос о снижении дозы силденафила, тадалафила или варденафила.

Теофиллин, карбамазепин

Результаты клинических исследований показали, что существует незначительное, но статистически значимое ($p \leq 0,05$) увеличение концентрации теофиллина или карбамазепина в плазме крови при их одновременном применении с кларитромицином.

Толтеродин

Толтеродин главным образом метаболизируется 2D6-изоформ цитохрома P450 (CYP2D6). Однако в популяции пациентов без CYP2D6 метаболизм происходит через CYP3A. В этой популяции подавления CYP3A приводит к значительному повышению плазменных концентраций толтеродина. Для таких пациентов снижение дозы толтеродина может потребоваться при его применении с ингибиторами CYP3A, такими как кларитромицин.

Триазолбензодиазепины (например альпразолам, мидазолам, триазолам)

При оральномукозальному пути введения мидазолама, при котором пресистемной элиминации препарата может исключаться, вероятнее будет наблюдаться

взаимодействие вроде той, что наблюдается при внутривенном введении мидазолама, а не при пероральном.

При применении мидазолама с таблетками кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) AUC мидазолама увеличивалась в 2,7 раза после введения и в 7 раз после перорального применения мидазолама. Следует избегать комбинированного применения перорального мидазолама и кларитромицина. При применении мидазолама с кларитромицином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента для своевременного корректирования дозы. Следует соблюдать таких же мер предосторожности при применении других бензодиазепинов, которые метаболизируются CYP3A, включая триазолам и альпразолам. Для бензодиазепинов, элиминация которых не зависит от CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), развитие клинически значимого взаимодействия с кларитромицином маловероятно.

Существуют постмаркетинговые сообщения о лекарственном взаимодействии и развитии побочных явлений со стороны центральной нервной системы (такие как сонливость и спутанность сознания) при одновременном применении кларитромицина и триазолама. Следует наблюдать за пациентом, учитывая возможное усиление фармакологических эффектов со стороны ЦНС.

Другие виды взаимодействий

Аминогликозиды

С осторожностью следует применять кларитромицин одновременно с другими ототоксическими средствами, особенно с аминогликозидами (см. «Особенности применения»).

Колхицин

Колхицин является субстратом CYP3A и P-гликопротеина (Pgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды могут угнетать CYP3A и Pgp. При одновременном применении кларитромицина и колхицина угнетение Pgp и / или CYP3A кларитромицином может привести к повышению экспозиции колхицина. Необходимо наблюдать за состоянием пациентов для выявления клинических симптомов токсичности колхицина. Дозу колхицина необходимо уменьшить при одновременном применении с кларитромицином для пациентов с нормальной почечной и печеночной функцией. Совместное применение кларитромицина с колхицином пациентам с почечной или печеночной недостаточностью противопоказано (см. «Противопоказания», «Особенности применения»).

Дигоксин

Дигоксин считается субстратом Р-гликопротеина (Рgp). Известно, что кларитромицин может подавлять Рgp. При одновременном применении подавления Рgp может привести к повышению экспозиции дигоксина. При постмаркетинговом наблюдении сообщалось о повышении концентрации дигоксина в сыворотке крови пациентов, принимавших кларитромицин вместе с дигоксином. У некоторых пациентов развились признаки дигиталисной токсичности, в том числе потенциально летальные аритмии. Следует тщательно контролировать концентрацию дигоксина в сыворотке крови пациентов при его применении с кларитромицином.

Зидовудин

Одновременное применение таблеток кларитромицина и зидовудина в ВИЧ-инфицированных пациентов может вызвать снижение равновесных концентраций зидовудина в сыворотке крови. Кларитромицин может препятствовать абсорбции приема зидовудина при одновременном приеме; этому в значительной степени можно избежать, соблюдая 4-часового интервала между приемами кларитромицина и зидовудина. О таком взаимодействии при применении суспензии кларитромицина и зидовудина или дидеоксиинозину детям не сообщалось. Такое взаимодействие маловероятно при назначении кларитромицина для внутривенного введения.

Фенитоин и вальпроат

Были спонтанные и опубликованы сообщения о взаимодействии ингибиторов СYP3A, включая кларитромицин, с лекарственными средствами, которые не считаются метаболизируются СYP3A (например с фенитоином и вальпроатом). Рекомендуется определение уровней этих лекарственных средств в сыворотке крови при одновременном назначении их с кларитромицином. Сообщалось о повышении их уровней в сыворотке крови.

Двусторонне направленные лекарственные взаимодействия

Атазанавир

Применение кларитромицина (500 мг дважды в сутки) с атазанавиром (400 мг один раз в сутки), которые являются субстратами и ингибиторами СYP3A, приводило к увеличению экспозиции кларитромицина в 2 раза и уменьшение экспозиции 14-ОН-кларитромицина на 70% с увеличением AUC атазанавира на 28%. Поскольку кларитромицин имеет большой терапевтический диапазон, нет необходимости снижать дозу пациентам с нормальной функцией почек. Дозу кларитромицина необходимо снизить на 50% для пациентов с клиренсом креатинина 30-60мл / мин и на 75% для пациентов с клиренсом креатинина <30

мл / мин, используя соответствующую лекарственную форму. Дозы кларитромицина выше 1000 мг в сутки, не следует применять вместе с ингибиторами протеазы.

Блокаторы кальциевых каналов

Из-за риска артериальной гипотензии с осторожностью следует применять кларитромицин одновременно с блокаторами кальциевых каналов, которые метаболизируются CYP3A4 (такими как верапамил, амлодипин, дилтиазем). При взаимодействии могут повышаться плазменные концентрации как кларитромицина, так и блокаторов кальциевых каналов. У пациентов, получавших кларитромицин вместе с верапамилом, наблюдались артериальная гипотензия, брадиаритмии и лактоацидоз.

Итраконазол

Кларитромицин и итраконазол являются субстратами и ингибиторами CYP3A, в связи с чем кларитромицин может повышать плазменные уровни итраконазола и наоборот. При применении итраконазола вместе с кларитромицином пациенты должны находиться под тщательным наблюдением для выявления проявлений или симптомов усиленного или пролонгированного фармакологического эффекта.

Саквинавир

Применение кларитромицина (500 мг дважды в сутки) с саквинавиром (мягкие желатиновые капсулы, 1200 мг три раза в сутки), которые являются субстратами и ингибиторами CYP3A, в 12 здоровых добровольцев приводило к увеличению AUC равновесного состояния саквинавира на 177% и C_{max} саквинавира на 187% по сравнению с применением только саквинавира. При этом AUC и C_{max} кларитромицина увеличивались примерно на 40% по сравнению с применением только кларитромицина. Нет необходимости в корректировке доз, если оба лекарственных средства применять одновременно в течение ограниченного промежутка времени и в вышеуказанных дозах / лекарственных формах. Результаты исследования лекарственного взаимодействия с применением мягких желатиновых капсул могут не соответствовать эффектам, которые наблюдаются при применении саквинавира в форме твердых желатиновых капсул. Результаты исследования лекарственного взаимодействия с применением только саквинавира могут не соответствовать эффектам, которые наблюдаются при терапии саквинавиром / ритонавиром. Когда саквинавир применять вместе с ритонавиром, необходимо учитывать возможные эффекты ритонавира на кларитромицин (см. Выше).

Особенности применения

Кларитромицин не следует назначать беременным без тщательной оценки соотношения польза / риск, особенно в I триместре беременности.

Длительное или повторное применение антибиотиков может вызывать чрезмерный рост нечувствительных бактерий и грибов. При возникновении суперинфекции следует начать соответствующую терапию.

С осторожностью следует применять препарат пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

При применении кларитромицина сообщалось о нарушении функции печени, включая повышенный уровень печеночных ферментов, и о гепатоцеллюлярный и / или холестатический гепатит с желтухой или без нее. Это нарушение функции печени может быть тяжелой степени и является обычно обратимым. В некоторых случаях сообщалось о печеночной недостаточности с летальным исходом, которая в основном была ассоциирована с серьезными основными болезнями и / или сопутствующим медикаментозным лечением. Необходимо немедленно прекратить применение кларитромицина при возникновении таких проявлений и симптомов гепатита, как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд или боль в области живота.

О развитии псевдомембранозного колита от умеренной степени тяжести до угрожающего жизни, сообщалось при применении практически всех антибактериальных препаратов, в том числе макролидов. О развитии диареи, вызванной *Clostridium difficile* (CDAD), от средней степени до колита с летальным исходом, сообщалось при применении практически всех антибактериальных препаратов, в том числе кларитромицина. Терапия антибактериальными препаратами нарушает нормальную микрофлору кишечника, что может привести к чрезмерному росту *C. difficile*. Следует всегда помнить о возможности развития диареи, вызванной *Clostridium difficile*, у всех пациентов с диареей после применения антибиотиков. Кроме того, необходимо тщательно собрать анамнез, поскольку о развитии диареи, вызванной *Clostridium difficile*, сообщалось даже через 2 месяца после применения антибактериальных препаратов.

Кларитромицин выводится в основном через печень. Поэтому следует быть осторожным при применении препарата пациентам с нарушением функции печени, а также со средним или тяжелой степенью нарушения функции почек.

Сообщалось о развитии колхициновой токсичности (в том числе с летальным исходом) при совместном применении кларитромицина и колхицина, особенно у

пациентов пожилого возраста, в том числе на фоне почечной недостаточности (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Совместное применение кларитромицина с колхицином противопоказано (см. «Противопоказания»).

С осторожностью следует применять одновременно кларитромицин и триазолбензодиазепины, такие как триазолам.

С осторожностью следует применять одновременно кларитромицин и триазолбензодиазепины, например триазолам, внутривенный или оромукозальный мидазолам (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

С осторожностью следует применять кларитромицин одновременно с другими ототоксическими средствами, особенно с аминогликозидами. Следует проводить мониторинг вестибулярной и слуховой функции во время и после лечения.

Удлинение сердечной реполяризации и интервала QT, что свидетельствует о риске развития сердечной аритмии и *torsades de pointes*, наблюдалось при лечении макролидами, включая кларитромицин (см. «Побочные реакции»). Учитывая то, что нижеприведенные ситуации могут привести к повышенному риску желудочковых аритмий (включая *torsades de pointes*), кларитромицин следует с осторожностью применять следующим группам пациентов.

- Пациенты с ишемической болезнью сердца, тяжелой сердечной недостаточностью, нарушениями проводимости или клинически значимой брадикардией.
- Пациенты с нарушениями электролитного баланса, такими как гипомагниемия. Кларитромицин нельзя применять пациентам с гипокалиемией (см. «Противопоказания»).
- Пациенты, которые одновременно принимают другие препараты, которые ассоциируются с удлинением интервала QT (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- Одновременное применение кларитромицина с астемизолом, цизапридом, пимозидом и терфенадином противопоказано (см. «Противопоказания»).
- Кларитромицин нельзя применять пациентам с врожденным или установленным приобретенным удлинением интервала QT или с желудочковой аритмией в анамнезе (см. «Противопоказания»).

Пневмония

Поскольку возможно существование резистентности *Streptococcus pneumoniae* к макролидам, важно проводить тест на чувствительность при назначении

кларитромицина для лечения внебольничной пневмонии. В случае госпитальной пневмонии кларитромицин нужно применять в комбинации с другими соответствующими антибиотиками.

Инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени

Данные инфекции чаще всего вызваны микроорганизмами *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, каждый из которых может быть резистентным к макролидам. Поэтому важно проводить тест на чувствительность. В случае, если невозможно применить бета-лактамы антибиотики (например, при аллергии), как препараты первого выбора можно применять другие антибиотики, такие как клиндамицин. В настоящее время макролиды играют роль только в лечении некоторых инфекций кожи и мягких тканей, в частности инфекций, вызванных *Corynebacterium minutissimum*, *acne vulgaris*, розового воспаления, и в ситуациях, когда нельзя применять пенициллины.

В случае развития тяжелых острых реакций гиперчувствительности, таких как анафилактический шок, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, DRESS, болезнь Геноха = Геноха, терапию кларитромицином следует немедленно прекратить и сразу же начать соответствующее лечение.

Кларитромицин следует применять с осторожностью при одновременном назначении с индукторами фермента цитохрома CYP3A4 (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Следует принимать во внимание возможную перекрестную резистентность между кларитромицином и другими макролидами, а также линкомицином и клиндамицином.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Комбинированное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано (см. «Противопоказания»). Следует с осторожностью назначать кларитромицин одновременно с другими статинами. Сообщалось о развитии рабдомиолиза у пациентов при совместном применении кларитромицина и статинов. Необходим мониторинг пациентов по выявлению признаков и симптомов миопатии. В ситуациях, когда одновременного применения кларитромицина со статинами избежать невозможно, рекомендуется назначать наименьшую зарегистрированную дозу статина. Возможно применение статина, который не зависит от метаболизма CYP3A (например флувастатина) (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Пероральные гипогликемические средства / инсулин

Комбинированное применение кларитромицина и пероральных противодиабетических средств (например производных сульфонилмочевины) и / или инсулина может вызвать выраженную гипогликемию. Рекомендуются тщательный мониторинг уровня глюкозы.

Пероральные антикоагулянты

При совместном применении кларитромицина с варфарином существует риск возникновения серьезного кровотечения, повышения показателя МНО (международное нормализованное отношение) и ПВ. Пока пациенты получают одновременно кларитромицин и пероральные антикоагулянты, нужно часто контролировать показатель МНО и протромбиновое время.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозу, поэтому пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует применять препарат.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Данные о влиянии отсутствуют. Однако перед управлением транспортными средствами и другими механизмами необходимо учитывать возможное возникновение побочных реакций со стороны нервной системы, таких как судороги, головокружение, галлюцинации, спутанность сознания, дезориентация.

Применение в период беременности или кормления грудью

Безопасность применения кларитромицина в период беременности и кормления грудью не установлена. Не следует применять препарат в период беременности без тщательной оценки соотношения польза / риск.

Кларитромицин проникает в грудное молоко.

Способ применения и дозы

Взрослые. Рекомендуются доза кларитромицина для взрослых и детей старше 12 лет составляет 500 мг 1 раз в сутки во время еды. При более тяжелых инфекциях дозу можно увеличить до 1000 мг 1 раз в сутки (2 таблетки по 500 мг).

Обычная продолжительность лечения составляет от 5 до 14 дней, за исключением лечения внебольничной пневмонии и синуситов, которые требуют 6-14 дней терапии.

Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая.

Пациенты с почечной недостаточностью. Эту форму препарата не применять пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл / мин), поскольку она не позволяет адекватно уменьшить дозу. Таким пациентам применять таблетки кларитромицина немедленного высвобождения (Клабакс, таблетки по 250 мг). Для пациентов с почечной недостаточностью средней тяжести (клиренс креатинина $30 = 60$ мл / мин) дозу уменьшать на 50% до максимальной кларитромицина 1 таблетка пролонгированного действия в сутки.

Дети

Препарат применять детям в возрасте от 12 лет. Применение таблеток кларитромицина детям до 12 лет не изучали. Детям этого возраста применять препарат в форме суспензии.

Передозировка

Симптомы. Существующие сообщения указывают на то, что передозировка кларитромицина может привести к появлению симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта. У одного пациента с биполярным психозом в анамнезе, принявший 8 граммов кларитромицина, развились нарушения ментального статуса, параноидная поведение, гипокалиемия и гипоксемия.

Лечение. Побочные реакции, сопровождающие передозировки, следует лечить с помощью немедленного промывания желудка и симптоматической терапии. Как и в других макролидов, маловероятно, чтобы гемодиализ или перитонеальный диализ существенно меняли уровень кларитромицина в сыворотке крови.

Побочные реакции

Частыми и распространенными побочными реакциями при лечении кларитромицином взрослых и детей является боль в животе, диарея, тошнота, рвота и извращение вкуса. Эти побочные реакции обычно незначительно выражены и согласуются с известным профилем безопасности макролидных антибиотиков. Во время клинических исследований не было выявлено существенных различий в частоте этих побочных реакций со стороны пищеварительной системы между группами пациентов, у которых имелись или отсутствуют микобактериальные инфекции.

Ниже указаны побочные реакции, возникшие во время клинических исследований и при постмаркетинговом применении различных лекарственных форм и дозировок кларитромицина, в том числе пролонгированного действия. Побочные реакции, что по крайней мере быть связано с кларитромицином, распределены по системам органов и по частоте возникновения: 10% - очень часто, 1-10% - часто, 0,1-1% - редко, с неизвестной частотой * (побочные реакции с постмаркетингового наблюдения; частоту определить невозможно из имеющихся данных). В рамках каждой группы побочные реакции указаны в порядке уменьшения тяжести проявлений, если тяжесть удалось оценить.

Инфекции и инвазии: нечасто - целлюлит¹, кандидоз, гастроэнтерит², инфекция³, вагинальная инфекция; с неизвестной частотой - псевдомембранозный колит, рожистое воспаление.

Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто - лейкопения, нейтропения⁴, тромбоцитемия³, эозинофилия⁴; с неизвестной частотой - агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: нечасто - анафилактикоидные реакции¹, гиперчувствительность; с неизвестной частотой - анафилактические реакции, ангионевротический отек.

Со стороны метаболизма и питания: нечасто - анорексия, снижение аппетита с неизвестной частотой - гипогликемия.

Со стороны психики: часто - бессонница; нечасто - тревожность, нервозность³; с неизвестной частотой - психозы, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, кошмарные сновидения, мания.

Со стороны нервной системы: часто - дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности), головная боль, извращение вкуса; нечасто - потеря сознания¹, дискинезия¹, головокружение, сонливость, тремор с неизвестной частотой - судороги, агевзия (потеря вкусовой чувствительности), паросмия, anosmia, парестезии.

Со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения: нечасто - головокружение, ухудшение слуха, шум в ушах с неизвестной частотой - потеря слуха.

Кардиальные нарушения: нечасто - остановка сердца¹, фибрилляция предсердий¹, удлинение интервала QT, экстрасистолы¹, сердцебиение; с неизвестной частотой - пируэт желудочковая тахикардия (torsades de pointes), желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков.

Сосудистые нарушения: часто - вазодилатация¹; с неизвестной частотой - кровоизлияние.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто - астма¹, носовая кровоточа², эмболия сосудов легенив¹.

Со стороны пищеварительной системы: часто - диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в животе нечасто - езофагит¹, гастроэзофагеальной рефлюксной захворюванн², гастрит, прокталгия², стоматит, глоссит, вздутие живота⁴, запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм с неизвестной частотой - острый панкреатит, изменение цвета языка, изменение цвета зубов.

Со стороны пищеварительной системы: часто - отклонение от нормы функциональных тестов печени нечасто - холестаза⁴, гепатит⁴, повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТ⁴; с неизвестной частотой - печеночная недостаточность, холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярная желтуха.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто - сыпь, гипергидроз; нечасто - буллезный дерматит¹, зуд, крапивница, макулопапулезная висип³; с неизвестной частотой - синдром Стивенса = Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, медикаментозная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS), акне, болезнь Шенлейна = Геноха.

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: нечасто - мышечные спазми³, скелетно-мышечная ригидность¹, миалгия²; с неизвестной частотой - рабдомиолиз² (в некоторых сообщениях о возникновении рабдомиолиза кларитромицин применяли совместно с другими лекарственными средствами, о которых известно, что они ассоциируются с рабдомиолизом (такие как статины, фибраты, колхицин или аллопуринол)), миопатия.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: нечасто - повышение креатинина крови¹, повышение мочевины крови¹; с неизвестной частотой - почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто - флебит в месте введения¹; часто - боль, воспаление в месте введения¹; нечасто - нездужання⁴, лихоманка³, астения, боль в грудях⁴, озноб⁴, повышенная втомлюваність⁴.

Лабораторные исследования: нечасто - изменение соотношения альбумин глобулин¹, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови⁴, повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови⁴; с неизвестной частотой - повышение международного нормализованного отношения, увеличение протромбинового времени, изменение цвета мочи.

Частота неизвестна, поскольку об этих реакции сообщалось добровольно из популяции пациентов неустановленной количестве. Не всегда можно точно установить их частоту или причинная связь с приемом препарата. Общий опыт применения кларитромицина составляет более 1000000000 пациенто-дней.

1,2,3,4 - Про эти побочные реакции сообщалось только при применении препарата в форме: 1 порошка лиофилизированного для приготовления раствора для инфузий, 2 - таблеток пролонгированного действия, 3 - суспензии, 4 - таблеток немедленного высвобождения.

Ожидается, что частота, тип и тяжесть побочных реакций у детей будут такими же, как и у взрослых.

Пациенты с нарушением иммунной системы

У больных СПИДом и других пациентов с нарушением иммунной системы, которые применяли высокие дозы кларитромицина дольше, чем рекомендовано для лечения микобактериальных инфекций, часто было трудно отличить побочные реакции, связанные с применением препарата, и симптомы основного или сопутствующих заболеваний.

У взрослых больных, получавших кларитромицин в дозе 1000 мг, наиболее частыми побочными эффектами были тошнота, рвота, извращение вкуса, боль в животе, диарея, сыпь, вздутие живота, головная боль, запор, нарушение слуха, повышение содержания АЛТ и АСТ. Нечасто возникали одышка, бессонница и сухость во рту. В 2 = 3% пациентов наблюдалось серьезное аномальное повышение уровня АЛТ и АСТ и аномальное снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови. В менее процента пациентов наблюдалось повышение содержания мочевины в крови.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° C, в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 5 таблеток в блистере, по 1 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Сан Фармасьютикал Индастриз Лимитед.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Индастриал Ареа 3, Девас - 455001, Индия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).