

Состав

действующее вещество: clarithromycin;

1 таблетка содержит кларитромицина (в пересчете на 100 % вещество) 500 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, повидон, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, кремния диоксид колоидный безводный, кислота стеариновая, тальк, магния стеарат; покрытие «СелеКоатТМ» (гипромелоза, полиэтиленгликоль, титана диоксид (Е 171)).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки овальной формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые оболочкой белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

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

Фармакодинамика

Кларитромицин – полусинтетический антибиотик группы макролидов. Антибактериальное действие кларитромицина определяется его связыванием с 50S-рибосомальной субъединицей чувствительных бактерий и угнетением биосинтеза белка. Препарат проявляет высокую эффективность *in vitro* против широкого спектра аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе госпитальных штаммов. Минимальные угнетающие концентрации (МУК) кларитромицина обычно в 2 раза ниже МУК эритромицина.

Кларитромицин *in vitro* высокоэффективен против *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae*. Действует бактерицидно относительно *H. pylori*, активность кларитромицина при нейтральном pH является выше, чем при кислом pH. Данные *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о высокой эффективности кларитромицина относительно клинически значимых штаммов микобактерий. Исследования *in vitro* показали, что штаммы *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas*, как и грамотрицательные бактерии, не продуцирующие лактозу, нечувствительны к кларитромицину.

Микробиология

Кларитромицин активен in vitro и в клинической практике относительно большинства штаммов следующих 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), включающие *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*.

β -лактамазы микроорганизмов не влияют на эффективность кларитромицина.

Большинство метициллин- и оксацилинрезистентных штаммов стафилококков не чувствительны к кларитромицину.

Helicobacter: *H. pylori*.

Кларитромицин активен in vitro относительно большинства штаммов следующих 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*.

Другие микроорганизмы: *Chlamydia trachomatis*.

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-гидроксикларитромицин (14-ОН-кларитромицин). Для большинства микроорганизмов микробиологическая активность метаболита равна или в 1-2 раза слабее чем материнская субстанция, за исключением *H. influenzae*, против которого эффективность метаболита в 2 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

Кларитромицин быстро и хорошо абсорбируется из пищеварительного тракта после перорального применения препарата в форме таблеток.

Микробиологически активный метаболит 14-гидроксикларитромицин образуется путем метаболизма первого прохождения. Кларитромицин можно применять независимо от приема еды, так как еда не влияет на биодоступность таблеток кларитромицина. Еда незначительно задерживает начало абсорбции кларитромицина и образования 14-гидроксиметаболита. Фармакокинетика кларитромицина нелинейная; однако равновесная концентрация достигается в пределах 2 дней применения препарата. При применении 250 мг 2 раза в сутки 15-20% неизмененного препарата выводится с мочой. При дозе 500 мг 2 раза в сутки введение препарата с мочой интенсивнее (приблизительно 36%). 14-гидроксикларитромицин является основным метаболитом, который выводится с мочой в количестве 10-15% применяемой дозы. Большая часть оставшейся дозы выводится с фекалиями, преимущественно с желчью. 5-10% исходного соединения обнаруживается в фекалиях.

При применении 500 мг кларитромицина 3 раза в сутки концентрации кларитромицина в плазме крови повышаются по сравнению с такими при применении дозы 500 мг 2 раза в сутки.

Концентрации кларитромицина в тканях в несколько раз превышают концентрацию препарата в крови. Повышенные концентрации были обнаружены как в тонзиллярной, так и в легочной тканях. Кларитромицин при терапевтических дозах на 80% связывается с белками плазмы крови.

Кларитромицин проникает в слизистую оболочку желудка. Содержание кларитромицина в слизистой оболочке и ткани желудка выше при применении кларитромицина вместе с омепразолом, чем при монотерапии кларитромицином.

Показания

Лечение инфекций, вызванных чувствительными к кларитромицину микроорганизмами:

- инфекции верхних дыхательных путей, то есть носоглотки (тонзиллит, фарингит), и инфекции придаточных пазух носа;
- инфекции нижних дыхательных путей (бронхит, острая крупозная пневмония и первичная атипичная пневмония);
- инфекции кожи и мягких тканей (импетиго, фолликулит, эризипеллоид, фурункулез, инфицированные раны);
- острые и хронические одонтогенные инфекции;
- диссеминированные или локализованные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* или *Mycobacterium intracellulare*.
Локализованные инфекции, вызванные *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* или *Mycobacterium kansasii*;
- эрадикация *H. pylori* у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки при угнетении секреции соляной кислоты (активность кларитромицина против *H. pylori* при нейтральном pH выше, чем при кислом pH).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к макролидным антибиотикам или к другим компонентам препарата.

Одновременное применение кларитромицина и каких-либо из нижеперечисленных препаратов: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин (так как это может привести к удлинению интервала QT и развитию сердечных аритмий, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и пируэтную желудочковую тахикардию (torsades de pointes)), алкалоиды спорыньи, например эрготамин, дигидроэрготамин (так как это может привести к эрготоксичности), ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), который в значительной степени метаболизируется CYP3A4 (ловастатин или симвастатин), из-за повышенного риска возникновения миопатии, включая рабдомиолиз.

Одновременное применение кларитромицина и перорального мидазолама.

Врожденное или установленное приобретенное удлинение интервала QT или желудочковой сердечной аритмии в анамнезе, включая пируэтную

желудочковую тахикардию (torsades de pointes).

Гипокалиемия (риск удлинения интервала QT).

Тяжелая печеночная недостаточность и сопутствующая почечная недостаточность.

Одновременное применение кларитромицина (и других сильных ингибиторов CYP3A4) с колхицином.

Одновременное применение кларитромицина с тикагрелором или ранолазином.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Кларитромицин не взаимодействует с пероральными контрацептивами.

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

Цизаприд, пимозид, астемизол, терфенадин

О повышении уровня цизаприда в сыворотке крови сообщалось у пациентов, получающих кларитромицин и цизаприд одновременно. Это может привести к удлинению интервала QT и появлению аритмий, в том числе желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и torsades de pointes. Подобные эффекты определялись у пациентов, принимавших кларитромицин и пимозид одновременно.

Сообщали о способности макролидов изменять метаболизм терфенадина, приводя к повышению уровня терфенадина в сыворотке крови, что иногда ассоциировалось с аритмиями, такими как удлинение интервала QT, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков и torsades de pointes. В ходе исследований у добровольцев при одновременном применении кларитромицина и терфенадина наблюдалось повышение уровня кислотного метаболита терфенадина в 2–3 раза и удлинение интервала QT, которые не приводили ни к какому клинически видимому эффекту. Подобные эффекты отмечались и при одновременном применении астемизола и других макролидов.

Алкалоиды спорыньи

Сообщали, 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 (ЦНС). Одновременное назначение

кларитромицина и алкалоидов спорыньи противопоказано.

Пероральный мидазолам

При применении мидазолама с таблетками кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) мидазолама увеличивалась в 7 раз после перорального применения мидазолама.

Одновременное применение перорального мидазолама и кларитромицина противопоказано.

Ингибиторы Гмг-КоА-редуктазы (статины)

Комбинированное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано, так как эти статины в значительной степени метаболизируются CYP3A4 и одновременное применение с кларитромицином повышает их концентрацию в плазме крови, что, в свою очередь, повышает риск возникновения миопатии, включая рабдомиолиз. Сообщали о развитии рабдомиолиза у пациентов при совместном применении кларитромицина и этих статинов. Если лечения 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 CYP3A (например флувастатина). Необходим мониторинг пациентов относительно выявления признаков миопатии.

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику кларитромицина

Лекарственные средства, являющиеся индукторами CYP3A (например рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, препараты зверобоя), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтическим уровням кларитромицина и снижению его эффективности. Кроме того, может быть необходим мониторинг плазменных уровней индуктора CYP3A, которые могут быть повышены из-за ингибирования CYP3A кларитромицином (см. также инструкцию для медицинского применения соответствующего индуктора CYP3A4). Одновременное применение рифабутина и кларитромицина приводило к повышению уровней рифабутина и снижению уровней кларитромицина в сыворотке крови с одновременным повышением риска появления увеита.

Ниже перечислены лекарственные средства, влияние которых на концентрацию кларитромицина в крови известно или допускается, поэтому может потребоваться изменение дозы или применение альтернативной терапии.

Эфавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Мощные индукторы ферментов цитохрома P450, такие как эфавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин, могут ускорять метаболизм кларитромицина, уменьшая его концентрацию в плазме крови, но увеличивая концентрацию 14-ОН-кларитромицина – микробиологически активного метаболита. Так как микробиологическая активность кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина разная относительно разных бактерий, ожидаемый терапевтический эффект может быть не достигнут из-за совместного применения кларитромицина и индукторов ферментов цитохрома P450.

Этравирин

Действие кларитромицина ослаблялось этравиринем; однако концентрации активного метаболита 14-ОН-кларитромицина повышались. Так как 14-ОН-кларитромицин имеет сниженную активность против *Mycobacterium avium* complex (MAC), общая активность против этого патогена может быть изменена. Поэтому для лечения MAC следует рассмотреть применение альтернативных кларитромицину лекарственных средств.

Флуконазол

Одновременное применение флуконазола 200 мг в сутки и кларитромицина 500 мг 2 раза в сутки у здоровых добровольцев приводило к повышению равновесной C_{min} кларитромицина на 33 % и AUC – на 18 %.

Равновесные концентрации активного метаболита 14-ОН-кларитромицина значительно не изменялись при совместном применении с флуконазолом. Изменение дозы кларитромицина не нужно.

Ритонавир

Исследования показали, что одновременное применение ритонавира 200 мг каждые 8 часов и кларитромицина 500 мг каждые 12 часов приводило к значительному угнетению метаболизма кларитромицина. Максимальная концентрация (C_{max}) кларитромицина повышалась на 31 %, минимальная концентрация – на 182 % и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) – на 77 % при одновременном применении ритонавира. Отмечалось полное угнетение образования 14-ОН-кларитромицина. Из-за широкого

терапевтического диапазона уменьшение дозы кларитромицина для пациентов с нормальной функцией почек не нужно. Однако для пациентов с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы: для пациентов с клиренсом креатинина (КК) 30-60 мл/мин дозу кларитромицина необходимо снизить на 50 %. Для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 30 мл/мин) дозу кларитромицина необходимо снизить на 75 %. Дозы кларитромицина, превышающие 1 г в сутки, не следует применять вместе с ритонавиром.

Такую же коррекцию дозы следует проводить для пациентов с ухудшенной функцией почек при применении ритонавира как фармакокинетического усилителя вместе с другими ингибиторами ВИЧ-протеазы, включая атазанавир и саквинавир.

Влияние кларитромицина на фармакокинетику других лекарственных средств

Антиаритмические средства

Существуют сообщения о развитии пируэтной желудочковой тахикардии, которая возникла 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.

Были сообщения о гипогликемии при одновременном применении кларитромицина и дизопирамида, поэтому необходим мониторинг уровня глюкозы крови при одновременном применении этих препаратов.

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. Рекомендован тщательный мониторинг уровня глюкозы.

CYP3A-связанные взаимодействия

Совместное применение кларитромицина, известного как ингибитор фермента CYP3A, и препарата, который главным образом метаболизируется CYP3A, может привести к повышению концентрации последнего в плазме крови, что, в свою очередь, может усилить или увеличить его терапевтический эффект и риск возникновения побочных реакций. Следует быть осторожными при применении кларитромицина пациентам, получающим терапию лекарственными средствами – субстратами CYP3A, особенно если CYP3A-субстрат имеет узкий

терапевтический диапазон (например карбамазепин) и/или в значительной степени метаболизируется этим ферментом. Может потребоваться изменение дозы, и, по возможности, тщательный мониторинг сывороточных концентраций лекарственного средства, которое метаболизируется CYP3A, для пациентов, которые одновременно применяют кларитромицин.

Известно (или допускается), что такие лекарственные средства 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, сиролимус, такролимус, терфенадин, триазолам и винбластин, но этот список не полный. Подобный механизм взаимодействия обозначен при применении фенитоина, теофиллина и вальпроата, метаболизирующиеся другим изоферментом системы цитохрома P450.

Омепразол

Применение кларитромицина в комбинации с омепразолом у взрослых здоровых добровольцев приводило к повышению равновесных концентраций омепразола. При применении только омепразола среднее значение pH желудочного сока при измерении в течение 24 часов составило 5,2, при совместном применении омепразола с кларитромицином – 5,7.

Силденафил, тадалафил и варденафил

Существует вероятность увеличения плазменных концентраций ингибиторов фосфодиэстеразы (силденафила, тадалафила и варденафила) при их совместном применении с кларитромицином, что может потребовать уменьшения дозы ингибиторов фосфодиэстеразы.

Теофиллин, карбамазепин

Результаты 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-изоформой цитохрома P450 (CYP2D6). Однако в популяции пациентов без CYP2D6 метаболизм происходит через CYP3A. В этой популяции угнетение CYP3A приводит к значительному

повышению плазменных концентраций толтеродина. Для таких пациентов снижение дозы толтеродина может быть необходимым при его применении с ингибиторами СYP3A, такими как кларитромицин.

Триазолбензодиазепины (например альпразолам, мидазолам, триазолам)

При применении мидазолама с таблетками кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) AUC мидазолама увеличивалась в 2,7 раза после внутривенного введения мидазолама. При внутривенном применении мидазолама с кларитромицином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента для своевременной коррекции дозы. При оромукозном пути введения мидазолама, при котором пресистемная элиминация препарата может исключаться, вероятно, будет наблюдаться взаимодействие на пример такого, которое наблюдается при внутривенном введении мидазолама, а не при пероральном. Следует придерживаться таких же предупредительных мер при применении других бензодиазепинов, которые метаболизируются СYP3A, включая триазолам и альпразолам. Для бензодиазепинов, элиминация которых не зависит от СYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), развитие клинически значимого взаимодействия с кларитромицином маловероятно.

Есть сообщения о лекарственном взаимодействии и развитии побочных явлений со стороны ЦНС (такие как сонливость и спутанность сознания) при совместном применении кларитромицина и триазолама. Следует наблюдать за пациентом, учитывая возможное увеличение фармакологических эффектов со стороны ЦНС.

Другие виды взаимодействий

Аминогликозиды

С осторожностью следует применять кларитромицин одновременно с другими ототоксическими средствами, особенно с аминогликозидами.

Колхицин

Колхицин является субстратом СYP3A и Р-гликопротеина (Рgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды могут угнетать СYP3A и Рgp. При одновременном применении кларитромицина и колхицина угнетение Рgp и/или СYP3A кларитромицином может привести к повышению экспозиции колхицина. Необходимо наблюдать за состоянием пациентов для выявления клинических симптомов токсичности колхицина. Дозу колхицина необходимо снизить 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.

Дигоксин

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

Зидовудин

Одновременное применение таблеток кларитромицина немедленного высвобождения и зидовудина у ВИЧ-инфицированных пациентов может вызывать снижение равновесных концентраций зидовудина в сыворотке крови. Так как кларитромицин может препятствовать абсорбции перорального зидовудина при одновременном приеме, следует придерживаться 4-часового интервала между приемами кларитромицина и зидовудина. Про таком взаимодействии при применении суспензии кларитромицина и зидовудина или дидеоксиазина детям не сообщали. Такое взаимодействие маловероятно в случае применения кларитромицина в виде внутривенной инфузии.

Фенитоин и вальпроат

Были сообщения о взаимодействии ингибиторов CYP3A, включая кларитромицин, с лекарственными средствами, которые не считаются такими, которые метаболизируются CYP3A (например с фенитоином и вальпроатом). Рекомендуются определение уровней этих лекарственных средств в сыворотке крови при одновременном назначении их с кларитромицином. Сообщали о повышении их уровней в сыворотке крови.

Двухсторонне направленные лекарственные взаимодействия

Атазанавир

Применение кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) с атазанавиром (400 мг 1 раз в сутки), являющиеся субстратами и ингибиторами CYP3A, приводило к увеличению экспозиции кларитромицина в 2 раза и уменьшению экспозиции 14-ОН-кларитромицина на 70 % с увеличением AUC атазанавира на 28 %. Так как кларитромицин имеет большой терапевтический диапазон, нет необходимости снижать дозу пациентам с нормальной функцией почек. Дозу кларитромицина необходимо уменьшить на 50 % для пациентов с клиренсом креатинина 30-60

мл/мин и на 75 % для пациентов с клиренсом креатинина меньше 30 мл/мин, применяя 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, которые применяли 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 2 раза в сутки) с саквинавиром (мягкие желатиновые капсулы, 1200 мг 3 раза в сутки), являющиеся субстратами и ингибиторами CYP3A, у здоровых добровольцев приводило к увеличению AUC равновесного состояния саквинавара на 177 % и C_{max} саквинавира на 187 % по сравнению с применением только саквинавира. При этом AUC и C_{max} кларитромицина увеличивались приблизительно на 40 % по сравнению с применением только кларитромицина. Нет необходимости в коррекции доз, если оба лекарственных средства применять одновременно в течение ограниченного промежутка времени и в вышеприведенных дозах/лекарственных формах. Результаты исследований лекарственного взаимодействия с применением мягких желатиновых капсул могут не соответствовать эффектам, которые наблюдаются при применении саквинавира в форме твердых желатиновых капсул. Результаты исследований лекарственного взаимодействия с применением только саквинавира могут не соответствовать эффектам, которые наблюдаются при терапии саквинавиром/ритонавиром. Если саквинавир применять вместе с ритонавиром, необходимо учитывать возможные эффекты ритонавира на кларитромицин.

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.

Кларитромицин выводится главным образом через печень. Поэтому следует быть осторожным при применении препарата пациентам с нарушением функции печени. Также следует с осторожностью применять препарат пациентам с умеренным или тяжелым нарушением функции почек.

С осторожностью следует применять препарат пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

Во время применения кларитромицина сообщали о нарушении функции печени, включая повышенный уровень печеночных ферментов, и о гепатоцеллюлярном и/или холестатическом гепатите с желтухой или без нее. Это нарушение функции печени может быть тяжелой степени и обычно является обратимым. В некоторых случаях сообщали о печеночной недостаточности с летальным исходом, которая в основном ассоциировалась 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 до угрожающей жизни степени тяжести сообщали при применении практически всех антибактериальных препаратов, в том числе макролидов. О развитии диареи от легкой степени до псевдомембранозного колита с летальным исходом, вызванного *Clostridium difficile*, сообщали при применении практически всех антибактериальных препаратов, в том числе кларитромицина. Следует всегда помнить о возможности развития диареи, вызванной *Clostridium difficile*, у всех пациентов с диареей после применения антибиотиков. Кроме того, необходимо тщательно собирать анамнез, так как о развитии диареи, вызванной *Clostridium difficile*, сообщали даже через 2 месяца после применения антибактериальных препаратов. Поэтому лечение кларитромицином следует прекратить независимо от терапевтического показания. Необходимо провести микробиологический тест и начать соответствующее лечение. Необходимо избегать применения антиперистальтических средств.

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

Сообщали 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. Совместное применение кларитромицина с колхицином противопоказано.

С осторожностью следует применять одновременно кларитромицин и триазолбензо-дiazепины, например триазолам, внутривенный мидазолам.

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.

Сердечно-сосудистые осложнения

Удлинение сердечной реполяризации и интервала QT, свидетельствующее о риске развития сердечной аритмии и torsades de pointes, наблюдалось при лечении макролидами, включая кларитромицин. Учитывая, что нижеприведенные ситуации могут привести к повышению риска желудочковых аритмий (включая torsades de pointes), кларитромицин следует с осторожностью применять нижеперечисленным группам пациентов.

Пациенты с ишемической болезнью сердца, тяжелой сердечной недостаточностью, нарушениями проводимости или клинически значимой брадикардией (< 50 уд./мин).

Пациенты с нарушениями электролитного баланса, такими как гипомагниемия. Кларитромицин нельзя применять пациентам с гипокалиемией.

Пациенты, которые одновременно принимают другие препараты, которые ассоциируются с удлинением интервала QT.

Одновременное применение кларитромицина с астемизолом, цизапридом, пимозидом и терфенадином противопоказано.

Кларитромицин нельзя применять пациентам с врожденным или установленным приобретенным удлинением интервала QT или с желудочковой аритмией в анамнезе.

Эпидемиологические исследования, изучающие риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых последствий при применении макролидов, показали переменчивые результаты. В ходе исследований выявлен редкий краткосрочный

риск развития аритмии, инфаркта миокарда и летальности от сердечно-сосудистых заболеваний, связанный с применением макролидов, включая кларитромицин. Учет этих результатов следует сопоставлять с преимуществами лечения при назначении кларитромицина.

Пневмония

Так как возможно существование резистентности *Streptococcus pneumoniae* к макролидам, важно проводить тест на чувствительность при назначении кларитромицина для лечения негоспитальной пневмонии. В случае госпитальной пневмонии кларитромицин нужно применять в комбинации с другими соответствующими антибиотиками.

Инфекции кожи и мягких тканей от легкой до умеренной степени

Эти инфекции чаще вызваны микроорганизмами *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, которые могут быть резистентными к макролидам. Поэтому важно проводить тест на чувствительность. В случае, когда невозможно применять β -лактамы антибиотики (например при аллергии), как препараты первого выбора можно применять другие антибиотики, такие как клиндамицин. На данное время макролиды играют роль только в лечении некоторых инфекций кожи и мягких тканей (например инфекций, вызванных *Corynebacterium minutissimum*, *acne vulgaris*, розового воспаления) и в ситуациях, когда нельзя применять пенициллины.

В случае развития тяжелых острых реакций гиперчувствительности, таких как анафилаксия, тяжелые кожные побочные реакции (например острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, DRESS), болезнь Шенлейна-Геноха, терапию кларитромицином следует немедленно прекратить и сразу же начать соответствующее лечение.

Кларитромицин нужно применять с осторожностью при одновременном назначении с индукторами фермента цитохрома CYP3A4.

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

Применение какой-либо антимикробной терапии, в т. ч. кларитромицина, для лечения инфекции *H. pylori* может привести к возникновению микробной резистентности. У небольшого количества пациентов может развиваться резистентность микроорганизмов *H. pylori* к кларитромицину.

Ингибиторы Гмг-КоА-редуктазы (статины)

Комбинированное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано. Следует с осторожностью назначать кларитромицин одновременно с другими статинами. Сообщали о развитии рабдомиолиза у пациентов при совместном применении кларитромицина и статинов. Необходим мониторинг пациентов относительно проявления признаков 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).

Пероральные гипогликемические средства/инсулин

Комбинированное применение кларитромицина и пероральных гипогликемических средств (например производных сульфонилмочевины) и/или инсулина может вызывать выраженную гипогликемию. Рекомендован тщательный мониторинг уровня глюкозы.

Пероральные антикоагулянты

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

Вспомогательные вещества.

Лекарственное средство содержит натрия кроскармеллозу. Если пациенты, находящиеся на натрий-контролируемой диете, принимают по 2 таблетки (по 500 мг) препарата 1 раз в сутки, необходимо учитывать общее количество натрия (суммарно 30,6 мг в одной дозе).

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

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

Применение в период беременности или кормления грудью

Безопасность применения кларитромицина в период беременности или 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

Рекомендованная доза кларитромицина для взрослых и детей с 12 лет составляет 250 мг (1 таблетка) каждые 12 часов, при более тяжелых инфекциях дозу можно увеличить до 500 мг (2 таблетки) каждые 12 часов. Обычно длительность лечения зависит от степени тяжести инфицирования и составляет от 6 до 14 дней.

Кларитромицин-Астрафарм можно применять независимо от приема еды, так как еда не влияет на биодоступность кларитромицина.

Лечение одонтогенных инфекций.

Рекомендованная доза составляет 250 мг каждые 12 часов в течение 5 дней.

Применение пациентам с микобактериальной инфекцией.

Начальная доза для взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки. Если в течение 3-4 недель лечения не наблюдается улучшения клинических признаков или бактериологических показателей, дозу кларитромицина можно повысить до 1000 мг 2 раза в сутки.

Лечение диссеминированных инфекций, вызванных МАК, у больных СПИДом продолжается столько, сколько длится клиническая и микробиологическая эффективность препарата, что имеет медицинское подтверждение.

Кларитромицин можно применять в комплексе с другими антимикобактериальными средствами.

Эрадикация *H. pylori* у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки (взрослые).

Тройная терапия (7-10 дней)

Кларитромицин (500 мг) 2 раза в сутки следует применять вместе с амоксициллином 1000 мг 2 раза в сутки и омепразолом 20 мг в сутки в течение 7-10 дней.

Тройная терапия (10 дней)

Кларитромицин (500 мг) 2 раза в сутки, лансопразол 30 мг 2 раза в сутки и амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Двойная терапия (14 дней)

Кларитромицин (500 мг) 3 раза в сутки вместе с омепразолом 40 мг 1 раз в сутки внутрь в течение 14 дней, далее омепразол 20 мг или 40 мг 1 раз в сутки внутрь в течение следующих 14 дней.

Двойная терапия (14 дней)

Кларитромицин (500 мг) 3 раза в сутки вместе с лансопразолом 60 мг 1 раз в сутки внутрь в течение 14 дней. Может потребоваться дальнейшее угнетение секреции соляной кислоты для уменьшения проявлений язвы.

Кларитромицин также применяли в таких терапевтических схемах:

- кларитромицин + тинидазол и омепразол или лансопразол;
- кларитромицин + метронидазол и омепразол или лансопразол;
- кларитромицин + тетрациклин, висмута субсалицилат и ранитидин;
- кларитромицин + амоксициллин и лансопразол;
- кларитромицин + ранитидин висмута цитрат.

Применение пациентам пожилого возраста: как для взрослых.

Применение пациентам с почечной недостаточностью: для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) дозу следует уменьшить наполовину, например 250 мг 1 раз в сутки или 250 мг 2 раза в сутки при более тяжелых инфекциях. У таких пациентов длительность лечения не должна превышать 14 дней.

Дети

Препарат применяют детям с 12 лет. Применение таблеток кларитромицина детям до 12 лет не изучали. Детям до 12 лет кларитромицин применять в форме суспензии.

Передозировка

Симптомы. Существующие сообщения указывают на то, что передозировка кларитромицином может вызвать появление симптомов со стороны пищеварительного тракта. У одного пациента с биполярным психозом в анамнезе, который принял 8 г кларитромицина, развились изменения умственного состояния, параноидальное поведение, гипокалиемия и гипоксемия.

Лечение. Побочные реакции, сопровождающие передозировку, следует лечить при помощи промывания желудка и симптоматической терапии. Как и относительно других макролидов, маловероятно, чтобы гемодиализ или перитонеальный диализ существенно влиял на содержание кларитромицина в сыворотке крови.

Побочные реакции

Наиболее частыми и распространенными побочными реакциями при лечении кларитромицином взрослых и детей являются боль в животе, диарея, тошнота, рвота и искажение вкуса. Эти побочные реакции обычно незначительно выражены и согласуются с известным профилем безопасности макролидных антибиотиков.

Ниже представлены побочные реакции, возникшие во время клинических исследований и при постмаркетинговом применении разных лекарственных форм и доз кларитромицина. Побочные реакции разделены за следующей частотой возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), частота неизвестна* (побочные реакции из постмаркетингового наблюдения; частоту определить невозможно из определенных данных). В пределах каждой группы побочные реакции представлены в порядке уменьшения тяжести проявлений, если тяжесть удалось оценить.

Инфекции и инвазии: нечасто – целлюлит¹, кандидоз, гастроэнтерит², инфекция³, вагинальная инфекция; частота неизвестна – псевдомембранозный колит, рожистое воспаление.

Со стороны системы крови: нечасто – лейкопения, нейтропения⁴, тромбоцитемия³, эозинофилия⁴; частота неизвестна – агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: нечасто – анафилактоидные¹ реакции, гиперчувствительность; частота неизвестна – анафилактические реакции, ангионевротический отек.

Со стороны метаболизма: нечасто – анорексия, снижение аппетита; частота неизвестна – гипогликемия.

Со стороны психики: часто – бессонница; нечасто – тревожность, нервозность³; частота неизвестна – психозы, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, кошмарные сновидения, мания.

Со стороны центральной нервной системы: часто – дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности), головная боль; нечасто – потеря сознания¹, дискинезия¹, извращение вкуса, головокружение, сонливость, тремор; частота неизвестна – судороги, агевзия (потеря вкусовой чувствительности), паросмия, аносмия, парестезия.

Со стороны органов слуха: нечасто – вертиго, ухудшение слуха, звон в ушах; частота неизвестна – потеря слуха.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – вазодилатация¹; нечасто – остановка сердца¹, фибрилляция предсердий¹, удлинение интервала QT, экстрасистолы¹, ощущение сердцебиения; частота неизвестна – пируэтная желудочковая тахикардия (torsades de pointes), желудочковая тахикардия, кровоизлияние, фибрилляция желудочков.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – астма¹, носовое кровотечение², эмболия сосудов легких¹.

Со стороны пищеварительного тракта: часто – диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в животе; нечасто – эзофагит¹, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь², гастрит, прокталгия², стоматит, глоссит, вздутие живота⁴, запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм; частота неизвестна – острый панкреатит, изменение цвета языка, изменение цвета зубов.

Со стороны гепатобилиарной системы: часто – отклонение от нормы функциональных тестов печени; нечасто – холестаза⁴, гепатит⁴, повышение уровня аланинтрансаминазы (АЛТ), аспартаттрансаминазы (АСТ), γ-глутамилтранспептидазы (ГГТ); частота неизвестна – печеночная недостаточность, холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярная желтуха.

Со стороны кожи: часто – сыпь, гипергидроз; нечасто – буллезный дерматит¹, зуд, крапивница, макулопапулезные высыпания³; частота неизвестна – тяжелые кожные побочные реакции (например, острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром Стивенса-Джонсона; токсический эпидермальный некролиз, медикаментозная кожная реакция, которая сопровождается эозинофилией и системными проявлениями (DRESS)); акне; болезнь Шенлейна-Геноха.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – мышечные спазмы³, костно-мышечная ригидность¹, миалгия²; частота неизвестна – рабдомиолиз^{2**}, миопатия.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – повышение уровня креатинина крови¹, повышение уровня мочевины крови¹; частота неизвестна –

почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

Общие нарушения: нечасто – недомогание⁴, лихорадка³, астения, боль в груди⁴, озноб⁴, повышенная утомляемость⁴.

Лабораторный показатели: нечасто – изменение соотношения альбумин-глобулин¹, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови⁴, повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови⁴; частота неизвестна – повышение международного нормализованного отношения, увеличение протромбинового времени, изменение цвета мочи.

(*) Частота неизвестна, так как об этих реакциях сообщалось добровольно от популяции пациентов не установленного количества. Не всегда можно точно установить их частоту или причинную связь с приемом препарата. Общий опыт применения кларитромицина составляет больше чем 1 миллиард пациенто-дней.

(**) В некоторых сообщениях о рабдомиолизе кларитромицин был назначен одновременно с другими лекарственными средствами, о которых известно, что они ассоциируются с рабдомиолизом (такие как статины, фибраты, колхицин или аллопуринол).

(1,2,3,4) Об этих побочных реакциях сообщали 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 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 рекомендованных, для лечения микобактериальных инфекций, часто было тяжело отличить побочные реакции, связанные с применением препарата, и симптомы основного или сопутствующих заболеваний.

У взрослых больных, получающих кларитромицин в суточной дозе 1000 мг, наиболее частыми побочными эффектами были тошнота, рвота, искажение вкуса, боль в животе, диарея, сыпь, вздутие живота, головная боль, запор, нарушение слуха, повышение содержания АЛТ и АСТ. Нечасто возникали диспноэ, бессонница и сухость во рту. Наблюдалось серьезное аномальное повышение уровней АЛТ и АСТ, аномальное снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови, повышение содержания мочевины в крови.

У этих же пациентов с нарушением иммунной системы проводили оценку лабораторных показателей, анализируя те показатели, которые выходят за пределы значительного аномального уровня (то есть крайнего верхнего или нижнего предела) для определенного теста. По этим критериям, у 2–3 % пациентов, принимавших 1000 мг кларитромицина в сутки, наблюдалось значительное аномальное повышение уровней АЛТ и АСТ и аномальное снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови. У меньшего процента пациентов наблюдалось повышение уровня азота мочевины в крови.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 7 таблеток в блистере, 2 блистера в коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ООО «АСТРАФАРМ».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

08132, Украина, Киевская обл., Киево-Святошинский р-н, г. Вишневое, ул. Киевская, 6.

Источник инструкции

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