

ИНСТРУКЦИЯ
(информация для пациентов)
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

КЛАРИМИЦИН (Кларитромицин) 250 мг, 500 мг таблетки, покрытые оболочкой

CLARIMYCIN (Clarithromycin) 250 mg and 500 mg film-coated tablets

Общая характеристика

Международное непатентованное название

Кларитромицин (Clarithromycin)

Химическое название

(3R,4S,5S,6R,7R,9R,11R,12R,13S,14R)-4-[(2,6-Дидеокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рибо-гесапиранозил)окси]-14-этил-12,13-дигидрокси-7-метокси-3,5,7,9,11,13-гесаметил-6-[[3,4,6-тридеокси-3-(диметиламино)- β -D-ксило-гесапиранозил]окси]оксациклотетрадекан-2,10-дион

(6-О-Метилэритромицин)

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой.

Состав

Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

Активное вещество:

Кларитромицин 250 мг или 500 мг

Вспомогательные вещества:

ядро таблетки: микрокристаллическая целлюлоза, повидон, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный; *оболочка:* гипромеллоза, титана диоксид (E171), тальк очищенный (в таблетке дозировкой 250 мг), макрогол 6000, краситель хинолиновый желтый (E104).

Описание

Кларимицин 250 мг: Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой, от светло-желтого до желтого цвета.

Кларимицин 500 мг: Продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой, с риской на одной стороне, от светло-желтого до желтого цвета.

Таблетку можно разделить на равные половины.

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные средства для системного применения. Макролиды, линкозамиды и стрептограминны. Макролиды.

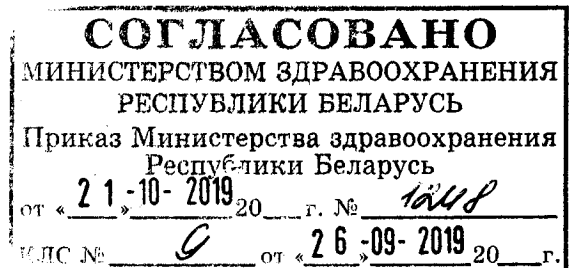
Код АТХ: J01FA09

Показания к применению

Таблетки кларитромицина предназначены для лечения инфекционных болезней, вызванных чувствительными к нему микроорганизмами, у взрослых пациентов и детей от 12 лет и старше.

Показания к применению кларитромицина:

- заболевания верхних дыхательных путей (острый фарингит/тонзиллит, вызванные чувствительными штаммами *Streptococcus pyogenes*, в качестве альтернативы у лиц, для



лечения которых нельзя использовать терапию первой линии), придаточных пазух носа (синуситы) легкой и средней степени тяжести;

- заболевания нижних дыхательных путей (острый бронхит, обострение хронического бронхита, бактериальная пневмония, атипичная пневмония и др.) легкой и средней степени тяжести;

- инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести (импетиго, рожистое воспаление, фолликулит, фурункулез, инфицированные раны);

- эрадикация *H. pylori* у пациентов с язвами 12-перстной кишки в комбинации с омепразолом или лансопразолом (последние вызывают угнетение секреции соляной кислоты в желудке, активность кларитромицина выше в нейтральной среде, чем в кислоте);

- микобактериальные инфекции легкой и средней степени тяжести, вызванные чувствительными изолятами *Mycobacterium avium* или *Mycobacterium intracellulare*, у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией.

Противопоказания

■ Гиперчувствительность к активному веществу, антибиотикам класса макролидов или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата (см. раздел «Состав»).

■ Сопутствующее применение кларитромицина с любым из следующих препаратов: астемизол, цизаприд, пимозид и терфенадин, поскольку они могут индуцировать сердечные аритмии (удлинение интервала QT, желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и пируэтную желудочковую тахикардию типа *torsades de pointes*) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

■ Сопутствующее применение кларитромицина с кветиапином, тикагрелором или ранолазином.

■ Сопутствующее применение алкалоидов спорыньи (эрготамин или дигидроэрготамин) и кларитромицина, потому что это может привести к эрготоксичности (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

■ Сопутствующее применение кларитромицина и мидазолама для перорального применения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

■ Применение у пациентов с удлиненным интервалом QT в анамнезе (удлинение интервала QT, врожденное или приобретенное, задокументированное) или аритмиями желудочков, включая *torsades de pointes* (см. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

■ Одновременное применение с ингибиторами ГМК-КоА-редуктазы (статины), которые интенсивно метаболизируются CYP3A4 (ловастатин или симвастатин), из-за повышенного риска миопатии, включая рабдомиолиз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

■ Гипокалиемия (риск удлинения интервала QT).

■ Тяжелая печеночная недостаточность, сопровождающаяся нарушениями функций почек.

■ Как и другие мощные ингибиторы ферментов CYP3A4, кларитромицин не следует применять в сочетании с колхицином (см. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

■ Холестатическая желтуха/печеночная дисфункция, связанные с применением кларитромицина, в анамнезе.

■ Таблетки Кларимицин 500 мг противопоказаны пациентам с тяжелыми нарушениями функций почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), поскольку нельзя уменьшить дозу ниже 500 мг в сутки.

Способ применения и дозы

Инфекции дыхательных путей, кожи и мягких тканей

Взрослые и дети старше 12 лет: обычная доза кларитромицина – 250 мг 2 раза в день, в тяжёлых случаях может быть увеличена до 500 мг 2 раза в день. Обычная продолжительность лечения от 6 до 14 дней.

Таблетки кларитромицина не предназначены для применения у детей младше 12 лет. Клинические испытания в педиатрии проводились с кларитромицином в виде гранул для приготовления суспензии для приёма внутрь. Поэтому детям младше 12 лет следует при необходимости назначать кларитромицин в виде суспензии (гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь).

Эрадикация *H. pilory* у взрослых пациентов с язвой 12-перстной кишки

Обычная продолжительность лечения 10-14 дней.

Кларитромицин может применяться в комбинации с другими препаратами в эрадикации *H. pilory* в составе различных схем, например:

Тройная терапия:

Кларитромицин 500 мг два раза в день в сочетании с амоксициллином 1000 мг 2 раза в день и омепразолом 20 мг в день в течение 10 дней.

Микобактериальные инфекции

Для лечения диссеминированной инфекции, вызванной комплексом *Mycobacterium avium* (МАК), кларитромицин применяется в качестве основного средства. Кларитромицин следует использовать в комбинации с другими антимиобактериальными препаратами (например, этамбутолом), которые показали активность *in vitro* против МАК или клиническую эффективность при лечении МАК. Рекомендуемая доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 500 мг каждые 12 часов. Терапия должна продолжаться, если наблюдается клинический ответ. Лечение можно прекратить, когда риск распространения инфекции у пациента будет считаться низким.

Применение у пожилых пациентов

Не отличается от применения у взрослых.

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекция дозы требуется у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин. В таких случаях дозу препарата обычную уменьшают в 2 раза: 250 мг 1 раз в день или 250 мг 2 раза в день в тяжёлых случаях. Длительность лечения не должна превышать 14 дней.

В случае совместного применения кларитромицина и ритонавира или атазанавира у пациентов с нарушениями функций почек дозу кларитромицина следует уменьшить на 50% при почечной недостаточности умеренной степени тяжести (клиренс креатинина 30-60 мл/мин), на 75% при почечной недостаточности тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин).

Таблетки Кларитромицин 500 мг противопоказаны пациентам с тяжёлыми нарушениями функций почек, поскольку их нельзя делить, что не позволяет уменьшить дозу ниже 500 мг/сут (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты с печёночной недостаточностью

Кларитромицин выводится главным образом печенью, поэтому при назначении этого антибиотика больным с печёночной недостаточностью необходимо соблюдать осторожность. Однако, при сохранении нормальной функции почек больным с печёночной недостаточностью коррекция дозы кларитромицина не требуется. При наличии тяжёлой печёночной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) в условиях отсутствия или наличия сопутствующей печёночной недостаточности, дозу препарата следует уменьшать вдвое, или вдвое увеличить интервал между приёмами лекарства.

Пациентам с тяжёлой печёночной недостаточностью кларитромицин противопоказан.

Коррекция дозы в случае совместного применения кларитромицина с другими лекарственными средствами

При совместном применении кларитромицина с атазанавиром рекомендуется уменьшить дозу Кларитромицина на 50%.

Может потребоваться коррекция дозы для других препаратов при совместном применении с Кларитромицином из-за взаимодействия с лекарственными средствами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Способ применения

Кларитромицин можно применять независимо от приема пищи, поскольку пища не влияет на биодоступность препарата.

При пропуске очередного приема лекарственного средства необходимо как можно скорее принять таблетку, пока не приблизилось время очередного приема. Если к этому моменту подошло время принять следующую дозу лекарства – не принимать пропущенную дозу. Нельзя удваивать следующую дозировку лекарственного средства, чтобы компенсировать пропущенную дозу. Далее препарат применяется согласно рекомендованному режиму его дозирования.

Побочное действие

Подобно всем лекарственным препаратам Кларитромицин может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех.

Наиболее часто у взрослых и детей при приеме кларитромицина встречались такие побочные эффекты, как боли в животе, тошнота, рвота, искажение вкуса.

Если во время лечения у вас возникнет какая-либо нежелательная реакция из перечисленного ниже в любое время в период лечения, прекратите прием таблеток и немедленно свяжитесь с врачом:

- тяжелая или длительная диарея, при которой в стуле может наблюдаться кровь или слизь. Понос может произойти даже через два месяца после лечения кларитромицином, в любом случае вам следует обратиться к врачу.
- сыпь, затрудненное дыхание, обмороки или отеки лица, языка, губ, глаз и горла. Это признаки развития аллергической реакции.
- пожелтение кожи (желтуха), раздражение кожи, бледный стул, темная моча, болезненный живот или потеря аппетита. Это признаки того, что ваша печень может иметь воспаление и работать неправильно.
- тяжелые кожные реакции, такие как образование пузырей на коже, во рту, на губах, глазах и половых органах (симптомы редкой аллергической реакции под названием синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз);
- красная, чешуйчатая сыпь с выпуклостями под кожей и волдырями (симптомы экзантематозного пустулеза).

Частота этого побочного эффекта не известна (не может быть оценена из доступных данных).

- редкие аллергические кожные реакции, которые вызывают тяжелые заболевания с изъязвлением рта, губ и кожи, тяжелую болезнь с сыпью, лихорадкой и воспалением внутренних органов (DRESS - синдром).
- мышечная боль или слабость, известные как рабдомиолиз (состояние, которое вызывает разрушение мышечной ткани, которая может привести к повреждению почек).

Другие побочные эффекты

Частые побочные эффекты (могут возникать менее чем у 1 человека из 10) включают в себя;

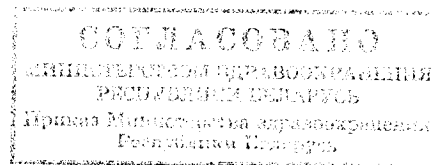
- изменения сна
- изменения вкусовых ощущений
- головная боль
- расширение кровеносных сосудов
- проблемы с желудком, такие как тошнота, рвота, боль в животе, расстройство пищеварения, диарея
- повышенное потоотделение

Нечастые побочные эффекты (могут возникать менее чем у 1 человека из 100) включают в себя:

- высокая температура
- отек, покраснение или зуд кожи
- оральная или вагинальная «молочница» (грибковая инфекция)
- воспаление желудка и кишечника
- снижение уровня тромбоцитов (тромбоциты помогают остановить кровотечение)
- снижение лейкоцитов (лейкопения)
- снижение нейтрофилов (нейтропения)
- ригидность мышц
- озноб
- увеличение эозинофилов (лейкоциты, участвующие в иммунитете)
- преувеличенный иммунный ответ на чужеродный агент
- отсутствие или потеря аппетита
- беспокойство, нервозность
- сонливость, усталость, головокружение или дрожь
- непроизвольные движения мышц
- головокружение
- звон в ушах или потеря слуха
- боль в груди или изменения сердечного ритма, такие как сердцебиение или нерегулярное сердцебиение
- астма: заболевание легких, связанное с спазмом дыхательных путей, затрудняющим дыхание
- носовое кровотечение
- воспаление слизистой оболочки пищевода (пищевода) и слизистой желудка
- анальная боль
- вздутие живота, запор, отрыжка
- сухость во рту
- ситуация, когда желчь (жидкость, вырабатываемая печенью и хранящаяся в желчном пузыре) не может вытекать из желчного пузыря в двенадцатиперстную кишку (холестаз)
- воспаление кожи, характеризующееся наличием булл, заполненных жидкостью, зуд и болезненная сыпь
- мышечные спазмы, мышечные боли или потеря мышечной ткани. Если вы страдаете от миастении (состояние, при котором мышцы становятся слабыми и легко устают), кларитромицин может ухудшать эти симптомы.
- изменения в анализах крови, свидетельствующие о нарушениях функций почек, печени, свертывающей системы крови
- чувство слабости, усталости и отсутствия энергии

Побочные эффекты, частота которых неизвестна (частоту нельзя оценить по имеющимся данным):

- воспаление толстой кишки
- бактериальная инфекция наружных слоев кожи
- снижение уровня определенных клеток крови (что может сделать инфекцию более вероятной или увеличить риск ушиба или кровотечения)
- растерянность, потеря чувствительности, галлюцинации (видение вещей), изменения в ощущении реальности или паника, депрессия, ненормальные сны или ночные кошмары и мания (чувство восторга или чрезмерное возбуждение)
- судороги
- парестезия, более известная как «покалывания»
- потеря вкуса или запаха или неспособность правильно определять запах
- нарушения сердечного ритма (типа torsade de pointes, желудочковая тахикардия)



- потеря крови (кровотечение)
- воспаление поджелудочной железы
- изменение цвета языка или зубов
- прыщи
- изменение уровня веществ, производимых почками, воспаление почек или неспособность функционирования почек (вы можете заметить усталость, отек или отечность на лице, животе, бедрах или лодыжках или проблемы с мочеиспусканием).

Передозировка

Симптомы

Прием большого количества кларитромицина может вызвать появление желудочно-кишечных нарушений. У одного пациента с биполярным психозом в анамнезе, который принял 8 граммов кларитромицина, развились изменения умственного состояния, параноидное поведение, гипокалиемия и гипоксемия.

Лечение. Для устранения побочных реакций, сопровождающих передозировку, следует выполнить оперативное промывание желудка, назначить симптоматическую терапию. Как и в случае с другими макролидами, маловероятно, чтобы гемодиализ или перитонеальный диализ существенно влияли на содержание кларитромицина в сыворотке крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Применение следующих лекарственных препаратов категорически противопоказано из-за возможного развития значительных эффектов взаимодействия

У пациентов, одновременно принимающих кларитромицин и *цизаприд*, были зарегистрированы повышенные уровни цизаприда в крови, что может привести к удлинению интервала QT, развитию аритмий, включая желудочковую тахикардию, тахикардию типа «пируэт».

У пациентов, принимающих *тимозид* параллельно с кларитромицином, был обнаружен эффект, сходный с таковым в ситуации с цизапридом.

Обнаружена способность макролидов влиять на метаболизм *терфенадина*, приводя к увеличению его уровня в крови, что порой ассоциировалось с увеличением интервала QT, возникновением сердечных аритмий, таких, как желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, тахикардия типа «пируэт». В одном из исследований на 14 добровольцах при одновременном назначении кларитромицина и терфенадина показано увеличение сывороточного уровня метаболита последнего в 2-3 раза, удлинение интервала QT, что, однако, не привело к клинически выраженным эффектам. Сходные эффекты наблюдались при совместном назначении *астемизола* и других макролидов.

В постмаркетинговых исследованиях показано, что совместное назначение *эрготамин/дигидроэрготамин* с кларитромицином ассоциировалось с возникновением эрготоксичности, что проявлялось вазоспазмом, ишемией конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему. Совместное применение кларитромицина с этими препаратами противопоказано.

Тикагрелор

Совместное применение кларитромицина увеличивает концентрацию тикагрелора за счет снижения его метаболизма в печени и уменьшения концентрации активного метаболита.

Мидазолам для перорального применения

При одновременном применении мидазолама и кларитромицина в таблетках (500 мг два раза в сутки) AUC мидазолама увеличился в 7 раз после перорального приема мидазолама. Одновременное назначение мидазолама для перорального применения и кларитромицина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Кветиапин

Значительное увеличение концентрации кветиапина с риском передозировки.

Колхицин

Колхицин является субстратом как изофермента CYP3A, так и белка-переносчика, Р-гликопротеина (Pgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды являются ингибиторами изофермента CYP3A и Pgp. При совместном приеме кларитромицина и колхицина ингибирование Pgp и/или изофермента CYP3A может привести к увеличению экспозиции колхицина. Одновременное применение кларитромицина и колхицина противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Одновременное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»), поскольку эти статины в значительной мере метаболизируются CYP3A4 и одновременное применение с кларитромицином повышает их концентрацию в плазме крови, что, в свою очередь, повышает риск возникновения миопатии, включая рабдомиолиз. Были сообщения о развитии рабдомиолиза у пациентов при одновременном применении кларитромицина и этих статинов. Если лечения кларитромицином избежать невозможно, терапию ловастатином или симвастатином необходимо прекратить на время курса лечения.

Следует с осторожностью назначать кларитромицин одновременно со статинами. В ситуациях, когда одновременного применения кларитромицина со статинами избежать невозможно, рекомендуется назначать наименьшую зарегистрированную дозу статина. Возможно применение статина не метаболизирующегося CYP3A (например, флувастатина). Необходимо наблюдать за состоянием пациентов с целью выявления признаков и симптомов миопатии.

Воздействие других препаратов на кларитромицин

Лекарственные средства, являющиеся *индукторами CYP3A* (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, препараты зверобоя), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтическим уровням кларитромицина в крови, снижению его эффективности. Кроме того, может потребоваться мониторинг плазменных уровней индуктора CYP3A, которые могут быть повышены из-за ингибирования CYP3A кларитромицином (см. также инструкцию по медицинскому применению 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 приведены препараты, влияние которых на метаболизм кларитромицина известно или предполагается, поэтому при необходимости совместного назначения стоит откорректировать дозу антибиотика или выбрать другое лечение.

Эфавиренц, неvirатин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Мощные индукторы ферментов цитохрома P450, такие как эфавиренц, неvirатин, рифампицин, рифабутин и рифапентин могут ускорять метаболизм кларитромицина, уменьшая его концентрацию в плазме крови, но увеличивая концентрацию 14-ОН-кларитромицина – метаболита, который также микробиологически активен. Так как микробиологическая активность кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина разная по отношению к различным бактериям, ожидаемый терапевтический эффект может быть не достигнут при совместном применении кларитромицина и индукторов ферментов цитохрома P450.

Ритонавир

Совместное применение ритонавира в дозе 200 мг каждые 8 часов, и кларитромицина 500 мг каждые 12 часов приводило к значительному угнетению метаболизма кларитромицина. C_{max} (максимальная концентрация) кларитромицина повышалась на 31 %, C_{min} (минимальная концентрация) - на 182 % и AUC - на 77 %. Отмечалось полное угнетение образования 14-ОН-кларитромицина. Из-за большого терапевтического окна уменьшение дозы кларитромицина у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. Однако, у пациентов с почечной недостаточностью при совместном приеме с ритонавиром необходима

коррекция дозы: при клиренсе креатинина 30 - 60 мл/мин дозу кларитромицина необходимо снизить на 50 %, при клиренсе креатинина < 30 мл/мин - на 75 %. Дозы кларитромицина, превышающие 1 г/день, не следует применять вместе с ритонавиром.

Такие же корректировки дозы следует проводить у пациентов с нарушением функции почек при применении ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя вместе с другими ингибиторами ВИЧ-протеазы, включая атазанавир и саквинавир.

Флуконазол

Совместный прием флуконазола в дозе 200 мг ежедневно и кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза в день у 21 здорового добровольца привел к возрастанию средней равновесной минимальной концентрации (C_{ss}^{min}) и площади под фармакокинетической кривой (AUC) на 33% и 18% соответственно. Равновесные концентрации активного метаболита 14-ОН-кларитромицина значительно не изменялись при совместном применении с флуконазолом. Изменение дозы кларитромицина не требуется.

Этравирин

Экспозиция кларитромицина снижалась на фоне этравирин; однако концентрация активного метаболита, 14-ОН-кларитромицина, была увеличена. Поскольку активность 14-ОН-кларитромицин против комплекса *Mycobacterium avium* (МАК) снижена, общая активность против этого патогена может быть изменена; поэтому следует рассмотреть альтернативное кларитромицину лечение МАК.

Влияние кларитромицина на другие лекарственные средства

Взаимодействия с участием фермента CYP3A

Совместное применение кларитромицина, известного ингибитора фермента CYP3A, и препарата, в основном метаболизирующегося CYP3A, может привести к повышению концентрации последнего в плазме крови, что, в свою очередь, может усилить или продлить как его терапевтический эффект, так и риск возникновения побочных реакций. Следует соблюдать осторожность при применении кларитромицина у пациентов, принимающих лекарственные средства - субстраты CYP3A, особенно если они имеют узкий терапевтический диапазон (например, карбамазепин) и/или в значительной степени метаболизируется этим энзимом. Может понадобиться изменение дозы, и, по возможности, тщательный мониторинг сывороточных концентраций лекарственного средства, метаболизирующегося CYP3A, у пациентов, которые одновременно применяют кларитромицин.

В отношении следующих лекарственных препаратов и групп известно или предполагается, что они метаболизируются одним и тем же CYP3A изоферментом: *альпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды спорыньи, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, пероральные антикоагулянты (например, варфарин), тимозид, хинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин, такролимус, терфенадин, триаололам и винбластин, атипичные антипсихотические средства (например, кветиапин), но этот список неполный. Подобный механизм взаимодействия отмечен при применении фенитоина, теофиллина и вальпроата, которые метаболизируются другим изоферментом системы цитохрома P450.*

Антиаритмические средства

Имеются постмаркетинговые сообщения о развитии желудочковой тахикардии типа «пируэт», возникшей при одновременном применении кларитромицина с *хинидином* или *дизопирамидом*. Рекомендуется проводить ЭКГ-контроль для своевременного выявления удлинения интервала QT. Во время терапии кларитромицином следует контролировать концентрации этих препаратов в сыворотке крови.

Зарегистрированы случаи гипогликемии при сопутствующем применении кларитромицина и дизопирамида. Поэтому при одновременном применении кларитромицина и дизопирамида следует контролировать уровень глюкозы в крови.

Совместное применение кларитромицина с дизопирамидом, хинидином, дофетилидом, амиодароном, соталолом, прокаинамидом не рекомендуется.

Маравирок

Кларитромицин может привести к увеличению воздействия маравирока путем ингибирования CYP3A (см. инструкцию по медицинскому применению маравирока для рекомендаций по дозированию при совместном применении с сильными ингибиторами CYP3A, такими как кларитромицин).

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 в плазме (максимальная концентрация, AUC_{0-24} , период полувыведения повысились на 30%, 89%, и 34%, соответственно). При применении только омепразола среднее значение pH желудочного сока при измерении в течение 24 ч составило 5,2, при совместном применении омепразола с кларитромицином - 5,7.

Силденафил, варденафил, тадалафил

Каждый из этих ингибиторов фосфодиэстеразы метаболизируется, по крайней мере, частично CYP3A, а CYP3A может быть ингибирован одновременным назначением кларитромицина. Поскольку существует вероятность увеличения плазменных концентраций ингибиторов фосфодиэстеразы (силденафила, тадалафила и варденафила) при их совместном применении с кларитромицином, следует производить уменьшение дозы силденафила, тадалафила и варденафила.

Теофиллин, карбамазепин

Результаты клинических исследований показали, что существует незначительное, но статистически значимое увеличение концентрации теофиллина или карбамазепина в плазме крови при их одновременном применении с кларитромицином. Может потребоваться уменьшение дозы этих препаратов.

Толтеродин

Преимущественный путь метаболизма толтеролина – через 2D6 изоформу цитохрома P450 (CYP2D6). Однако существует субпопуляция людей, лишённая CYP2D6, у которых толтеродин метаболизируется через CYP3A. У пациентов, относящихся к этой популяции, подавление CYP3A приводит к значительному повышению концентрации толтеролина в сыворотке. У пациентов с недостаточностью CYP2D6-метаболизма потребуется уменьшение дозы толтеролина в присутствии ингибиторов CYP3A, таких как кларитромицин.

Триазолбензодиазепины (такие, как алпразолам, мидазолам, триазолам)

При одновременном назначении таблеток кларитромицина (500 мг 2 раза в день) и мидазолама AUC мидазолама возросла в 2,7 раза после внутривенного назначения мидазолама.

Следует избегать совместного приема мидазолама и кларитромицина перорально. При внутривенном применении мидазолама с кларитромицином следует проводить тщательный мониторинг пациента для своевременной коррекции дозы. Применение мидазолама ормукозального, который может миновать предсистемную элиминацию лекарственного средства, вероятно, приведет к взаимодействию аналогичному тому, которое наблюдается после введения мидазолама внутривенно, а не пероральным путем. Такие же меры предосторожности следует соблюдать относительно других бензодиазепинов, метаболизируемых CYP3A, включая триазолам и алпразолам. Для бензодиазепинов, элиминация которых не зависит от CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), развитие клинически значимого взаимодействия с кларитромицином маловероятно.

Имеются постмаркетинговые сообщения о лекарственном взаимодействии и развитии побочных явлений со стороны центральной нервной системы (таких, как сонливость и спутанность сознания) при совместном применении кларитромицина и триазолама. Следует наблюдать за пациентом, учитывая возможность увеличения фармакологических эффектов со стороны ЦНС.

Другие лекарственные взаимодействия

Дигоксин

Есть предположения, что дигоксин является субстратом для эффлюксного переносчика, Р-гликопротеина (Р-ПГ). Кларитромицин, как известно, подавляет Р-ПГ. При совместном назначении кларитромицина и дигоксина подавление Р-ПГ кларитромицином может приводить к повышению уровня дигоксина.

У некоторых из пациентов развивались признаки дигиталисной интоксикации, в том числе потенциально фатальные аритмии. Поэтому при совместном назначении этих двух препаратов следует тщательно контролировать концентрации дигоксина в сыворотке крови пациентов.

Зидовудин

Одновременное применение таблеток кларитромицина и зидовудина у ВИЧ-инфицированных пациентов может вызвать снижение равновесных концентраций зидовудина в сыворотке крови. Так как кларитромицин, оказалось, влияет на всасывание одновременно назначенного зидовудина, этого в существенной степени можно избежать путём соблюдения 4-часового интервала между приемами кларитромицина и зидовудина. Не поступало сообщений о таком взаимодействии в педиатрии при использовании суспензии кларитромицина и зидовудина или дидеоксинозина. Такое взаимодействие маловероятно при применении кларитромицина в виде внутривенной инфузии.

Фенитоин и вальпроат

Были спонтанные или опубликованные сообщения о взаимодействии ингибиторов СYP3A, включая кларитромицин, с лекарственными средствами, которые не считаются метаболизируемыми СYP3A (например, фенитоин и вальпроат). Рекомендуются определение уровней этих лекарственных средств в сыворотке крови при одновременном назначении их с кларитромицином, так как сообщалось об их повышении на фоне одновременного приёма кларитромицина.

Двунаправленные лекарственные взаимодействия

Атазанавир

Поскольку зидовудин и атазанавир являются и субстратами, и ингибиторами СYP3A, очевидно двунаправленное лекарственное взаимодействие. При совместном назначении атазанавира (400 мг один раз в день) и кларитромицина (500 мг два раза в день) наблюдалось двукратное увеличение AUC кларитромицина и уменьшение на 70% AUC 14-ОН-кларитромицина, а также увеличение на 28 % AUC атазанавира. Учитывая широкий терапевтический диапазон кларитромицина, коррекция дозы у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. При умеренной степени нарушения почечной функции (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) следует уменьшить дозу кларитромицина на 50 %, при клиренсе креатинина у пациента менее 30 мл/мин рекомендовано уменьшение дозы кларитромицина на 75 % и использование адекватной лекарственной формы. Назначение дозы кларитромицина свыше 1000 мг в сутки совместно с ингибиторами протеаз не рекомендуется.

Блокаторы кальциевых каналов

Следует проявлять осторожность при сопутствующем применении кларитромицина и блокаторов кальциевых каналов, метаболизируемых СYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем) из-за риска гипотонии. В результате этого взаимодействия концентрации в плазме кларитромицина и блокаторов кальциевых каналов могут увеличиваться у пациентов, принимающих кларитромицин и верапамил одновременно, наблюдались гипотония, брадиаритмия и лактоацидоз.

Боцепревир

Как кларитромицин, так и боцепревир являются субстратами и ингибиторами СYP3A, что потенциально приводит к двунаправленному взаимодействию лекарственных средств при совместном применении. Коррекция дозы не требуется для пациентов с нормальной функцией почек (см. инструкцию по медицинскому применению боцепревира)

Итраконазол

Кларитромицин и итраконазол являются субстратами и ингибиторами СYP3A. Кларитромицин может увеличить уровень итраконазола в плазме, в то время как итраконазол может увеличить уровень 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 СYP3A, очевидно лекарственное двунаправленное взаимодействие.

Одновременное назначение кларитромицина (500 мг 2 раза в день) и саквинавира (в мягких желатиновых капсулах, 1200 мг 3 раза в день) у 12 здоровых добровольцев привело к увеличению равновесных значений AUC и C_{max} саквинавира, которые были на 177 и 187 % выше аналогичных показателей при приёме только саквинавира. Значения AUC и C_{max} кларитромицина были приблизительно на 40 % выше, чем аналогичные показатели при приеме только кларитромицина. При совместном назначении этих двух препаратов в течение ограниченного времени в дозах/составах, указанных выше, корректировка дозы не требуется. Наблюдения, полученные в результате исследований лекарственных взаимодействий с использованием саквинавира в мягких желатиновых капсулах, могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при использовании саквинавира в твердых желатиновых капсулах. Результаты исследований лекарственных взаимодействий при назначении только саквинавира, могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при терапии саквинавиром/ритонавиром. При приеме саквинавира совместно с ритонавиром следует учитывать потенциальное влияние ритонавира на кларитромицин.

Фармакокинетические исследования показали, что одновременное назначение ритонавира каждые 8 часов и кларитромицин 500 мг каждые 12 часов приводит к значительному угнетению метаболизма кларитромицина. При их совместном применении максимальная концентрация кларитромицина повышается на 31 %, минимальная – на 182 % и AUC увеличивается на 77 %. Отмечается полное угнетение образования 14-ОН-кларитромицина. Из-за большого терапевтического диапазона снижения дозы кларитромицина у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. У пациентов с нарушением функции почек необходима коррекция дозы: при клиренсе креатинина 30-60 мл/мин дозу кларитромицина необходимо снизить на 50 % максимальной дозы; при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин – на 75 %. Не следует применять одновременно более чем 1000 мг в день кларитромицина в сочетании с ритонавиром.

Оральные контрацептивы

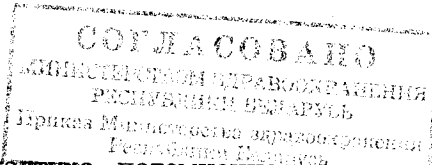
Пациентов, принимающих оральные контрацептивы, следует предупредить, что в случае диареи, рвоты или прорывного кровотечения есть риск неэффективности контрацепции.

Меры предосторожности

Следует обратить внимание на возможность возникновения перекрёстной резистентности между кларитромицином и другими макролидами, клиндамицином, линкомицином.

С осторожностью применять кларитромицин у пациентов с *тяжёлой почечной недостаточностью*.

Кларитромицин в основном выводится печенью. Поэтому, необходимо соблюдать осторожность при приеме данного антибиотика пациентами с *печеночной недостаточностью*. Также следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек. Поступали сообщения о случаях острой печёночной недостаточности с летальным исходом, в основном у пациентов с какими-либо болезнями печени или принимавших другие медикаменты, токсичные для печени. Поэтому, назначая пациенту кларитромицин, следует предупредить его о необходимости прекратить приём этого препарата и срочно обратиться к врачу в случае возникновения у него таких



признаков, как анорексия (отказ от еды, плохой аппетит), желтуха, потемнение мочи, зуд кожи, боли в животе.

После приема кларитромицина были отмечены случаи возникновения гранулоцитопении; которая, однако, носила преходящий характер и исчезала после отмены препарата.

О развитии *диареи* от легкой степени тяжести до *псевдомембранозного колита* с фатальным исходом, вызванного *Clostridium difficile* (CDAD), сообщалось при применении практически всех антибактериальных препаратов, в том числе кларитромицина. Лечение антибиотиками способствует подавлению нормальной микрофлоры кишечника, в результате чего увеличивается количество *Clostridium difficile*. Следует всегда помнить о возможности развития диареи, вызванной именно *Clostridium difficile*, у всех пациентов с диареей после применения антибиотиков. Кроме того, необходимо тщательно собрать анамнез, так как о развитии диареи, вызванной *Clostridium difficile*, сообщалось даже спустя 2 месяца после применения антибактериальных препаратов. Недостаточно просто прекратить приём кларитромицина в случае развития псевдомембранозного колита. Должны быть проведены соответствующие микробиологические исследования и назначено адекватное лечение. Следует избегать приёма препаратов, тормозящих перистальтику кишечника.

Сообщалось об усилении симптомов *myasthenia gravis* у пациентов, получающих кларитромицин.

Имеются постмаркетинговые сообщения о развитии *колхициновой токсичности* при совместном приёме кларитромицина и колхицина, особенно у пожилых пациентов; некоторые из этих сообщений относились к пациентам с почечной недостаточностью. Описаны случаи смерти среди таких пациентов. Совместное применение кларитромицина и колхицина противопоказано.

С осторожностью следует применять одновременно кларитромицин и триазолбензодиазепины, такие как триазолам, внутривенный или оромуккозальный мидазолам (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

С осторожностью назначают кларитромицин в сочетании с другими *ототоксичными препаратами*, особенно аминогликозидами. В таких случаях следует тщательно контролировать вестибулярную функцию и слух в процессе и после лечения.

Удлинение интервала QT

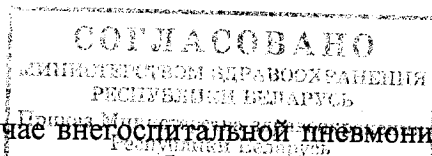
Зарегистрированы случаи удлинения реполяризации сердца и интервала QT, приводящие к риску развития сердечной аритмии и *torsades de pointes* при лечении макролидами, включая кларитромицин (см. раздел «Побочное действие»).

Поэтому, поскольку следующие ситуации могут привести к увеличению риска желудочковых аритмий (включая *torsades de pointes*), кларитромицин следует применять с осторожностью у таких пациентов как:

- Пациенты с ишемической болезнью сердца, тяжелой сердечной недостаточностью, нарушениями проводимости или клинически значимой брадикардией.
- Пациенты с нарушениями электролитного баланса, такими как гипомагниемия, гипокалиемия (см. раздел «Противопоказания»).
- Пациенты, одновременно принимающие другие лекарственные средства, связанные с удлинением QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Сопутствующее применение кларитромицина с астемизолом, цизапридом, пимозидом и терфенадином - противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
- Кларитромицин не должен применяться у пациентов с врожденным или задокументированным приобретенным удлинением QT или желудочковой аритмией в анамнезе (см. раздел «Противопоказания»).

Пневмония

В связи с возможностью существования резистентности (устойчивости) *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам группы макролидов, следует проводить тест на чувствительность



микрофлоры перед тем, как назначать кларитромицин в случае ~~внегоспитальной пневмонии~~. При госпитальных пневмониях кларитромицин назначают ~~в комбинации с другими~~ антибиотиками.

Инфекции кожи, мягких тканей лёгкой и средней степени тяжести.

Данные инфекции вызываются в основном *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, каждый из которых может быть устойчивыми к макролидам, поэтому также необходим тест на определение чувствительности к антибиотикам. В случаях, когда невозможно применить бета-лактамы антибиотики (например, аллергия), в качестве препаратов первого выбора могут применяться другие антибиотики, например, клиндамицин. В настоящее время макролиды играют роль только в лечении некоторых инфекций кожи и мягких тканей, например, вызванных *Corynebacterium minutissimum* (эритразма), юношеских угрей (*acne vulgaris*), рожистого воспаления; и в ситуациях, когда нельзя применять лечение пенициллинами (например, из-за аллергии).

При развитии тяжелых острых реакций гиперчувствительности, таких как анафилаксия, тяжелые кожные реакции (например, острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, реакция на лекарственное средство с сыпью, эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)), необходимо немедленно прекратить прием кларитромицина и срочно начать соответствующее лечение.

Кларитромицин нужно применять с осторожностью при одновременном назначении с *индукторами фермента цитохрома CYP3A4* (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Кветиапин: кветиапин является субстратом для CYP3A4, который ингибируется кларитромицином. Совместное применение с кларитромицином может привести к увеличению воздействия кветиапина и возможной токсичности, связанной с кветиапином. Зарегистрированы сообщения о сонливости, ортостатической гипотензии, измененном состоянии сознания, нейролептическом злокачественном синдроме и удлинении QT во время сопутствующего применения (см. инструкцию по применению кветиапина)

Применение с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы

Совместное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано. Как и другие макролиды, кларитромицин приводил к повышению концентрации ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Редко сообщалось о развитии рабдомиолиза у пациентов при совместном применении этих лекарственных средств. Необходимо наблюдение за пациентами на предмет наличия признаков и симптомов миопатии. Редко сообщалось о развитии рабдомиолиза у пациентов при совместном применении кларитромицина с аторвастатином или розувастатином. В случае одновременного применения с кларитромицином, дозу аторвастатина или розувастатина необходимо максимально снизить. Должно быть принято соответствующее решение относительно корректировки дозы статина, или применения статина, который не зависит от метаболизма CYP3A (например, флувастатин или правастатин).

Применение с пероральными гипогликемическими средствами/инсулином

Совместное применение кларитромицина с пероральным гипогликемическим средством и/или инсулином может вызвать выраженную гипогликемию. При применении совместно с гипогликемическими средствами, например, натеглинидом, пиоглитазоном, репаглинидом и розиглитазоном, кларитромицин может ингибировать фермент CYP3A, что, в свою очередь, может привести к развитию гипогликемии. В таких ситуациях рекомендуется тщательно контролировать уровень глюкозы крови.

Применение с пероральными антикоагулянтами

При совместном применении кларитромицина с варфарином существует риск возникновения серьезного кровотечения, значительного повышения показателя МНО (международное нормализованное отношение) и протромбинового времени. До тех пор,

пока пациенты принимают одновременно кларитромицин и пероральные антикоагулянты, необходимо часто контролировать показатель МНО и протромбиновое время.

Применение любой антимикробной терапии, в т.ч. кларитромицина, для лечения инфекции *H. pylori*, может привести к развитию организмов, резистентных (устойчивых) к лекарственному средству. Длительное применение кларитромицина, как и других антибиотиков, способствует колонизации устойчивыми микробами и грибами, возникновению суперинфекции. В таких случаях показано соответствующее лечение.

В состав таблеток входит краситель хинолиновый желтый (E104), который может вызвать аллергические реакции. При их возникновении необходимо прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

Беременность и лактация

Безопасность применения кларитромицина у этих групп пациентов не установлена, поэтому препарат противопоказан женщинам в период беременности и лактации.

Исходя из различных результатов, полученных в исследованиях у мышей, крыс, кроликов и обезьян, нельзя отрицать возможность неблагоприятного воздействия на развитие эмбрионов.

Кларитромицин экскретируется в грудное молоко женщин.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами

Отсутствуют данные о том, что кларитромицин влияет на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Необходимо принимать во внимание возможные головокружение, спутанность сознания и потерю ориентации, которые могут возникнуть на фоне приёма лекарства, перед управлением автотранспортом и другими механизмами.

Срок годности

4 года.

Не использовать лекарственное средство с истекшим сроком годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Беречь от детей.

Форма выпуска (упаковка)

Первичная упаковка – семь таблеток в блистере (алюминий/алюминий).

Два (№7*2) блистера по семь таблеток вместе с листком-вкладышем помещаются во *вторичную упаковку* – картонную пачку.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Производитель

«Синмедик Лабораториз»

Фаридабад-121 003, Индия.

Рекламации о нежелательных реакциях и побочных эффектах направлять по адресу
email : www.rceth.by.

Тел/факс +375-17-299-53-48.