

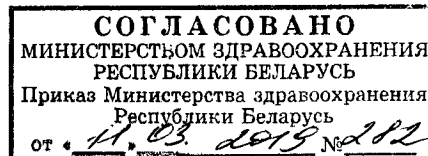
## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ 7700 - 2015

### НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекоклар® ХЛ

### МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

Кларитромицин/Clarithromycin



### СОСТАВ

Действующее вещество: кларитромицин.

Каждая таблетка содержит 500 мг кларитромицина.

Вспомогательные вещества: гипромеллоза, глицерил дибегенат, повидон К-25, целлюлоза микрокристаллическая, стеариновая кислота, кремния диоксид коллоидный безводный, кальция стеарат, тальк, полисорбат 80, гидроксипропилцеллюлоза, макрогол 400, железа оксид желтый (E172), титана диоксид (E171), ароматизатор ванильный.

### ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

### ОПИСАНИЕ

Темно-желтые овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением 500 на одной стороне и CXL на другой стороне, с ванильным запахом.

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение инфекций, вызванных чувствительными к кларитромицину микроорганизмами, у взрослых и детей 12 лет и старше:

- инфекции нижних дыхательных путей, напр., острый и хронический бронхит, пневмония;
- инфекции верхних дыхательных путей, напр., синусит и фарингит;
- инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести (напр., фолликулит, воспаление подкожной клетчатки, рожа).

Необходимо учитывать официальные руководства по надлежащему применению антибактериальных препаратов и информацию о местной распространенности резистентных штаммов.

### ДОЗЫ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Доза препарата зависит от клинического состояния пациента и в любом случае определяется лечащим врачом.

#### Взрослые и дети 12 лет и старше

Стандартная суточная доза составляет 500 мг. В случае тяжелой инфекции суточная доза может быть увеличена до двух таблеток по 500 мг.

#### Пациенты с нарушением функции почек

Таблетки Лекоклар ХЛ 500 мг нельзя применять для лечения пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), поскольку данная форма выпуска не позволяет надлежащим образом снизить дозу препарата. Для лечения данной категории пациентов можно применять таблетки кларитромицина с немедленным высвобождением (см. «Противопоказания»). Доза кларитромицина должна быть уменьшена в два раза, то есть до 250 мг один раз в сутки или 250 мг два раза в сутки в случае более тяжелых инфекций. У таких пациентов лечение не должно

продолжаться более 14 дней. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина от 30 до 60 мл/мин) дозу препарата необходимо снизить на 50 %, в результате чего максимальной дозой будет одна таблетка Лекоклар ХЛ 500 мг в сутки.

#### Дети младше 12 лет

Препарат не рекомендуется применять для лечения детей младше 12 лет.

Для лечения детей от 6 месяцев до 12 лет рекомендуется детская суспензия кларитромицина (гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь).

#### Пожилые пациенты

Коррекция дозы не требуется (за исключением случаев тяжелого нарушения функции почек).

#### Длительность терапии

Длительность терапии зависит от клинического состояния пациента и определяется лечащим врачом. Обычная продолжительность курса лечения — 6–14 дней.

#### Способ применения

Принимать внутрь. Таблетку проглатывают целиком, во время еды, запивая достаточным количеством жидкости (например, стаканом воды). Таблетки Лекоклар ХЛ нельзя разламывать или разжевывать.

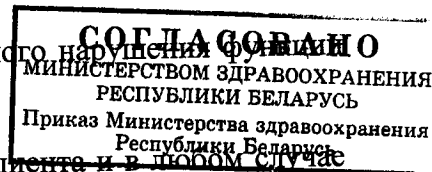
#### Пропуск приема лекарственного препарата

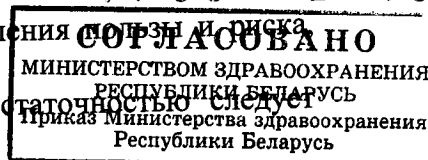
Если Вы пропустили прием препарата, примите обычную дозу, как только вспомните об этом. Далее продолжайте принимать препарат по прежней схеме. Не принимайте двойную дозу для восполнения пропущенной.

#### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- **Гиперчувствительность** к действующему веществу (или другим антибиотикам группы макролидов) или любому из вспомогательных веществ препарата.
- Одновременное назначение с **алкалоидами спорыньи (напр., эрготамином или дигидроэрготамином)**, поскольку это может привести к токсичности алкалоидов спорыньи.
- Одновременный прием с любыми из следующих действующих веществ: **астемизолом, цизапридом, пимозидом и терфенадином**, так как возможно удлинение интервала QT и нарушение сердечного ритма, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и желудочковую тахикардию типа «пируэт».
- **Удлинение интервала QT** (врожденное или подтвержденное приобретенное) или **желудочковые аритмии** в анамнезе, в том числе по типу «пируэт».
- Одновременный прием с **ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы** (статинами), которые интенсивно метаболизируются СYP3A4 (ловастатином или симвастатином), в связи с повышенным риском миопатии, включая рабдомиолиз. Во время лечения Лекокларом ХЛ эти лекарственные средства следует отменить.
- **Гипокалиемия** (риск удлинения интервала QT).
- **Клиренс креатинина менее 30 мл/мин**, поскольку данная лекарственная форма не позволяет назначить дозу менее 500 мг в сутки.
- **Тяжелое нарушение функции печени** и одновременное **нарушение функции почек**.
- Совместный прием с **колхицином, тикагрелором, ранолазином, принимаемым внутрь мидазоламом**.

#### МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ





- Не назначать беременным без тщательной оценки соотношения пользы и риска, особенно в первые три месяца беременности.
- При применении у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью следует соблюдать осторожность.
- Кларитромицин выводится главным образом печенью. При назначении Лекоклар ХЛ пациентам с нарушениями функции печени требуется соблюдать осторожность. Следует также соблюдать осторожность при назначении кларитромицина пациентам с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью.
- Описаны случаи летальной печеночной недостаточности на фоне терапии препаратом. При развитии таких признаков и симптомов поражения печени, как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд или вздутие живота, прием препарата прекращают.
- Имеется вероятность развития псевдомембранозного колита разной степени тяжести, вплоть до угрожающего жизни. Возможно развитие ассоциированной с *Clostridium difficile* диареи (CDAD) разной степени тяжести — от легкой диареи до летального колита. У пациентов с подобной клиникой необходим тщательный сбор анамнеза, так как случаи развития CDAD наблюдались спустя более двух месяцев после приема антибактериальных средств. В таких случаях, несмотря на наличие показаний, следует рассмотреть вопрос об отмене Лекоклар ХЛ, провести бактериальный посев и назначить соответствующую терапию. Следует избегать назначения препаратов, замедляющих перистальтику кишечника.
- Сердечно-сосудистые осложнения. На фоне терапии макролидами, в т.ч. кларитромицином, наблюдалось замедление реполяризации сердечной мышцы и удлинение интервала QT, что создавало риск развития сердечной аритмии и желудочковой тахикардии типа «пируэт» (см. «Побочное действие»). В связи с повышенным риском желудочковых аритмий (включая желудочковую тахикардию типа «пируэт») Лекоклар ХЛ следует применять с осторожностью у следующих категорий пациентов:
  - пациенты с ишемической болезнью сердца, тяжелой сердечной недостаточностью, нарушениями проводимости или клинически значимой брадикардией;
  - пациенты с электролитными нарушениями, напр., гипомагниемией. Препарат нельзя применять у пациентов с гипокалиемией (см. «Противопоказания»);
  - пациенты, одновременно принимающие другие лекарственные препараты, способные вызывать удлинение интервала QT (см. «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»);
  - одновременный прием Лекоклар ХЛ с астемизолом, цизапридом, пимозидом и терфенадином противопоказан (см. «Противопоказания»);
  - Лекоклар ХЛ нельзя назначать пациентам с врожденным или подтвержденным приобретенным удлинением интервала QT и пациентам с желудочковой аритмией в анамнезе (см. «Противопоказания»).
 Некоторые наблюдательные исследования выявили редкий кратковременный риск развития аритмии, инфаркта миокарда и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, связанный с макролидами, включая кларитромицин. При назначении Лекоклар ХЛ необходимо учитывать эти данные и сопоставлять их с пользой лечения.
- После выхода препарата на рынок поступали сообщения о токсичности колхицина при его совместном применении с кларитромицином, особенно у пожилых пациентов, часть из которых имела почечную недостаточность. В некоторых случаях описаны смертельные исходы. Совместное применение Лекоклар ХЛ и

колхицина противопоказано (см. «Противопоказания» и «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).

- Соблюдать осторожность при одновременном назначении с индукторами СYP3A4, триазолобензодиазепинами (триазоломом и вводимым внутривенно или оромукозально мидазоламом). Дополнительно см. «Взаимодействия с другими лекарственными средствами».
- Одновременное применение Лекоклара ХЛ с ловастатином или симвастатином противопоказано (см. «Противопоказания»). Следует соблюдать осторожность при применении с другими статинами. У пациентов, принимавших кларитромицин и статины, описано развитие рабдомиолиза. Необходимо регулярно обследовать пациентов на наличие признаков и симптомов миопатии. При невозможности избежать совместного использования Лекоклара ХЛ и статинов рекомендуется назначение минимально возможной дозы статинов. Можно рассмотреть возможность использования статинов, которые не метаболизируются СYP3A (например, флувастатина) (см. «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).
- Одновременное применение с гипогликемическими препаратами для приема внутрь и (или) инсулином может приводить к развитию выраженной гипогликемии. Рекомендуется тщательный контроль уровня глюкозы в крови.
- Существует риск серьезного кровотечения и значительного повышения показателя международного нормализованного отношения (МНО) и протромбинового времени, если кларитромицин применяется одновременно с варфарином. У пациентов, одновременно получающих Лекоклар ХЛ и пероральные антикоагулянты, регулярно контролируют МНО и протромбиновое время. Также см. «Взаимодействия с другими лекарственными средствами».
- Длительное применение Лекоклара ХЛ может приводить к колонизации нечувствительными к препарату бактериями и грибами. При развитии суперинфекции начинают соответствующую терапию.
- Существует риск развития перекрестной резистентности между кларитромицином и другими макролидными препаратами, а также линкомицином и клиндамицином.
- Пневмония: ввиду появления штаммов *Streptococcus pneumoniae*, устойчивых к макролидам, при внебольничной пневмонии важно определить чувствительность возбудителя к кларитромицину. При внутрибольничной пневмонии следует применять кларитромицин в комбинации с другими соответствующими антибиотиками.
- Инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести: перед назначением важно определить чувствительность микроорганизмов к антибиотикам. При невозможности применения бета-лактамовых антибиотиков (например, в связи с аллергией) препаратами выбора могут быть другие антибиотики, такие как клиндамицин. В настоящее время считается, что макролиды имеют решающее значение только в лечении определенного ряда инфекций кожи и мягких тканей, например, вызываемых *Corynebacterium minutissimum*, вульгарных угрей, рожи, и в ситуациях, когда для лечения не может быть использован пенициллин.

При развитии тяжелых реакций гиперчувствительности, таких как анафилаксия, тяжелых нежелательных кожных реакций (например, острого генерализованного экзантематозного пустулеза (ОГЭП), синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза, реакции на лекарственное средство с сыпью на коже, эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдрома)), необходимо

7700 - 2015

**СОГЛАСОВАНО**  
 Министерством здравоохранения  
 Республики Беларусь  
 Приказ Министерства здравоохранения  
 Республики Беларусь

немедленно прекратить прием Лекоклара ХЛ, срочно обратиться к врачу за соответствующим лечением.

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

**Прием следующих лекарственных препаратов вместе с Лекокларом ХЛ строго противопоказан в связи с возможностью развития тяжелых реакций:**

**- цизаприд, пимозид, астемизол и терфенадин**

При одновременном приеме кларитромицина с данными препаратами возможно повышение плазменного уровня последних, что может приводить к удлинению интервала QT и сердечным аритмиям, в том числе желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и желудочковой тахикардии типа «пируэт»;

**- эрготамин/дигидроэрготамин**

Совместное назначение эрготамин или дигидроэрготамин с кларитромицином вызывало острую токсичность алкалоидов спорыньи, характеризующуюся спазмом сосудов и ишемией конечностей и тканей, включая центральную нервную систему;

**- мидазолам для приема внутрь**

При одновременном применении мидазолама для приема внутрь с таблетками кларитромицина (500 мг два раза в сутки) показатель AUC мидазолама повышался в 7 раз;

**- ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы**

Одновременный прием Лекоклара ХЛ и ловастатина или симвастатина противопоказан, поскольку вследствие их повышенной концентрации в плазме увеличивается риск миопатии, включая рабдомиолиз. При одновременном применении Лекоклара ХЛ и других статинов требуется соблюдать осторожность. При приеме кларитромицина и статинов сообщали о рабдомиолизе. Если нельзя избежать одновременного применения Лекоклара ХЛ и статинов, рекомендуется назначение наименьшей возможной дозы статина или назначение статина, метаболизм которого не связан с CYP3A (например, флувастатина). Необходимо следить за возможным появлением симптомов миопатии.

### **Влияние других лекарственных препаратов на кларитромицин**

**Индукторы фермента CYP3A**

Индукторы CYP3A (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и препараты зверобоя) могут усиливать метаболизм кларитромицина, что приводит к уменьшению его уровней в плазме до субтерапевтических, а значит, и снижению эффективности. Может потребоваться контроль плазменного уровня препарата-индуктора CYP3A, так как он может повыситься вследствие угнетения CYP3A кларитромицином.

Совместное назначение рифабутин и кларитромицин приводило к увеличению уровня рифабутин и уменьшению уровня кларитромицин в сыворотке, что сопровождалось повышенным риском развития увеита.

Известно или предполагается влияние нижеприведенных действующих веществ на концентрации кларитромицин в крови, в связи с чем может потребоваться коррекция дозы Лекоклара ХЛ или назначение других препаратов.

**Эфавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин**

Сильные индукторы системы цитохрома P450, такие как эфавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин, могут ускорять метаболизм кларитромицин и снижать его уровни в плазме, но увеличивать уровни 14-ОН-кларитромицин (метаболита с противомикробной активностью). Поскольку спектры антибактериальной активности кларитромицин и 14-ОН-кларитромицин различаются, при одновременном назначении Лекоклара ХЛ и препаратов-индукторов ферментов ожидаемый терапевтический эффект может быть снижен.

### Этравирин

Под действием этравирина снижается экспозиция кларитромицина, но увеличивается концентрация активного метаболита 14-ОН-кларитромицина. В связи с тем, что 14-ОН-кларитромицин имеет сниженную активность против комплекса *Mycobacterium avium* (МАС), общая активность против данного патогена может быть снижена; следует рассмотреть возможность альтернативной кларитромицину терапии МАС.

### Флуконазол

Прием флуконазола увеличивал среднюю минимальную равновесную концентрацию кларитромицина и площадь под кривой (AUC), но равновесные концентрации активного метаболита 14-ОН-кларитромицина при этом существенно не изменялись. Коррекция дозы кларитромицина не требуется.

### Ритонавир

Совместный прием ритонавира значительно подавлял метаболизм кларитромицина и образование активного 14-ОН-метаболита. Из-за широкого терапевтического диапазона уменьшение дозы кларитромицина у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. Пациентам с почечной недостаточностью требуется коррекция дозы Лекоклар ХЛ: при клиренсе креатинина 30–60 мл/мин дозу необходимо уменьшить на 50 %, а при клиренсе креатинина < 30 мл/мин — на 75 %. Дозы кларитромицина, превышающие 1000 мг/сутки, не следует применять вместе с ритонавиром.

Подобную коррекцию дозы следует проводить у пациентов с нарушением функционального состояния почек при назначении ритонавира в качестве усилителя фармакокинетики с другими ингибиторами ВИЧ-протеазы, включая атазанавир и саквинавир (см. ниже «Двунаправленные лекарственные взаимодействия»).

### Влияние кларитромицина на другие лекарственные препараты

#### Взаимодействия, связанные с CYP3A

Если кларитромицин принимается совместно с действующим веществом, метаболизируемым преимущественно с помощью CYP3A, возможно повышение концентраций, а значит, увеличение или продление как терапевтических, так и неблагоприятных эффектов принимаемого совместно лекарственного препарата. Лекоклар ХЛ должен с осторожностью назначаться пациентам, принимающим другие лекарственные препараты, являющиеся субстратами CYP3A, особенно с узким диапазоном безопасности (напр., карбамазепин), и (или) активно метаболизируемые данным ферментом. В таких случаях может потребоваться коррекция дозы принимаемых совместно препаратов; по возможности проводят тщательный контроль сывороточных концентраций действующих веществ, метаболизируемых преимущественно с помощью CYP3A.

Некоторые действующие вещества или классы действующих веществ метаболизируются с помощью тех же изоферментов CYP3A, что и кларитромицин. К их числу относятся: алпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды спорыньи, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, пероральные антикоагулянты (например, варфарин), атипичные антипсихотики (напр., кветиапин), пимозид, хинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин, сиролimus, такролимус, терфенадин, триазолам и винбластин, но данный список не является исчерпывающим. Лекарственные средства со сходным механизмом взаимодействия, реализуемым через другие изоферменты системы цитохрома P450 — фенитоин, теофиллин и вальпроат.

#### Антиаритмические средства

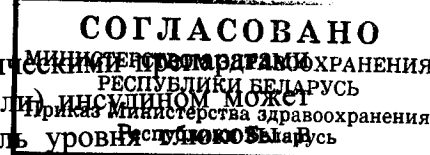
При одновременном приеме кларитромицина с хинидином или дизопирамидом описаны случаи желудочковой тахикардии по типу «пируэт». Следует проводить

электрокардиографические исследования для контроля интервала QT и контролировать уровни хинидина и дизопирамида в сыворотке крови.

Сообщалось о случаях гипогликемии при одновременном применении кларитромицина и дизопирамида, поэтому необходим контроль уровня глюкозы в крови.

#### Пероральные гипогликемические препараты/инсулин

Совместный прием кларитромицина с некоторыми гипогликемическими препаратами (такими как сульфонилмочевина, натеглинид, репаглинид) и (или) инсулином может привести к гипогликемии. Рекомендуется тщательный контроль уровня глюкозы в крови.



#### Омепразол

При совместном назначении омепразола (40 мг/сутки) с кларитромицином (500 мг каждые 8 часов) повышались равновесные плазменные концентрации омепразола ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$  и  $t_{1/2}$  возросли на 30 %, 89 % и 34 % соответственно). Среднее значение желудочного pH при проведении 24-часового мониторинга также повышалось.

#### Силденафил, тадалафил и варденафил

При совместном назначении с кларитромицином имеется вероятность повышенной экспозиции ингибиторов фосфодиэстеразы; следует рассмотреть вопрос о снижении их дозы.

#### Теofilлин, карбамазепин

Уровни теofilлина или карбамазепина при назначении совместно с кларитромицином умеренно повышаются. Может понадобиться снижение дозы.

#### Толтеродин

Толтеродин главным образом метаболизируется с помощью CYP2D6. Среди лиц, у которых отсутствует данный изофермент, идентифицирован путь метаболизма через CYP3A. У таких лиц подавление CYP3A приводит к значительно более высоким концентрациям толтеролина в сыворотке крови, и, следовательно, при применении ингибиторов CYP3A, таких как кларитромицин, требуется снижение дозы толтеролина.

#### Триазолобензодиазепины (например, алпразолам, мидазолам, триазолам)

При совместном назначении внутривенно вводимого мидазолама с таблетками кларитромицина (500 мг два раза в сутки)  $AUC$  мидазолама повышалась в 2,7 раза. Применение оромукозальной формы мидазолама возможно приведет к взаимодействию, подобному тому, что наблюдается при применении внутривенной, а не пероральной формы мидазолама.

При применении этих лекарственных форм мидазолама в сочетании с приемом кларитромицина пациент должен находиться под пристальным наблюдением для возможности коррекции дозы.

Такие же меры предосторожности должны соблюдаться и в отношении других бензодиазепинов, которые метаболизируются CYP3A, в том числе триазолама и алпразолама. Для бензодиазепинов, не метаболизируемых CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), взаимодействие с кларитромицином маловероятно.

При совместном приеме Лекоклар ХЛ и триазолама возможны лекарственные взаимодействия и влияние на центральную нервную систему (сонливость и спутанность сознания). Рекомендуется контроль для выявления усиления фармакологического влияния на ЦНС.

#### Другие лекарственные взаимодействия

##### Колхицин

Колхицин является субстратом CYP3A и P-гликопротеина (Pgp). При совместном приеме Лекоклар ХЛ и колхицина ингибирование Pgp и (или) CYP3A кларитромицином может привести к увеличению экспозиции колхицина. Совместное применение колхицина и Лекоклар ХЛ противопоказано.

**Дигоксин**

Дигоксин считается субстратом Р-гликопротеина (Pgp). При совместном назначении Лекоклара ХЛ и дигоксина ингибирование Pgp кларитромицином может приводить к повышению экспозиции дигоксина. Отмечалось повышение концентрации дигоксина при его совместном назначении с кларитромицином и симптомы токсичности дигоксина, в том числе потенциально летальные аритмии. В период совместного приема дигоксина и Лекоклара ХЛ следует тщательно контролировать сывороточные концентрации дигоксина.

**Зидовудин**

Одновременное назначение внутрь таблеток кларитромицина и зидовудина ВИЧ-инфицированным взрослым пациентам может привести к снижению концентрации зидовудина. Так как при одновременном назначении внутрь зидовудина и кларитромицина они конкурируют между собой при всасывании, их следует принимать отдельно с интервалом в 4 часа. Подобное взаимодействие отсутствует у ВИЧ-инфицированных детей, которые принимают суспензию кларитромицина с зидовудином или дидезоксиинозином. Данное взаимодействие является маловероятным при внутривенном введении кларитромицина.

**Фенитоин и вальпроат**

Возможны взаимодействия ингибиторов СYP3A (в том числе и кларитромицина) с лекарственными препаратами, которые, как считается, не метаболизируются СYP3A (напр., фенитоином и вальпроатом). Рекомендуется определение сывороточных уровней данных лекарственных препаратов. Имеются сообщения об их повышении.

**Двунаправленные лекарственные взаимодействия****Атазанавир**

Совместный прием кларитромицина (500 мг два раза в сутки) и атазанавира (400 мг один раз в сутки) приводит к двукратному усилению действия кларитромицина, снижению воздействия 14-ОН-кларитромицина на 70 % и увеличению AUC атазанавира на 28 %. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина пациентам с нормальной функцией почек коррекция дозы не требуется. При клиренсе креатинина 30–60 мл/мин доза кларитромицина должна быть снижена на 50 %, при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин — на 75 %, для чего применяется соответствующая лекарственная форма. При совместном приеме с ингибиторами протеазы доза кларитромицина не должна превышать 1000 мг в сутки.

**Блокаторы кальциевых каналов**

Из-за риска развития артериальной гипотензии Лекоклар ХЛ следует с осторожностью применять одновременно с блокаторами кальциевых каналов, метаболизирующихся СYP3A4 (напр., верапамилом, амлодипином, дилтиаземом). При взаимодействии могут увеличиваться плазменные концентрации как кларитромицина, так и блокаторов кальциевых каналов. У пациентов, получавших кларитромицин вместе с верапамилом, наблюдались артериальная гипотензия, брадиаритмии и лактатацидоз.

**Итраконазол**

Кларитромицин может повышать плазменные уровни итраконазола и наоборот. Пациенты, одновременно принимающие итраконазол и Лекоклар ХЛ, должны находиться под тщательным наблюдением для выявления симптомов усиленного или пролонгированного фармакологического эффекта.

**Саквинавир**

Совместное применение кларитромицина (500 мг два раза в сутки) и саквинавира (мягкие желатиновые капсулы, 1200 мг три раза в сутки) приводило к повышению равновесных значений AUC и  $C_{max}$  саквинавира на 177 % и 187 % соответственно по сравнению с монотерапией саквинавиром. Показатели AUC и  $C_{max}$  кларитромицина

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь



повысились приблизительно на 40 % по сравнению с таковыми при монотерапии. При совместном приеме лекарственных препаратов в течение ограниченного времени в изученных дозах и лекарственных формах коррекция дозы не требуется. Сведения о лекарственном взаимодействии, полученные при применении мягких желатиновых капсул, могут не соответствовать таковым при применении твердых желатиновых капсул саквинавира. Данные о лекарственном взаимодействии, полученные при монотерапии саквинавиrom, могут не соответствовать таковым при совместном приеме саквинавира/ритонавира. При совместном приеме саквинавира с ритонавиром следует учитывать возможное влияние последнего на кларитромицин. Пациентки, принимающие пероральные контрацептивы, должны знать о том, что при появлении диареи, рвоты или прорывных кровотечений контрацептивы могут потерять свою эффективность.

## **БЕРЕМЕННОСТЬ И КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ**

### Беременность

Безопасность применения Лекоклара ХЛ во время беременности не установлена. Основываясь на результатах, полученных в исследованиях на мышах, крысах и кроликах, нельзя исключить возможности неблагоприятного влияния лекарственного средства на развитие эмбриона и плода. Таким образом, использование препарата во время беременности без тщательной оценки соотношения пользы и риска не рекомендуется.

### Кормление грудью

Безопасность применения Лекоклара ХЛ в период кормления грудью не установлена. Препарат выделяется в грудное молоко. Использование препарата в период грудного вскармливания без тщательной оценки соотношения пользы и риска не рекомендуется.

## **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ**

Данные отсутствуют. Необходимо принять во внимание возможное возникновение неблагоприятных реакций в виде головокружения (в т. ч. вестибулярного), спутанности сознания и дезориентации. Нарушение зрения и нечеткость зрения могут оказывать влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

## **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

### Суммарный профиль безопасности

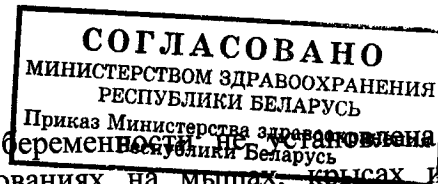
Наиболее частыми нежелательными реакциями как у взрослых, так и у детей являются боль в животе, диарея, тошнота, рвота и извращение вкуса. Эти нежелательные реакции обычно слабо выражены и согласуются с профилем безопасности макролидных антибиотиков.

В ходе клинических испытаний не выявлено значимых различий в частоте встречаемости приведенных выше желудочно-кишечных нежелательных реакций у групп пациентов с ранее установленной микобактериальной инфекцией или без нее.

### Список нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных реакций классифицирована следующим образом:

очень частые ( $\geq 1/10$ ), частые (от  $\geq 1/100$  до  $\leq 1/10$ ), нечастые (от  $\geq 1/1\ 000$  до  $\leq 1/100$ ) и частота неизвестна (нежелательные реакции, о которых сообщали после выхода препарата на рынок; частота не может быть оценена по имеющимся данным).



**Инфекционные и паразитарные заболевания:**

нечастые: кандидоз, гастроэнтерит, вагинальная инфекция;  
частота неизвестна\*: псевдомембранозный колит, рожа.

**Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:**

нечастые: лейкопения;  
частота неизвестна\*: агранулоцитоз, тромбоцитопения.

**Нарушения со стороны иммунной системы:**

нечастые: реакции гиперчувствительности;  
частота неизвестна\*: анафилактическая реакция, ангионевротический отек.

**Нарушения со стороны обмена веществ и питания:**

нечастые: анорексия, сниженный аппетит;

**Нарушения психики:**

частые: бессонница;  
нечастые: беспокойство;  
частота неизвестна\*: психотическое расстройство, спутанность сознания, деперсонализация, галлюцинации, дезориентация, депрессия, необычные сновидения, мания.

**Нарушения со стороны нервной системы:**

частые: дисгевзия, головная боль, изменение вкуса и запаха;  
нечастые: головокружение, тремор, сонливость;  
частота неизвестна\*: судороги, парестезия, потеря вкусовых ощущений, паросмия, anosmia.

**Нарушения со стороны органа зрения**

**Частота неизвестна:** нарушение зрения, нечеткое зрение.

**Нарушения со стороны органа слуха и равновесия:**

нечастые: вестибулярное головокружение, нарушение слуха, звон в ушах;  
частота неизвестна\*: глухота.

**Нарушения со стороны сердца:**

нечастые: сильное сердцебиение, удлинение интервала QT;  
частота неизвестна\*: желудочковая тахикардия по типу «пируэт», желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков.

**Нарушения со стороны сосудов:**

частота неизвестна\*: кровоточивость.

**Нарушения со стороны органов дыхания и средостения:**

частота неизвестна\*: носовое кровотечение.

**Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:**

частые: диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в животе;  
нечастые: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, прокталгия, гастрит, стоматит, глоссит, запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм;  
частота неизвестна\*: острый панкреатит, изменение цвета языка и зубов.

**Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:**

частые: нарушение функциональных печеночных тестов;  
нечастые: повышение уровня АЛТ и АСТ;  
частота неизвестна\*: печеночная недостаточность, паренхиматозная желтуха.

**Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:**

частые: сыпь, гипергидроз;  
нечастые: зуд, крапивница;  
частота неизвестна\*: синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, реакция на лекарственное средство с сыпью на коже, эозинофилией и

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

системными проявлениями (DRESS-синдром), угри, острый генерализованный экзантематозный пустулез.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:

нечастые: миалгия;

частота неизвестна\*: рабдомиолиз, миопатия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

частота неизвестна\*: почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

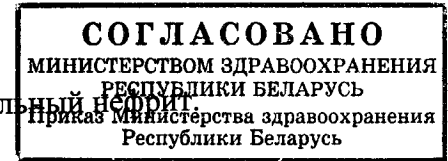
Общие расстройства:

нечастые: астения.

Лабораторные и инструментальные данные:

частота неизвестна\*: увеличение показателя международного нормализованного отношения, удлинение протромбинового времени, изменение окраски мочи.

*\*Поскольку сообщения об этих реакциях поступали спонтанно из выборки неустановленного размера, не всегда представлялось возможным достоверно оценить частоту явлений или причинную связь с применением лекарственного средства. Общий объем применения кларитромицина составляет свыше 1 миллиарда пациенто-дней.*



Описание отдельных нежелательных реакций

В некоторых сообщениях о развитии рабдомиолиза кларитромицин применялся совместно со статинами, фибратами, колхицином или аллопуринолом.

Сообщали о лекарственных взаимодействиях и влиянии на центральную нервную систему (напр., сонливости и спутанности сознания) при совместном приеме кларитромицина и триазолама. При подозрении на усиление фармакологического влияния на ЦНС рекомендуется наблюдение за пациентами.

При обнаружении таблеток кларитромицина пролонгированного действия в кале, что чаще встречается у пациентов с анатомическими (илеостомой или колостомой) или функциональными нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта с ускоренным пассажем содержимого кишечника, а также при диарее рекомендуется перейти на другие лекарственные формы кларитромицина (напр., суспензию) или другой антибиотик.

*Пациенты с иммунодефицитом*

У пациентов со СПИД или другими иммунодефицитными состояниями при использовании высоких доз кларитромицина в течение длительного времени для лечения микобактериальной инфекции зачастую было трудно различить нежелательные реакции, связанные с применением лекарственного средства, от основных признаков ВИЧ или интеркуррентного заболевания.

У взрослых пациентов с иммунодефицитом, получавших кларитромицин в общей суточной дозе 1000 и 2000 мг, наиболее частыми нежелательными реакциями были: тошнота, рвота, изменение вкуса, боль в животе, диарея, сыпь, метеоризм, головная боль, запор, нарушение слуха, повышение уровней АСТ и АЛТ в сыворотке. Частота развития одышки, бессонницы и сухости во рту была сопоставима у пациентов, получавших 1000 и 2000 мг, но была в 3–4 раза выше у пациентов, принимавших кларитромицин в общей суточной дозе 4000 мг.

Около 2–3 % пациентов, получавших 1000 и 2000 мг кларитромицина в сутки, имели значительно повышенные уровни АСТ и АЛТ и аномально низкое количество лейкоцитов и тромбоцитов. Также у более низкого процента пациентов в двух данных дозировочных группах отмечались повышенные уровни азота мочевины крови. Несколько более высокая частота аномальных показателей для всех параметров, кроме лейкоцитов крови, отмечена у пациентов, получавших 4000 мг препарата в сутки.

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственных препаратов.

Пациенту, если у него возникают какие-либо нежелательные реакции, рекомендуется проконсультироваться с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов. Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

## ПЕРЕДОЗИРОВКА

### Симптомы

Прием больших доз кларитромицина приводит к появлению симптомов. У пациента с биполярным расстройством после приема внутрь 8 г кларитромицина наблюдалось изменение психического состояния, параноидальное поведение, гипокалиемия и гипоксемия.

### Лечение

Нежелательные реакции купируют быстрым выведением невсосавшегося препарата и проведением поддерживающей терапии. Содержание кларитромицина в сыворотке существенно не изменяется при гемо- или перитонеальном диализе.

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### Фармакодинамика

Фармакотерапевтическая группа: противомикробные средства для системного применения; макролиды, линкозамиды и стрептограммины; макролиды. Код АТХ: J01FA09.

### Механизм действия

Кларитромицин — полусинтетическое производное эритромицина. Его антибактериальная активность обусловлена связыванием с 50S-субъединицей рибосом чувствительных бактерий и подавлением синтеза белка. Кларитромицин высоко активен в отношении широкого спектра аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Минимальная подавляющая концентрация для кларитромицина в два раза ниже, чем для эритромицина.

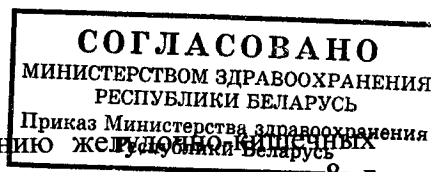
14-гидроксиметаболит кларитромицина тоже обладает антибактериальными свойствами. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) этого метаболита эквивалентны или вдвое превышают значение МПК кларитромицина, за исключением МПК для *Haemophilus influenzae*, в отношении которого 14-гидроксиметаболит в два раза активнее исходного соединения.

### Обычно чувствительные виды

**Аэробные грамположительные микроорганизмы:** *Corynebacterium diphtheriae*, *Streptococcus* группы F

**Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:** *Bordetella pertussis*, *Legionella* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*

**Анаэробные микроорганизмы:** *Clostridium* spp., кроме *C. difficile*



7700 2015

**Другие микроорганизмы:** *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Clamydophila psitacci*, *Mycobacterium spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*

**Виды, у которых может развиваться приобретенная резистентность#**

**Аэробные грамположительные микроорганизмы:** *Enterococcus spp.*+, *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные и метициллин-резистентные+), *Staphylococcus epidermidis*+, *Streptococcus групп A\*, B, C, G*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae\*+*

**Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:** *Haemophilus influenzae*§, *Helicobacter pylori*

**Анаэробные микроорганизмы:** *Bacteroides spp.*, *Peptococcus/ Peptostreptococcus spp.*

**Микроорганизмы с естественной резистентностью**

**Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:** *Acinetobacter*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*

**Анаэробные микроорганизмы:** *Fusobacterium spp.*

**Другие микроорганизмы:** *Mycobacterium tuberculosis*

# Резистентность составляет 10 % и более по меньшей мере в одной стране Евросоюза.

\* Эффективность в отношении видов была продемонстрирована в клинических исследованиях (при наличии чувствительности).

+ Виды, для которых в одной или более области/стране/регионе Евросоюза наблюдалась высокая распространенность резистентности (т.е. более 50 %).

§ Пограничные концентрации макролидов и родственных антибиотиков характеризуют дикий тип *H. influenzae* как тип с умеренной чувствительностью.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

Чувствительность и резистентность штаммов *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus spp.* к кларитромицину можно прогнозировать по результатам лабораторных исследований с применением эритромицина.

Распространенность приобретенной резистентности у выделенных видов бактерий может варьировать в зависимости от географической зоны и времени, поэтому желательно получение местной информации о резистентности бактерий, особенно при лечении тяжелых инфекций.

При необходимости следует обратиться за советом эксперта, если местная распространенность резистентных штаммов такова, что польза от использования препарата, по крайней мере при некоторых видах инфекций, сомнительна.

### Фармакокинетика

Фармакокинетика кларитромицина при приеме таблеток пролонгированного действия изучена у взрослых пациентов при сравнении с использованием формы кларитромицина 250 мг и 500 мг немедленного высвобождения. Было установлено, что степень абсорбции эквивалентна при условии приема одинаковых суточных терапевтических доз препаратов.

Абсолютная биодоступность — около 50 %. При многократном приеме кумуляции не обнаружено и характер метаболизма не изменяется.

На основании данных эквивалентного поглощения, для таблеток пролонгированного действия применимы следующие данные *in vivo* и *in vitro*.

*In vitro*: Результаты исследований *in vitro* показывают, что связывание кларитромицина с белками плазмы достигает 70 % при концентрации 0,45–4,5 мкг/мл. Предполагается, что снижение связывания до 41 % при 45,0 мкг/мл может быть вызвано насыщением центров связывания, но это происходит только в концентрациях, намного превышающих терапевтические дозы.

*In vivo*: Концентрации кларитромицина во всех тканях, кроме центральной нервной системы, были в несколько раз выше концентрации кларитромицина в крови. Самые высокие концентрации кларитромицина были обнаружены в тканях печени и легких, где соотношение концентрации в ткани к концентрации в крови достигало 10:20.

Фармакокинетика кларитромицина нелинейна.

После приема кларитромицина в дозе 500 мг в сутки после еды в виде таблеток пролонгированного действия равновесные максимальные концентрации кларитромицина и 14-гидрокси-метаболита в плазме крови составляли 1,3 и 0,48 мкг/мл соответственно. При увеличении дозы до 1000 мг кларитромицина в сутки равновесные максимальные концентрации составили 2,4 и 0,67 мкг/мл соответственно.

Периоды полувыведения кларитромицина и его метаболита составляют около 5,3 и 7,7 часа соответственно и увеличиваются с повышением дозы. Около 40 % дозы выводится с мочой, около 30 % — через кишечник.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

### Доклинические данные о безопасности

В исследованиях на животных было выявлено, что токсичность кларитромицина связана с величиной дозы и длительностью применения препарата. У всех видов животных органом-мишенью при изучении токсичности являлась печень, причем поражения печени у собак и обезьян регистрировали через 14 дней. Токсические дозы однозначно превышали терапевтические дозы, рекомендуемые для человека. Признаков мутагенного потенциала кларитромицина не наблюдалось. В исследованиях фертильности и репродуктивной функции на крысах нежелательных явлений не наблюдалось. В исследованиях на крысах, кроликах и макаках тератогенность кларитромицина не была выявлена. Однако в другом похожем исследовании на крысах у небольшого числа потомства (6 %) наблюдалась сердечно-сосудистая патология, которая, вероятно, была обусловлена спонтанной экспрессией генетических изменений. В двух исследованиях на мышях с переменной частотой (3–30%) наблюдалось незаращение твердого неба, а у обезьян регистрировали эмбриональную смертность, но только при использовании уровней дозы, оказывавших однозначное токсическое воздействие на материнский организм.

### Срок годности

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

### Условия хранения

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

### Упаковка

В блистере из алюминия, по 7 таблеток вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

### ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Сандоз д.д., Веровшкова 57, Любляна, Словения.

### ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

S.C. Sandoz S.R.L., ул. Ливезени 7А, Таргу Муреш, Румыния.

### УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту.

**ПЕРЕСМОТР ТЕКСТА**

Июль 2018 г.

Претензии потребителей направлять в местное отделение компании «Сандоз» либо на адрес эл. почты: [drugsafety.cis@novartis.com](mailto:drugsafety.cis@novartis.com).

