

**ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
КЛАЦИД® В.В. / KLACID® I.V.**

**Торговое название:** Клацид® В.В.

**Международное непатентованное название:** кларитромицин.

**Описание:**

порошок лиофилизированный уплотненный от белого до почти белого цвета, со слабым ароматическим запахом.

**Состав:**

*действующее вещество:* 1 флакон содержит кларитромицина 500 мг;

*вспомогательные вещества:* кислота лактобионовая, натрия гидроксид.

**Лекарственная форма:** порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий.

**Фармакотерапевтическая группа:** Противомикробные средства для системного применения.

Макролиды.

**Код АТХ:** J01F A09

**Фармакологические свойства:**

*Фармакодинамика*

Кларитромицин является полусинтетическим макролидным антибиотиком, полученным путем замещения  $\text{СН}_3\text{О}$ -группы гидроксильной (ОН) группой в 6-м положении лактонного кольца эритромицина, более точно это – 6-О-метилэритромицин А. Данный антибиотик представляет собой белый или почти белый порошок с горьким вкусом, практически без запаха, фактически нерастворимый в воде и малорастворимый в этаноле, метаноле и ацетонитриле. Его молекулярная масса равна 747.96.

*Микробиология*

Кларитромицин оказывает свое антибактериальное действие, связываясь с 50S рибосомальной субъединицей чувствительных бактерий и подавляя синтез белка.

Кларитромицин продемонстрировал высокую эффективность *in vitro* в отношении, как стандартных лабораторных штаммов бактерий, так и выделенных у больных в ходе клинической практики. Проявляет высокую эффективность в отношении многих аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) кларитромицина для большинства возбудителей меньше, чем МПК эритромицина в среднем на одно  $\log_2$  разведение.

Данные, полученные *in vitro*, указывают также на то, что кларитромицин обладает высокой эффективностью в отношении *Legionella pneumophila*, и *Mycoplasma pneumoniae*. Он оказывает бактерицидное действие в отношении *Helicobacter pylori*; эта активность кларитромицина более высокая при нейтральном рН, чем при кислом. Данные, полученные *in vitro* и *in vivo*, показывают, что кларитромицин эффективен в отношении клинически значимых видов микобактерий. Данные, полученные *in vitro*, указывают на то, что виды *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* и другие, не ферментирующие лактозу, грамотрицательные бактерии не чувствительны к кларитромицину.

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

Аэробные грамположительные микроорганизмы

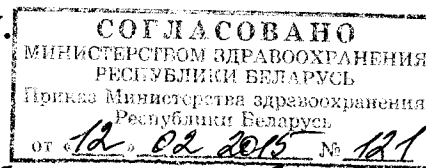
*Streptococcus pyogenes*

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

*Haemophilus influenzae*<sup>§</sup>

*Helicobacter pylori*<sup>†</sup>

*Moraxella catarrhalis*



Другие микроорганизмы

*Chlamydomphila pneumoniae*<sup>o</sup>

*Legionella pneumophila*

*Mycobacterium avium*<sup>o</sup>

*Mycobacterium chelonae*<sup>o</sup>

*Mycobacterium intracellulare*<sup>o</sup>

*Mycobacterium kansasii*<sup>o</sup>

*Mycoplasma pneumoniae*<sup>o</sup>

Виды, приобретенная резистентность которых может представлять проблему в клинической практике:

Аэробные грамположительные микроорганизмы

*Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительный)

*Staphylococcus aureus* (метициллин-устойчивый)<sup>+</sup>

*Streptococcus pneumoniae*<sup>o</sup>

Другие микроорганизмы

*Mycobacterium fortuitum*

По своей природе резистентные микроорганизмы

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

*Escherichia coli*

*Klebsiella spp.*

*Pseudomonas aeruginosa*<sup>o</sup>

<sup>o</sup> На момент публикации новых данных нет. В первичной литературе, в стандартных работах и в рекомендациях по лечению предполагается, что данные микроорганизмы чувствительны к кларитромицину.

<sup>§</sup> Умеренная природная чувствительность большинства изолятов.

<sup>+</sup> По крайней мере, в одной области, уровень резистентности более 50%.

<sup>1</sup> Исходный уровень резистентности у интактных пациентов  $\geq 50\%$ .

<sup>o</sup> Среди изолятов инвазивных штаммов уровень резистентности менее 10%.

Продукция бета-лактамаз не оказывает влияния на эффективность кларитромицина.

ПРИМЕЧАНИЕ: Большинство штаммов стафилококков, резистентных к метициллину и оксациллину, резистентны и к кларитромицину.

Helicobacter

*Helicobacter pylori*

В культурах, приготовленных до проведения терапии, выделяли *H. pylori* и перед началом лечения определяли минимальную подавляющую концентрацию у 104 пациентов. Из них у 4 пациентов были выявлены резистентные к кларитромицину штаммы *H. pylori*, у 2 пациентов – штаммы с промежуточной чувствительностью, и у 98 пациентов изоляты *H. pylori* были чувствительны к кларитромицину.

Имеются следующие данные, полученные *in vitro*, но их клиническая значимость не известна. Кларитромицин эффективен *in vitro* в отношении большинства штаммов нижеследующих микроорганизмов; однако безопасность и эффективность кларитромицина в клинической практике не подтверждена контролируруемыми клиническими исследованиями.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

*Bordetella pertussis*

*Pasteurella multocida*

Анаэробные грамположительные микроорганизмы

*Clostridium perfringens*

*Peptococcus niger*

*Propionibacterium acnes*

Анаэробные грамотрицательные микроорганизмы

*Bacteroides melaninogenicus*Спирохеты*Borrelia burgdorferi**Treponema pallidum*Кампилобактерии*Campylobacter jejuni*

Основным метаболитом кларитромицина в организме человека является микробиологически активный метаболит 14-ОН-кларитромицин. Для большинства микроорганизмов этот метаболит столь же активен или в 1-2 раза менее активен, чем исходное соединение, за исключением *H. influenzae*, в отношении которого он в два раза более активен. Исходное соединение и 14-ОН-метаболит вызывают аддитивный или синергический эффект в отношении *H. influenzae* в условиях *in vitro* и *in vivo* (в зависимости от штамма бактерий).

Данные, полученные в эксперименте на моделях инфекции у животных, показали, что кларитромицин в 2-10 раз активнее эритромицина. Было, например, показано, что он более эффективен, чем эритромицин при генерализованной инфекции у мышей, подкожном абсцессе у мышей и инфекциях дыхательных путей у мышей, вызываемых *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, и *H. influenzae*. У морских свинок с *Legionella*-инфекцией этот эффект был более выраженным; интраперитонеальная доза кларитромицина 1.6 мг/кг/сут была эффективнее, чем 50 мг/кг/сут эритромицина.

Тесты на чувствительность

Количественные методы, требующие измерения диаметра зоны, дают наиболее точные оценки чувствительности бактерий к противомикробным препаратам. В одной из рекомендуемых процедур для тестирования чувствительности используют диски, импрегнированные 15 мкг кларитромицина (диффузионный тест Kirby-Bauer); диаметр зоны подавления для этого диска соотносится со значениями минимальной подавляющей концентрации для кларитромицина. Минимальная подавляющая концентрация определяется методом разведения в бульоне или агаре.

При проведении этих процедур сообщение из лаборатории о чувствительности указывает на то, что инфицирующий микроорганизм, вероятнее всего, ответит на терапию. Сообщение со словом «устойчивый» указывает на то, что инфицирующий микроорганизм, вероятнее всего, не ответит на терапию. Сообщение со словами «промежуточная чувствительность» говорит о том, что терапевтический эффект данного препарата может быть сомнительным или же микроорганизм будет чувствительным, если использовать более высокие дозы (о промежуточной чувствительности говорят также как об умеренной чувствительности).

См. специфические для вашей страны или региона сведения относительно диапазона абсолютных пограничных значений для чувствительности, устойчивости и промежуточной чувствительности.

Фармакокинетика

В клиническом исследовании с участием здоровых добровольцев, кларитромицин назначался в/в однократно в дозах 75, 125, 250 или 500 мг в объеме 100 мл в виде инфузии в течение 30 минут, а также в дозах 500, 750 или 1000 мг в 250 мл в виде инфузии в течение более чем 60 минут. Средние максимальные концентрации ( $C_{max}$ ) кларитромицина составили от 1.23 мкг/мл и 9.40 мкг/мл после инфузии 75 мг и 1000 мг кларитромицина, соответственно. Средние максимальные концентрации ( $C_{max}$ ) 14-гидроксиметаболита составили 0.21 мкг/мл после инфузии 125 мг и 1.06 мкг/мл после введения 1000 мг кларитромицина. Этот метаболит не обнаруживается при введении дозы менее 75 мг.

Период полувыведения кларитромицина зависит от дозы и составляет от 2.1 часа до 4.5 часа после введения дозы в 75 мг и 1000 мг. Средний период полувыведения из плазмы для 14-ОН-кларитромицина продемонстрировал умеренное дозозависимое увеличение при приеме более высоких доз и составил от 5.3 часа до 9.3 часа после введения 250 мг и 1000 мг, соответственно.

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬИнститут проблем безопасности здравоохранения  
г. Минск, Беларусь

Средний период полувыведения после 30-минутной инфузии 125 мг кларитромицина составляет 7.2 часа. Среднее значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) кларитромицина продемонстрировало нелинейное дозозависимое увеличение с 2.29 ч\*мкг/мл после введения 75 мг до 53.26 ч\*мкг/мл после введения 1000 мг. Среднее значение AUC 14-ОН-кларитромицина составило от 2.10 ч\*мкг/мл до 14.76 ч\*мкг/мл при введении 125 мг и 1000 мг, соответственно.

В 7-дневном клиническом исследовании кларитромицин вводили внутривенно многократно в дозах 125 и 250 мг в объеме 100 мл в течение более 30 минут, и в дозах 500 и 750 мг в объеме 250 мл в течение более 60 минут через каждые 12 часов. В этом исследовании значение  $C_{\max}$  увеличивалось с 2.1 мкг/мл при введении 125 мг до 3.2, 5.5, 8.6 мкг/мл при введении 250, 500 и 750 мг, соответственно. Период полувыведения увеличивается постепенно с 2.8 часов после введения 125 мг до 6.3 часов после введения 500 мг. При введении 750 мг, период полувыведения составляет 4.8 часа.

$C_{\max}$  14-ОН-кларитромицина в равновесном состоянии повышается с 0.33 мкг/мл после введения 125 мг до 0.55, 1.02 и 1.37 мкг/мл после введения 250, 500 и 750 мг, соответственно.

Периоды полувыведения для метаболита составляют 4.8, 5.4, 7.9 и 5.4 часов после введения 125, 250, 500 и 750 мг, соответственно. Фармакокинетика 14-ОН-кларитромицина не зависела от дозы.

#### Связывание с белками

Связывание кларитромицина с белками плазмы крови зависит от концентрации и варьирует от 72% до 67%, и его активного метаболита – от 57% до 48%.

#### Распределение в тканях

Объем распределения составляет примерно 2-4 л/кг. После введения 5 доз по 250 мг, концентрации в 8.8 мкг/мл, 1.11 мкг/мл и 0.9 мкг/мл были обнаружены в легких, миндалинах, и в интерстициальной жидкости, соответственно. Макролиды проникают и аккумулируются в фагоцитах (многоядерных нейтрофилах, моноцитах, перитонеальных и альвеолярных макрофагах). У людей, высокие уровни могут быть обнаружены внутри фагоцитов. Такие свойства объясняют активность кларитромицина по отношению к внутриклеточным бактериям. Кларитромицин и 14-ОН-кларитромицин выделяются в грудное молоко. Соотношения концентрации в грудном молоке к концентрации в плазме крови составляют 24% и 63%, соответственно.

#### Биотрансформация

Кларитромицин преобразуется в 3 метаболита: декладинозил-кларитромицин, N-деметил-кларитромицин и 14-ОН-кларитромицин. Последний метаболит является доминирующим метаболитом, как количественно, так и качественно, так как имеет свою антибактериальную активность. При применении кларитромицина в высоких дозах происходит насыщение метаболизма. Увеличение дозировки и увеличение числа введений могут привести к увеличению плазменных концентраций кларитромицина пропорционально выше тех, которые наблюдаются при однократном введении и уменьшении доли 14-ОН-кларитромицина (в равновесном состоянии плазменные уровни 14-ОН-кларитромицина составляют примерно 2/3 от исходного соединения после двукратного введения 250 мг и примерно 27% после двукратного введения 500 мг; см. раздел «Распределение»).

#### Выведение

Кларитромицин выводится через печень и почки.

У людей после однократного перорального приема 250 мг, 37.9% дозы выделяется с мочой, из которых 18.4% составляет кларитромицин и 13.7% – 14-ОН-кларитромицин. Свободный кларитромицин и 14-ОН-кларитромицин составляют большую часть, выделенного с мочой кларитромицина, независимо от дозы.

Выделение с фекалиями однократной дозы 250 мг составляет 40.2%, из которых 4.4% составляет исходное соединение. Основная часть дозы кларитромицина выводится в виде метаболитов.

Увеличение доз приводит к увеличению выведения с мочой и доли неизменного кларитромицина.

У пациентов с почечной недостаточностью уменьшается уровень выведения кларитромицина и в особенности 14-ОН-кларитромицина, что приводит к увеличению максимальных концентраций, остаточных концентраций, увеличению площадей под кривой зависимости «концентрация-время», и увеличению концентраций 14-ОН-кларитромицина. Если клиренс меньше 30 мл/мин, период полувыведения увеличивается в 3 раза, и в 4 раза для 14-ОН-кларитромицина, со значительным риском аккумуляции.

У пациентов с печеночной недостаточностью уменьшается образование 14-ОН-кларитромицина, и его концентрации в сыворотке и АУС уменьшены. Однако уменьшение образования 14-ОН-кларитромицина нивелировалось увеличением выведения кларитромицина через почки, кумуляции не обнаружено.

У пациентов пожилого возраста (>65 лет)  $C_{max}$  и остаточные концентрации увеличены, что связано с более длительным периодом полувыведения кларитромицина (>7.7 часов) и особенно его 14-ОН метаболита (14 часов). Площади под кривыми зависимости «концентрация-время» кларитромицина в 2 раза превышают те, что наблюдались в группе молодых людей.

#### **Показания к медицинскому применению**

Лечение инфекций, вызванных чувствительными к кларитромицину микроорганизмами, при необходимости применения парентеральной терапии:

- инфекции верхних дыхательных путей;
- инфекции нижних дыхательных путей;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции у больных СПИДом, вызванные атипичными микобактериями.

Необходимо принимать во внимание официальные руководства по надлежащему использованию антибактериальных средств.

#### **Способ применения и дозировка**

##### Взрослые

Рекомендуемая доза кларитромицина в/в для взрослых и подростков от 12 лет и старше – 1.0 г в сутки, разделенная на две равные дозы, каждую из которых вводят в течение 60 минут, после растворения соответствующим в/в растворителем.

**Клацид® В.В. не применяют для болюсного или внутримышечного введения.**

Длительность внутривенной терапии может быть ограничена 2-5 днями, в зависимости от тяжести состояния пациента, затем, по возможности, переходят на пероральный прием препарата (что определяется врачом).

##### Нарушение функции почек

У больных с нарушением функции почек, имеющих клиренс креатинина менее 30 мл/мин, доза кларитромицина должна быть снижена до половины обычной рекомендуемой дозы.

##### Дети

Данных недостаточно для использования лекарственной формы кларитромицин в/в у пациентов младше 12 лет (см. лекарственную форму в виде суспензии).

У подростков (12-18 лет) дозирование аналогично дозированию у взрослых.

##### Приготовление инфузионного раствора.

1. Подготовить исходный раствор Клацида В.В. для внутривенного введения, добавляя 10 мл стерильной воды для инъекций во флакон с 500 мг кларитромицина. Применять только стерильную воду для инъекций, поскольку другие растворители могут привести к образованию осадка. Не использовать растворители, содержащие консерванты или неорганические соли.

Химическая и физическая стабильность исходного раствора (500 мг в 10 мл воды для инъекций) сохраняется в течение 48 часов при хранении при температуре 5°С и 24 часа – при температуре 25°С. С микробиологической точки зрения разведенный препарат следует сразу же использовать. Если он не будет использован немедленно, следует обеспечить его хранение в асептических условиях, обычно не дольше 24 часов при температуре от 2 до 8°С.

2. Перед введением, исходный раствор Клацида В.В. (500 мг в 10 мл воды для инъекций) следу-

ет развести минимум в 250 мл одного из следующих растворителей: изотонический солевой раствор, 5% раствор глюкозы, раствор Рингер-Лактат.

Химическая и физическая стабильность конечного разбавленного раствора (500 мг в 250 мл) сохраняется в течение 48 часов при хранении при температуре 5°C и 6 часов – при температуре 25°C. С микробиологической точки зрения, приготовленный раствор нужно сразу же использовать. Если раствор не будет использован немедленно, следует обеспечить его хранение в асептических условиях, обычно не дольше 24 часов при температуре от 2 до 8°C.

Никакие лекарства или реагенты нельзя добавлять к инфузионному раствору Клацида В.В., пока не будет определено их влияние на химическую и физическую стабильность раствора антибиотика.

**Побочные реакции**

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

Ниже представлены побочные реакции, возникшие во время клинических исследований и при постмаркетинговом применении различных лекарственных форм и дозировок кларитромицина, в том числе порошка лиофилизированного. Побочные реакции, по крайней мере, вероятно связанные с кларитромицином, распределены по системам органов и по частоте возникновения: более 10% – очень частые, 1-10% – частые, 0.1-1% – нечастые, и с неизвестной частотой\* (побочные реакции, выявленные при постмаркетинговом наблюдении; частоту определить невозможно из имеющихся данных). В пределах каждой группы побочные реакции представлены в порядке убывания тяжести проявлений, если тяжесть удалось оценить.

Группировочные названия по органам и системам организма	Очень часто $\geq 1/10$	Часто $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечасто от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	Неизвестно* (невозможно оценить по имеющимся данным)
Инфекционные и паразитарные заболевания			целлюлит <sup>1</sup> , кандидоз, гастроэнтерит <sup>2</sup> , инфекция, вагинальная инфекция	псевдомембранозный колит, рожа
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			лейкопения, нейтропения <sup>4</sup> , тромбоцитемия <sup>3</sup> , эозинофилия <sup>4</sup>	агранулоцитоз, тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы			анафилактоидная реакция <sup>1</sup> , гиперчувствительность	анафилактическая реакция, ангионевротический отек
Нарушения со стороны обмена веществ и питания			анорексия, снижение аппетита	
Нарушения психики		бессонница	беспокойство, по-	психотические

			вышенная возбудимость <sup>3</sup>	расстройства, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, кошмарные сновидения, мания
Нарушения со стороны нервной системы		дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности), головная боль, извращение вкуса	потеря сознания <sup>1</sup> , дискинезия <sup>1</sup> , головокружение, сонливость, тремор	судороги, агевзия (потеря вкусовой чувствительности), паросмия, anosmia, парестезия
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения			вертиго, нарушения слуха, звон в ушах	глухота
Нарушения со стороны сердца			остановка сердца <sup>1</sup> , мерцательная аритмия <sup>1</sup> , удлинение интервала QT, экстрасистолия <sup>1</sup> , сердцебиение	желудочковая тахикардия типа «пируэт» ( <i>torsades de pointes</i> ), желудочковая тахикардия
Нарушения со стороны сосудов		вазодилатация <sup>1</sup>		кровотечение
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			астма <sup>1</sup> , носовое кровотечение <sup>2</sup> , эмболия сосудов легких <sup>1</sup>	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в области живота	эзофагит <sup>1</sup> , гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь <sup>2</sup> , гастрит, прокталгия <sup>2</sup> , стоматит, глоссит, вздутие живота <sup>4</sup> , запоры, сухость во рту, отрыжка, метеоризм	острый панкреатит, изменение цвета языка, изменение цвета зубов
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		отклонение от нормы функциональных тестов печени	холестаза <sup>4</sup> , гепатит <sup>4</sup> , повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансфера-	печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярная желтуха

СОГЛАСОВАНО  
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
 Национальным институтом  
 безопасности питания и  
 пищевой безопасности  
 Республики Беларусь

			зы, повышение уровня гаммагло-тамилтрансфера-зы <sup>4</sup>	
Нарушения со сторо-ны кожи и подкож-ных тканей		сыпь, гипергидроз	буллезный дерма-тит <sup>1</sup> , зуд, крапив-ница, макуло-папулезная сыпь <sup>3</sup>	синдром Стивен-са-Джонсона, токсический эпи-дермальный некролиз, лекар-ственная сыпь с эозинофилией и системными про-явлениями (DRESS син-дром), акне
Нарушения со сторо-ны скелетно-мышечной и соеди-нительной ткани			мышечный спазм <sup>3</sup> , скелетно-мышечная ригид-ность <sup>1</sup> , миалгия <sup>2</sup>	рабдомиолиз <sup>2**</sup> , миопатия
Нарушения со сторо-ны почек и мочевы-водящих путей			повышение уров-ня креатинина крови <sup>1</sup> , повыше-ние уровня моче-вины крови <sup>1</sup>	почечная недо-статочность, ин-терстициальный нефрит
Общие расстройства и нарушения в месте введения	флебит в месте инъекции <sup>1</sup>	боль в месте инъ-екции <sup>1</sup> , воспале-ние в месте инъ-екции <sup>1</sup>	недомогание <sup>4</sup> , ги-пертермия <sup>3</sup> , асте-ния, боли в груд-ной клетке <sup>4</sup> , озноб <sup>4</sup> , повышен-ная утомляе-мость <sup>4</sup>	
Лабораторные и ин-струментальные дан-ные			изменение соот-ношения альбу-мин-глобулин <sup>1</sup> , повышение уров-ня щелочной фосфатазы в кро-ви <sup>4</sup> , повышение уровня лактатде-гидрогеназы в крови <sup>4</sup>	увеличение зна-чения междуна-родного нормали-зованного отно-шения, увеличе-ние протромби-нового времени, изменение цвета мочи

\*Поскольку об этих реакциях по своей инициативе сообщали из группы неопределенных раз-меров, не всегда возможно надежно оценить их частоту или установить причинно-следственную связь с приемом препарата. Общий опыт применения кларитромицина составля-ет более 1 миллиарда пациенто-дней.

\*\*В некоторых сообщениях о рабдомиолизе кларитромицин принимали одновременно с други-ми лекарственными средствами, о которых известно, что они ассоциируются с развитием раб-домиолиза (статины, фибраты, колхицин или аллопуринол).

<sup>1</sup>Сообщения о неблагоприятных реакциях были только для формы выпуска порошок лиофили-зированный для приготовления раствора для инфузий

СОГЛАСОВАНО  
 МИНИСТЕРСТВОм ЗАЩИТЫ И ОХРАНЫ  
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
 Министрства здравоохранения  
 Республики Беларусь



<sup>2</sup>Сообщения о неблагоприятных реакциях были только для формы выпуска таблетки пролонгированного действия

<sup>3</sup>Сообщения о неблагоприятных реакциях были только для формы выпуска гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь

<sup>4</sup>Сообщения о неблагоприятных реакциях были только для формы выпуска таблетки с немедленным высвобождением

*Пациенты с нарушением иммунной системы*

У больных СПИДом и других пациентов с нарушением иммунной системы, применявших высокие дозы кларитромицина длительно для лечения микобактериальных инфекций, не всегда можно отличить побочные реакции, связанные с применением препарата, и симптомы ВИЧ инфекции или сопутствующих заболеваний.

У взрослых больных, которые получали 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 уровней АЛТ и АСТ. Нечасто возникали диспноэ, бессонница и сухость во рту. У пациентов с ослабленным иммунитетом проводили оценку лабораторных показателей, анализируя их значительные отклонения от нормативных значений (т.е. резкое повышение или снижение). На основании данного критерия у 2-3% пациентов, получавших кларитромицин в дозе 1000 мг ежедневно, было зарегистрировано значительное повышение уровней АСТ и АЛТ, а также снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов. У нескольких пациентов наблюдалось повышение содержания мочевины в крови.

**Противопоказания:**

- повышенная чувствительность к макролидным антибиотикам или к любым вспомогательным компонентам препарата (см. раздел «Состав»);
- одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами: астемизол, мизоластин, терфенадин, цизаприд, пимозид, ивабрадин, бепридил, дронедазон, сертиндол (поскольку это может привести к удлинению интервала QT и развитию сердечных аритмий, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и желудочковой тахикардии типа «пируэт» (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременный прием кларитромицина с алкалоидами спорыньи, например эрготамин, дигидроэрготамин, метилэргометрин, метилсергид (поскольку это может привести к эрготоксичности) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременный прием кларитромицина с мидазоламом для перорального применения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- кларитромицин не следует принимать пациентам с удлинением интервала QT или желудочковой сердечной аритмией в анамнезе, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- кларитромицин не следует принимать пациентам с гипокалиемией (риск удлинения интервала QT);
- кларитромицин не должен назначаться пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью, протекающей одновременно с почечной недостаточностью;
- кларитромицин не следует принимать совместно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статинами), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4 (ловастатин или симвастатин) из-за риска развития миопатии, включая рабдомиолиз (см. раздел «Меры предосторожности»);
- противопоказан совместный прием кларитромицина (как и других сильных ингибиторов CYP3A4) с колхицином (см. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- противопоказан совместный прием кларитромицина с тикагрелором и ранолазином.

СОГЛАСОВАНО  
 МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
 Департамент Минздрава здравоохранения  
 Республики Беларусь

## **Передозировка**

### Симптомы

Имеющиеся сообщения указывают на то, что прием большой дозы кларитромицина внутрь может вызвать симптомы нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. У одного пациента с биполярным расстройством в анамнезе после приема 8 г кларитромицина описаны изменения психического состояния, параноидальное поведение, гипокалиемия и гипоксемия.

### Лечение

Гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывают существенного влияния на концентрацию кларитромицина в сыворотке, что характерно и для других препаратов группы макролидов.

В случае передозировки, кларитромицин в/в должен быть отменен, и должна проводиться симптоматическая терапия.

### **Меры предосторожности**

Врачи не должны назначать кларитромицин беременным женщинам без тщательного взвешивания преимуществ и риска, особенно во время первых 3 месяцев беременности.

Длительное применение, как и в случае с другими антибиотиками, может вызвать избыточный рост нечувствительных бактерий и грибов. При возникновении суперинфекции, следует начать соответствующую терапию.

С осторожностью следует применять препарат у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

При применении кларитромицина сообщалось 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 является обычно обратимым. В некоторых случаях сообщалось о печеночной недостаточности с летальным исходом, которая, в основном, была ассоциирована с серьезными основными заболеваниями и/или сопутствующим медикаментозным лечением. Необходимо немедленно прекратить применение кларитромицина при возникновении таких проявлений и симптомов гепатита, как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд или болезненность в области живота.

Сообщения о псевдомембранозном колите поступали при использовании почти всех антибактериальных средств, в том числе макролидов; тяжесть такого колита может колебаться от незначительного до опасного для жизни. При использовании почти всех антибактериальных средств (включая кларитромицин) сообщали о диарее, связанной с *Clostridium difficile* (ДСКД); ее тяжесть может колебаться от незначительной диареи до летального колита. Лечение антибактериальными средствами изменяет нормальную флору толстой кишки, что может вести к чрезмерному росту *C. difficile*. ДСКД должна предполагаться у всех больных с диареей после использования антибиотиков. Нужен тщательный сбор анамнеза, так как были сообщения о появлении ДСКД более чем через два месяца после приема антибактериальных средств.

Кларитромицин преимущественно выводится печенью. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с нарушением функции печени, а также у пациентов со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек.

### Колхицин

Сообщалось о развитии колхициновой токсичности (в том числе с летальным исходом) при совместном применении кларитромицина и колхицина, особенно у пожилых пациентов, в том числе на фоне почечной недостаточности (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Одновременное применение кларитромицина с колхицином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

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

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

С осторожностью следует применять одновременно кларитромицин и другие ототоксические лекарственные средства, в частности аминогликозиды. Поэтому во время лечения, а так же после лечения, рекомендуется периодический мониторинг слуховой и вестибулярной функций. Из-за риска удлинения интервала QT следует с осторожностью применять кларитромицин у пациентов с ишемической болезнью сердца, тяжелой сердечной недостаточностью, гипомagneмией, брадикардией (<50 уд./мин), повышенной тенденцией к развитию удлинения интервала QT и *torsade de pointes* в анамнезе или вместе с другими препаратами, ассоциирующимися с удлинением интервала QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Кларитромицин нельзя применять пациентам с врожденным или имеющимся в анамнезе удлинением интервала QT или с наличием в анамнезе желудочковой аритмии (см. раздел «Противопоказания»).

Одновременное назначение кларитромицина с другими лекарственными средствами, способными удлинять интервал QT как кларитромицин и метаболизирующихся изоферментом CYP3A4, должно осуществляться только в исключительных случаях.

#### Пневмония

Учитывая растущую резистентность *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 легкой и средней степени тяжести

Данные инфекции чаще всего вызваны микроорганизмами *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, каждый из которых может быть резистентным к макролидам. Поэтому важно проводить тест на чувствительность. В 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: инфекций, вызванных *Corynebacterium minutissimum*, *acne vulgaris*, рожистого воспаления; и в ситуациях, когда нельзя применять лечение пенициллинами.

При развитии тяжелых острых реакций гиперчувствительности, таких как анафилаксия, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и DRESS, терапию кларитромицином следует немедленно прекратить и сразу же начать соответствующее лечение.

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

Следует обратить внимание на возможность перекрестной резистентности между кларитромицином и другими макролидами, а также линкомицином и клиндамицином.

#### Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Одновременное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Следует с осторожностью назначать кларитромицин одновременно с другими статинами. Были сообщения о развитии рабдомиолиза у пациентов при одновременном применении кларитромицина и статинов. Необходимо контролировать наличие признаков и симптомов миопатии. В ситуациях, когда одновременного применения кларитромицина со статинами избежать невозможно, рекомендуется назначать наименьшую зарегистрированную дозу статина. Возможно применение статина, не метаболизирующегося CYP3A (например, флувастатина) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### Пероральные гипогликемические средства/инсулин

Совместный прием кларитромицина и пероральных гипогликемических средств (таких как производные сульфонилмочевины) и/или инсулина может привести к выраженной гипогликемии. Рекомендуется тщательный контроль уровня глюкозы.

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

Пероральные антикоагулянты

При совместном применении кларитромицина с варфарином существует риск возникновения серьезного кровотечения, значительного повышения показателя МНО (международное нормализованное отношение) и протромбинового времени. Пока пациенты принимают одновременно кларитромицин и пероральные антикоагулянты, необходимо часто контролировать МНО и протромбиновое время.

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Безопасность применения Кластида В.В. во время беременности не была установлена. Поэтому беременным женщинам, особенно в первые 3 месяца беременности, кларитромицин для внутривенного введения можно назначать только после тщательной оценки преимуществ лечения по сравнению с возможным риском.

Безопасность применения Кластида В.В. в период кормления грудью не была установлена. Кладид® В.В. выделяется в грудное молоко. Следует принять решение о прекращении грудного вскармливания, либо отмене/отказе от терапии кларитромицином, с учетом пользы грудного вскармливания для младенца и степени важности терапии для матери.

**Влияние на способность управлять автотранспортом и механизмами**

Данных, относительно влияния кларитромицина на способность управлять автомобилем или использовать механизмы, нет. Следует принимать во внимание возможность возникновения побочных реакций со стороны нервной системы, таких как судороги, головокружение, вертиго, галлюцинации, спутанность сознания, дезориентация и др., что может повлиять на скорость психомоторных реакций.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**Лекарственные средства, совместное применение с которыми противопоказано

Повышение уровней цизаприда, пимозиды, мизоластина, терфенадина, дронедарона, бепридила, ивабрадина, сертиндола в сыворотке крови наблюдалось при их совместном применении с кларитромицином, что может привести к удлинению интервала QT и появлению аритмий, в том числе желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и *torsades de pointes*. Подобные эффекты отмечались и при совместном применении астемизола и других макролидов.

Эрготамин, дигидроэрготамин, метилэргометрин, метисергид

Одновременное применение кларитромицина и производных алкалоидов спорыньи ассоциировалось с признаками острого эрготизма, что характеризовалось вазоспазмом и ишемией конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему. Одновременное применение кларитромицина и алкалоидов спорыньи противопоказано.

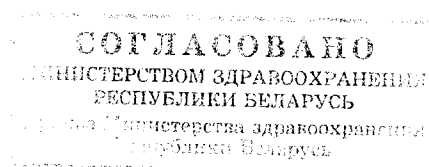
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

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 зависящего от метаболизма CYP3A (например, флувастатина). Необходимо контролировать наличие признаков и симптомов миопатии.

Тикагрелор

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

**Влияние других лекарственных средств на кларитромицин**

Лекарственные средства, являющиеся индукторами СУР3А (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 потребоваться мониторинг плазменных уровней индуктора СУР3А, которые могут быть повышены из-за ингибирования СУР3А кларитромицином (см. также инструкцию для медицинского применения соответствующего индуктора СУР3А4). Одновременное применение рифабутина и кларитромицина приводило к повышению уровней рифабутина и снижению уровней кларитромицина в сыворотке крови, с одновременным повышением риска появления увеита.

Влияние следующих лекарственных средств на концентрацию кларитромицина в крови известно или предполагается, поэтому может потребоваться изменение дозы или применение альтернативной терапии.

#### Эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Мощные индукторы ферментов цитохрома Р450, такие как эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин могут ускорять метаболизм кларитромицина, уменьшая его концентрацию в плазме крови, но увеличивая концентрацию 14-ОН-кларитромицина – микробиологически активного метаболита. Так как микробиологическая активность кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина разная относительно различных бактерий, ожидаемый терапевтический эффект может быть снижен из-за совместного применения кларитромицина и индукторов ферментов.

#### Этравирин

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

#### Флуконазол

Совместный прием флуконазола 200 мг ежедневно и кларитромицина 500 мг дважды в день 21 здоровым добровольцем привел к повышению средней минимальной равновесной концентрации кларитромицина ( $C_{min}$ ) и площади под 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.

#### Ритонавир, атазанавир, саквинавир

Фармакокинетическое исследование показало, что совместный прием ритонавира в дозе 200 мг каждые восемь часов и кларитромицина 500 мг каждые 12 часов вел к заметному ингибированию метаболизма кларитромицина. При совместном приеме ритонавира значение  $C_{max}$  кларитромицина повышалось на 31%,  $C_{min}$  – на 182% и AUC – на 77%. Отмечалось полное угнетение образования 14-ОН-кларитромицина. Из-за широкого терапевтического диапазона, уменьшение дозы кларитромицина у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. Однако, у пациентов с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы: при  $CL_{CR}$  30-60 мл/мин дозу кларитромицина необходимо снизить на 50%, при  $CL_{CR}$  <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 (см. ниже «*Двухнаправленное взаимодействие лекарств*»).

#### ***Влияние кларитромицина на другие лекарственные препараты***

#### Взаимодействия, обусловленные СУР3А

Совместное применение кларитромицина, известного ингибитора фермента СУР3А, и препарата, в основном метаболизирующегося СУР3А, может привести к повышению концентрации последнего в плазме крови, что, в свою очередь, может усилить или продлить его терапевтический

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

эффект и риск возникновения побочных реакций.

Следует соблюдать осторожность при применении кларитромицина у пациентов, получающих терапию лекарственными средствами – субстратами CYP3A, особенно если CYP3A-субстрат имеет узкий терапевтический диапазон (например, карбамазепин) и/или в значительной степени метаболизируется этим энзимом.

Может потребоваться изменение дозы, и, по возможности, тщательный мониторинг сывороточных концентраций лекарственного средства, метаболизирующегося CYP3A у пациентов, которые одновременно применяют кларитромицин.

Известно (или предполагается), что следующие лекарственные препараты или группы препаратов метаболизируются одним и тем же CYP3A изоферментом: алпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды рожков, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, пероральные антикоагулянты (например, варфарин), пимозид, хинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин, такролимус, терфенадин, триазолам и винбластин, но этот список не полный. Подобный механизм взаимодействия отмечен при применении фенитоина, теофиллина и вальпроата, которые метаболизируются другим изоферментом системы цитохрома P450.

#### Антиаритмические средства

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

В постмаркетинговых сообщениях указывалось на развитие гипогликемии при одновременном применении кларитромицина и дизопирамида. Таким образом, требуется тщательный контроль уровня глюкозы в крови при совместном применении кларитромицина и дизопирамида.

#### Пероральные гипогликемические средства/инсулин

При одновременном применении с некоторыми гипогликемическими средствами, такими как натеглинид и репаглинид, кларитромицин может ингибировать CYP3A, что может вызвать гипогликемию. Рекомендован тщательный мониторинг уровня глюкозы.

#### Омепразол

В исследовании с участием здоровых пациентов кларитромицин (500 мг каждые 8 часов) принимали с омепразолом (40 мг ежедневно). При совместном приеме кларитромицина и омепразола повысились равновесные плазменные концентрации омепразола ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$  и  $T_{1/2}$  увеличились на 30%, 89% и 34%, соответственно). Среднее значение pH желудка составляло 5.2 при приеме одного омепразола, и 5.7 при приеме омепразола совместно с кларитромицином.

#### Ранитидина висмута цитрат

Совместное применение кларитромицина и ранитидина висмута цитрата приводило к повышению плазменной концентрации ранитидина (на 57%), висмута (на 48%) и 14-ОН кларитромицина (на 31%), эти эффекты не были клинически значимыми.

#### Силденафил, тадалафил и варденафил

Каждый из этих ингибиторов фосфодиэстеразы метаболизируется (по крайней мере, частично) с участием CYP3A, а CYP3A может ингибироваться совместно принимаемым кларитромицином. Одновременный прием кларитромицина и силденафила, тадалафила или варденафила может приводить к увеличению экспозиции ингибитора фосфодиэстеразы. При применении этих препаратов совместно с кларитромицином следует рассматривать вопрос о снижении дозы силденафила, тадалафила или 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. Следует тщательно контролировать кон-

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Управление Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

центрации в плазме. Может понадобиться корректировка дозы.

Триазолбензодиазепины (например, алпразолам, мидазолам, триазолам)

Когда мидазолам принимали совместно с таблетками кларитромицина (500 мг дважды в день), АУС мидазолама увеличивалась в 2.7 раза при внутривенном введении мидазолама и в 7 раз при пероральном приеме. Следует избегать одновременного применения перорального мидазолама и кларитромицина. При внутривенном применении мидазолама с кларитромицином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента для своевременной коррекции дозы.

Следует соблюдать те же меры предосторожности при применении других бензодиазепинов, которые метаболизируются СYP3A, включая триазолам и алпразолам. Для бензодиазепинов, элиминация которых не зависит от СYP3A (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 (такие как сонливость и спутанность сознания) при совместном применении кларитромицина и триазолама. Следует наблюдать за пациентом, учитывая возможность усиления фармакологических эффектов со стороны ЦНС.

*Лекарственные средства, совместное применение с которыми не рекомендуется*

Производные алкалоидов спорыньи с допаминэргическим действием (бромокриптин, каберголин, лизурид, перголид)

При одновременном приеме с кларитромицином возможно повышение плазменных концентраций допамина с риском передозировки.

Алфузозин

Риск повышения концентрации алфузозина в плазме и проявления его побочных эффектов.

Дизопирамид

Риск развития побочных эффектов дизопирамида: тяжелая гипогликемия, удлинение интервала QT, серьезная желудочковая аритмия, включая пируэтную желудочковую тахикардию.

Эбастин

Повышенный риск развития желудочковой аритмии у пациентов с врожденным синдромом удлинения интервала QT.

Фесотерадин

Увеличение концентрации фесотерадина в плазме при угнетении метаболизма с риском передозировки.

Галофантрин

Существует повышенный риск развития желудочковой аритмии, включая пируэтную желудочковую тахикардию, при одновременном применении с кларитромицином. При необходимости применения данной комбинации необходимо ЭКГ-мониторирование состояния пациента.

Иммуносупрессанты (циклоспорин, эверолимус, сиролимус, такролимус)

При одновременном применении с кларитромицином происходит резкое увеличение концентрации циклоспорина, эверолимуса, сиролимуса, такролимуса в крови. Необходим строгий мониторинг концентрации в крови и мониторинг функции почек. Может понадобиться корректировка дозирования.

Иринотекан

Возрастает риск развития побочных эффектов иринотекана из-за повышения концентрации активного метаболита в крови.

Лумефантрин

Существует повышенный риск развития желудочковой аритмии, включая пируэтную желудочковую тахикардию. При необходимости применения данной комбинации необходимо ЭКГ-мониторирование состояния пациента.

Кветиапин

Значительное увеличение концентрации кветиапина с риском передозировки.

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Генерал-директор Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

Ривароксабан

Повышение концентрации ривароксабана в плазме, что связано с повышенным риском кровотечения.

Толтеродин

Толтеродин главным образом метаболизируется 2D6-изоформой цитохрома P450 (CYP2D6). Однако у пациентов без CYP2D6, метаболизм происходит через CYP3A. В этой популяции угнетение CYP3A приводит к значительному повышению плазменных концентраций толтеролина. Для таких пациентов понижение дозы толтеролина может быть необходимым при его применении с ингибиторами CYP3A, такими как кларитромицин.

Лекарственные средства, совместное применение с которыми требует осторожностиДарифенацин

Повышение концентрации дарифенацина в плазме, что может приводить к развитию побочных реакций. Рекомендуется клиническое наблюдение. Может потребоваться корректировка дозы дарифенацина.

Дабигатран

Увеличение концентрации дабигатрана в плазме с повышенным риском кровотечения. Следует тщательно контролировать концентрации в плазме. Может потребоваться корректировка дозы.

Солифенацин

Повышение концентрации солифенацина в плазме с риском передозировки. Следует тщательно контролировать концентрации в плазме. Может потребоваться корректировка дозы.

Ингибиторы тирозинкиназы

Увеличение риска побочных эффектов ингибиторов тирозинкиназы, метаболизируемых CYP3A. Требуется клиническое наблюдение при одновременном применении с кларитромицином.

Дексаметазон

Возможно повышение концентрации дексаметазона в плазме с риском развития синдрома Кушинга.

Венлафаксин

Возможно повышение концентрации венлафаксина с риском передозировки.

Золпидем

Возможно незначительное усиление седативного эффекта золпидема при одновременном применении с кларитромицином.

Зопиклон

Незначительное усиление седативного эффекта зопиклона.

Другие взаимодействия с препаратамиАминогликозиды

Рекомендуется осторожность при совместном применении кларитромицина с другими ототоксическими препаратами, особенно аминогликозидами (см. раздел «Меры предосторожности»).

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. Зарегистрированы постмаркетинговые сообщения о случаях колхициновой токсичности при его одновременном приеме с кларитромицином, чаще у пожилых пациентов с почечной недостаточностью. Как сообщалось, некоторые случаи заканчивались летальным исходом. Одновременное применение кларитромицина и колхицина противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

Дигоксин

Дигоксин считается субстратом Р-гликопротеина (Pgp). Известно, что кларитромицин способен угнетать Pgp. При одновременном применении угнетение Pgp может привести к повышению

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Учреждение Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь



экспозиции дигоксина. При постмаркетинговом наблюдении сообщалось о повышении концентрации дигоксина в сыворотке крови пациентов получающих кларитромицин совместно с дигоксином. У некоторых пациентов развились признаки дигиталисной интоксикации, в том числе потенциально фатальные аритмии. Следует тщательно контролировать концентрации дигоксина в сыворотке крови пациентов при его применении с кларитромицином.

#### Зидовудин

Одновременное применение таблеток кларитромицина и зидовудина у ВИЧ-инфицированных пациентов может вызвать снижение равновесных концентраций зидовудина в сыворотке крови. Кларитромицин способен препятствовать абсорбции перорального зидовудина при одновременном приеме, но этого в существенной степени можно избежать путем соблюдения 4-часового интервала между приемами кларитромицина и зидовудина. О таком взаимодействии при применении суспензии кларитромицина и зидовудина или дидеоксиинозина у детей не сообщалось. Так как кларитромицин при приеме внутрь у взрослых влиял на абсорбцию зидовудина после перорального применения, такого взаимодействия не следует ожидать при внутривенном применении кларитромицина.

#### 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). Рекомендуется определение уровней этих лекарственных средств в сыворотке крови при одновременном назначении их с кларитромицином. Сообщалось о повышении их уровней в сыворотке крови.

#### Двунаправленное взаимодействие лекарств

##### Атазанавир

Применение кларитромицина (500 мг дважды в день) с атазанавиром (400 мг один раз в день), являющихся субстратами и ингибиторами СYP3A, приводило к увеличению экспозиции кларитромицина в 2 раза и уменьшению экспозиции 14-ОН-кларитромицина на 70%, с увеличением AUC атазанавира на 28%. Поскольку кларитромицин имеет большой терапевтический диапазон, нет необходимости в понижении дозы для пациентов 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 <30 мл/мин. Дозы кларитромицина выше чем 1000 мг в день не следует применять вместе с ингибиторами протеазы.

##### Блокаторы кальциевых каналов

Из-за риска развития артериальной гипотензии следует с осторожностью применять кларитромицин одновременно с блокаторами кальциевых каналов, метаболизирующимися СYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем). При взаимодействии могут повышаться плазменные концентрации как кларитромицина, так и блокаторов кальциевых каналов. У пациентов, получавших кларитромицин вместе с верапамилом, наблюдались артериальная гипотензия, брадиаритмии и лактоацидоз.

##### Итраконазол

Кларитромицин и итраконазол являются субстратами и ингибиторами СYP3A, в связи с чем, кларитромицин может повышать плазменные уровни итраконазола и наоборот. При применении итраконазола вместе с кларитромицином, пациенты должны находиться под пристальным наблюдением для выявления проявлений или симптомов усиленного или пролонгированного фармакологического эффекта.

##### Саквинавир

Применение кларитромицина (500 мг дважды в день) с саквинавиром (мягкие желатиновые капсулы, 1200 мг трижды в день), которые являются субстратами и ингибиторами СYP3A, у 12 здоровых добровольцев, приводило к увеличению AUC равновесного состояния на 177% и  $C_{max}$  на 187% в сравнении с применением только саквинавира. При этом AUC и  $C_{max}$  кларитромицина увеличивались приблизительно на 40% в сравнении с применением только кларитромицина.

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Прочув Министерство здравоохранения  
Республики Беларусь

Нет необходимости корректирования доз, если оба лекарственных средства применяют одновременно на протяжении ограниченного промежутка времени и в вышеупомянутых дозах/лекарственных формах. Результаты исследования лекарственного взаимодействия с применением мягких желатиновых капсул могут не соответствовать эффектам, наблюдающимся при применении саквинавира в форме твердых желатиновых капсул. Результаты исследования лекарственного взаимодействия с применением только саквинавира могут не соответствовать эффектам, наблюдающимся при терапии саквинавиром/ритонавиром. Когда саквинавир применяется вместе с ритонавиром, необходимо учитывать возможные эффекты ритонавира на кларитромицин (см. выше).

**Срок годности**

4 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка**

500 мг порошка лиофилизированного во флаконе из бесцветного стекла (тип I), укупорежном серой пробкой из силиконизированного галобутила, которая фиксируется алюминиевым колпачком с пластмассовой крышечкой. 1 флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

**Условия отпуска**

По рецепту.

**Владелец регистрационного удостоверения**

Эбботт Лабораториз ГмБХ,

Фройндаallee 9А,

30173 Ганновер, Германия.

**Производитель**

Фамар Легль,

Рю де Л'Иль,

28380 Сен-Реми-сюр-Авр, Франция.

---

Сообщить в Abbott о нежелательном явлении или о жалобе на качество при применении лекарственного препарата Вы можете по телефонам (круглосуточно) или по адресу:

Украина, 01032, Киев, ул. Жилянская 110, 2 этаж, тел. +380 44 498 6080 (для Украины и других стран СНГ);

Республика Беларусь, 220073, Минск, 1-ый Загородный пер., д. 20, офис 1503, представительство АО «Abbott Laboratories S.A.» (Швейцарская Конфедерация), тел +375 17 256 7920.

