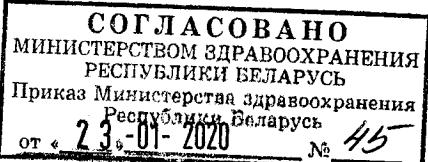


Для пациента

КЛЕРИМЕД
(KLERIMED)**Инструкция по применению лекарственного препарата****Торговое название препарата:** Клеримед (Klerimed).

Международное непатентованное название препарата: Кларитромицин (Clarithromycin).

Состав

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Активное вещество - Кларитромицин 250 мг или 500 мг

Вспомогательные вещества - целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный, кроскармеллоза натрия, повидон, стеариновая кислота, тальк, магния стеарат, гипромеллоза, пропиленгликоль, сорбитанmonoолеат, ванильный аромат, титана диоксид (E171), хинолиновый желтый (E104), гидроксипропилцеллюлоза, сорбиновая кислота.

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг: желтые, овальные, выпуклые таблетки с разделительной риской с одной стороны, покрытые пленочной оболочкой с диаметром ядра 14 x 8 мм. Риска предназначена для отличия дозировки 250 мг от дозировки 500 мг.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг: желтые, овальные выпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой с диаметром ядра 19 x 10 мм.

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные средства для системного применения. Макролиды.

Код ATX: J01FA09.

Фармакологические свойства**Фармакодинамика**

Полусинтетический макролидный антибиотик, действует на вне- и внутриклеточно расположенных возбудителей. Его антимикробное действие обусловлено торможением синтеза белков клеточной стенки бактерий, вследствие чего формируется дефицит основных бактериальных белков, приводящий к нарушению нормальной жизнедеятельности микроорганизмов. Наиболее характерным для макролидных антибиотиков, в том числе кларитромицина, является бактериостатический эффект, однако, он может оказывать также бактерицидное действие.

Активен в отношении следующих микроорганизмов:

Грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* (метициллин чувствительные); *Streptococcus pyogenes* (β -гемолитический стрептококк типа A); альфа гемолитический стрептококк (группа viridans); *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*; *Streptococcus agalactiae*; *Listeria monocytogenes*.

Грамотрицательные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae*; *Haemophilus parainfluenzae*; *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*; *Neisseria gonorrhoeae*; *Legionella pneumophila*; *Bordetella pertussis*; *Helicobacter pylori*; *Campylobacter jejuni*.

Микоплазмы: *Mycoplasma pneumoniae*; *Ureaplasma urealyticum*.

Прочие микроорганизмы: *Chlamydia trachomatis*; *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium leprae*.

Анаэробы: *Bacteroides fragilis*, чувствительные к макролидам; *Clostridium perfringens*;

Peptococcus species; Peptostreptococcus species; Propionibacterium acnes. Спектр антибактериального действия кларитромицина совпадает с таковым эритромицина, кроме того, он воздействует также на атипичные микобактерии. К кларитромицину нечувствительны *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas species*, а также другие не разлагающие лактозу грамотрицательные бактерии.

Продукция бета-лактамазы не оказывает влияния на активность кларитромицина. Большинство штаммов стафилококков, резистентных к метициллину и оксациллину обладают устойчивостью и к кларитромицину.

Микробиологическая активность метаболита (14-гидроксикларитромицин) такая же, как у исходного вещества, или в 1-2 раза слабее в отношении большинства микроорганизмов. Исключение составляет *Haemophilus influenzae*, в отношении которого эффективность метаболита в 2 раза выше. Исходное вещество и его основной метаболит оказывают либо аддитивный, либо синергический эффект в отношении *Haemophilus influenzae*.

Фармакокинетика

Абсорбция - быстрая, биодоступность составляет приблизительно 50%. После приема препарата приблизительно 20% кларитромицина быстро превращается в 14-гидроксикларитромицин, который действует аналогично кларитромицину. Прием пищи не влияет на степень всасывания кларитромицина, однако в ее присутствии абсорбция препарата может замедляться. Связывание с белками плазмы составляет около 70-80%. Хорошо распределяется в тканях и жидкостях организма, кроме центральной нервной системы. Высокие концентрации обнаруживаются в слизистой оболочке носа, миндалинах, легких, коже и мягких тканях; концентрация в тканях выше, чем в сыворотке крови. Кларитромицин активно метаболизируется в печени с участием цитохрома P450. Период полувыведения составляет приблизительно от 3 до 7 часов. При приеме в дозе 250 мг или 500 мг (каждые 12 часов) выводится почками в неизменном виде соответственно 20% или 30%, и 14-гидроксикларитромицин соответственно 10% и 15%, в меньшей степени выводится с калом.

Пожилые пациенты

В исследованиях стационарной концентрации здоровые пожилые участники (в возрасте от 65 до 81 года) получали 500 мг кларитромицина каждые 12 часов. Максимальная концентрация в плазме крови и площадь под кривой кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина были повышенены по сравнению с таковыми у молодых участников. Известно, что данные параллельные изменения в фармакокинетике связаны с возрастным снижение почечной функции. В клинических исследованиях у пожилых пациентов не наблюдалось повышение частоты нежелательных реакций по сравнению с молодыми пациентами. Для пожилых пациентов с тяжелой формой почечной недостаточности требуется коррекция дозы. Пожилые пациенты могут быть более восприимчивы к развитию аритмии типа *torsades de pointes* по сравнению с молодыми пациентами. Большинство сообщений о развитии острого почечного повреждения (ОПП) при приеме блокаторов кальциевых каналов, которые метаболизируются CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем, нифедипин) относились к пациентам в возрасте старше 65 лет.

Сообщалось о колхициновой токсичности при совместном использовании колхицина и кларитромицина особенно у пожилых пациентов. Зарегистрировано несколько таких случаев у пациентов с почечной недостаточностью, а также имелось несколько смертельных случаев (см. раздел «Меры предосторожности»).

Стационарные концентрации кларитромицина у пациентов с нарушенной печеночной функцией не отличались от пациентов с нормальной печеночной функцией. Однако концентрации 14-ОН-кларитромицина были частично снижены, по крайней мере, по причине увеличения клиренса кларитромицина у пациентов с нарушенной печеночной функцией по сравнению с пациентами с нормальной печеночной функцией. (см. раздел «Способ применения и дозы», подраздел *Печеночная недостаточность*).

Фармакокинетика кларитромицина изменяется у пациентов с нарушенной почечной функцией (см. раздел «Способ применения и дозы», подраздел *Почечная недостаточность*).

Доклинические данные по безопасности

В исследованиях острой токсичности у мышей и крыс медианная летальная доза оказалась больше возможной дозы приема (5 г/кг). В исследованиях токсичности многократных доз токсичность определялась по отношению к дозе, длительности лечения и видам животных. Собаки были наиболее чувствительными, чем приматы или крысы. Основными клиническими проявлениями при введении токсических доз являются тошнота, слабость, снижение потребления пищи, набор веса, усиленное слюнотечение, обезвоживание и гиперактивность. У всех видов животных печень являлась основным целевым органом в токсических дозах. Гепатотоксичность обнаруживалась при ранних оценках печеночной функции. Прекращение введения лекарственного препарата обычно приводило к восстановлению нормальных показателей. Другие ткани, менее подверженные воздействию, включали желудок, вилочковую железу и другие лимфоидные ткани, и почки. При введении околотерапевтических доз коньюктивальная инъекция и слезотечение наблюдались только у собак. При введении высоких доз 400 мг/кг/сутки у некоторых собак и обезьян развивались помутнение роговицы и отеки.

Исследования фертильности и репродуктивной функции не обнаружили нежелательных явлений.

Исследования тератогенности у крыс, новозеландских кроликов-альбиносов и яванских макак не показали проявления тератогенности при введении кларитромицина. Однако дальнейшее похожее исследование на крысах линии Спрага-Доули показало низкую (6%) частоту сердечно-сосудистых аномалий, которые, скорее всего, связаны со спонтанной экспрессией генетических изменений. Два исследования на мышах обнаружили различную частоту (3-30%) появления расщелины неба и потери эмбриона у макак, но только при дозах, которые являлись токсичными для рожающих самок.

Показания к применению

- Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами:
 - обострение хронического бронхита;
 - острый гайморит;
 - внебольничная пневмония;
 - фарингит,
 - тонзиллит;
 - неосложненные инфекции кожи и подкожных тканей.
 - Лечение и профилактика диссеминированных микобактериальных инфекций лёгкой и средней степени тяжести, вызванных *Mycobacterium avium* или *Mycobacterium intracellulare* у пациентов с прогрессирующей стадией ВИЧ-инфекции.
 - Эрадикация *Helicobacter pylori* в составе комбинированной терапии»

Способ применения и дозы

Принимают перорально независимо от приема пищи. Таблетку нельзя разламывать, ее следует проглатывать целиком, запивая водой.

Взрослые и дети старше 12 лет: рекомендованная доза кларитромицина составляет 250 мг два раза в день, при более тяжелых инфекциях дозу можно увеличить до 500 мг два раза в день. Обычная продолжительность лечения составляет от 5 до 14 дней, за исключением лечения внебольничной пневмонии и синуситов, которые требуют от 6 до 14 дней терапии.

взрослых составляет 500 мг два раза в день.

Лечение микобактериальных инфекций у больных СПИДом продолжается столько, сколько длится клиническая и микробиологическая эффективность препарата. Кларитромицин следует применять в комплексе с другими антимикобактериальными средствами.

Лечение можно прекратить, когда риск распространения инфекции у пациента будет считаться низким.

Профилактика микобактериальных инфекций: рекомендованная доза кларитромицина для взрослых составляет 500 мг два раза в день.

Эрадикация Helicobacter pylori у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки (взрослые): с целью эрадикации *Helicobacter pylori* у взрослых в комбинации с другими лекарственными средствами кларитромицин назначается по 500 мг 2-3 раза в сутки на протяжении 10-14 дней.

Дети младше 12 лет: рекомендуется применять только суспензию.

Пожилые: назначают дозы взрослых, за исключением случаев тяжелого нарушения функции почек.

Почекная недостаточность: в случае нарушения функции почек легкой и средней степени тяжести обычно не требуется снижение дозы. При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/минуту) суточная доза снижается наполовину до 250 мг 1 раз в день, или 250 мг 2 раза в день в тяжелых случаях. Максимальная длительность лечения - 14 дней.

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

Если пациент получает кларитромицин совместно с атазанавиром или ритонавиром, дозу кларитромицина рекомендуется уменьшить на 50% в случае умеренных нарушений функции почек (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) и на 75% в случае тяжелых нарушений функций почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Печеночная недостаточность: не требуется коррекция дозы кларитромицина при наличии печеночной недостаточности и при нормальной функции почек. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин), доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50%.

При совместном применении с атазанавиром рекомендуется уменьшить дозу кларитромицина на 50%. Может потребоваться регулирование доз других препаратов при сопутствующем применении с кларитромицином из-за взаимодействий с лекарственными средствами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)

В случае пропуска очередного приема лекарственного средства Клеримед в назначенное время, необходимо принять пропущенную дозу как можно быстрее. Не удваивайте дозу для того, чтобы компенсировать пропущенный прием препарата. Нельзя прекращать назначенный курс лечения, даже если самочувствие улучшилось, так как возможен рецидив болезни.

Побочное действие

Подобно всем лекарственным препаратам Клеримед может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех. Если вы обнаружили любое из нижесписанных явлений, необходимо немедленно прекратить прием препарата и обратиться за медицинской помощью:

- тяжелая или длительная диарея с кровяными или слизистыми выделениями. Диарея может возникать в течение 2 месяцев после лечения кларитромицином, поэтому все равно необходимо обратиться к врачу.
- сыпь, тяжесть дыхания, обморочное состояние или опухание лица или горла. Это

- может быть признаком развития аллергической реакции.
- пожелтение кожи (желтуха), раздражение кожи, ~~жидкий стул, моча темного цвета, твердый живот и отсутствие аппетита. Эти явления могут указывать на неправильную работу печени.~~
 - серьезные кожные реакции, такие как образование волдырей на коже, слизистой рта, губ, глаз и половых органов (синдром редкой аллергической реакции, называемой синдромом Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз)
 - мышечная боль или слабость, известные как рабдомиолиз (нарушение, которое вызывает разложение мышечной ткани, что приводит к нарушению работы почек).

Частые нежелательные реакции (могут возникать не более, чем у 1 человека из 10):

- нарушения сна;
- изменения вкуса;
- головная боль;
- сужение кровяных сосудов;
- проблемы с желудком: тошнота, рвота, боль в области живота, несварение, диарея;
- изменения в работе печени;
- сыпь;
- повышенное потоотделение;

Нечастые нежелательные реакции (могут возникать не более, чем у 1 человека из 100):

- повышение температуры тела;
- опухание, покраснение, зуд;
- оральный или генитальный кандидоз (грибковое заболевание);
- воспаление желудочно-кишечного тракта;
- снижение уровня тромбоцитов (тромбоциты помогают останавливать кровотечения);
- снижение уровня белых кровяных телец (лейкопения);
- снижение уровня нейтрофилов (нейтрофилопения);
- скованность;
- лихорадка;
- повышение уровня эозинофилов (белые кровяные тельца, которые участвуют в иммунитете);
- усиленная иммунная реакция на чужеродные тела;
- отсутствие или потеря аппетита;
- тревожность, нервозность;
- вялость, усталость, головокружение, трепет;
- непроизвольные движения мышц;
- вертиго;
- звон в ушах или потеря слуха;
- боли в груди или изменения в сердечном ритме, такие как ощущение сердцебиения или неритмичное сердцебиение;
- астма: заболевание легких, которое связано с сужением дыхательных путей, что приводить к трудностям с дыханием;
- кровотечение из носа;
- кровяной тромб, который может вызывать внезапную блокаду легочной артерии (легочная эмболия);
- воспаления слизистой пищевода и желудка;
- боли в анальном отверстии;
- воспаление слизистой языка, рта и губ;
- вздутие, запор, метеоризм, отрыжка;

- сухость во рту;
- нарушение, при котором желчь (жидкость, вырабатываемая в печени и хранится в желчном пузыре) не может доставляться в двенадцатиперстную кишку (холестаз);
- воспаление печени;
- воспаления на коже, которые сопровождаются волдырями, наполненными жидкостью, зудящая и болезненная сыпь;
- спазмы мышц, боли в мышцах или потеря мышечной массы. Если вы страдаете тяжелой псевдопаралитической миастенией (нарушение, при котором мышцы становятся слабыми и легко устают), кларитромицин может ухудшать симптомы.
- повышение показателей аномальной работы почек и печени и повышение показателей анализов крови;
- слабость, усталость и отсутствие энергии;

Нежелательные реакции с неизвестной частотой (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно):

- воспаление толстой кишки;
- бактериальные инфекции внешних слоев кожи;
- снижение количества кровяных телец (что может привести к увеличению вероятности инфекций или к учащению появление гематом и кровотечений);
- набухание губ и воспаление глаз;
- спутанность сознания, дезориентация, галлюцинации (видения), изменение ощущения реальности или паника, депрессия, необычные сновидения или кошмары, мании (приподнятое настроение или чувство перевозбуждения);
- конвульсии (судороги);
- парестезия или ощущения покалывания;
- потеря вкуса или обоняния или невозможность нормально чувствовать запахи;
- нарушение ритма сердца (пируэтная тахикардия, желудочковая тахикардия);
- кровопотери (кровотечения);
- воспаление поджелудочной железы;
- изменение цвета языка или зубов;
- изменение концентрации продуктов, выделяющихся при работе печени, воспалении печени, либо при неправильной работе печени (вы можете замечать пожелтение кожи, потемнение мочи, жидкий стул или зуд);
- синдром Стивенса-Джонсона: кожное нарушение, которое сопровождается болезненными волдырями или язвами на коже или слизистых, особенно рта;
- редкие кожные аллергические реакции, которые могут сопровождаться серьезными заболеваниями с образованием язв во рту, на губах или коже; такие реакции могут сопровождаться так же сыпью, лихорадкой и воспалением внутренних органов (DRESS-синдром или лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями);
- акне;
- изменение концентрации продуктов, выделяющихся при работе почек, воспалении почек или при неправильной работе почек (вы можете замечать усталость, воспаление или набухание в области лица, живота, бедер или лодыжек, или проблемы с мочеиспусканием);

Дети

Клинические исследования с использованием кларитромицина в виде суспензии для детей проводились у детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет, поэтому дети до 12 лет должны принимать кларитромицин в виде суспензии для детей. Полагается, что частота, тип и тяжесть нежелательных реакций у детей такие же, как и у взрослых.

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь 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.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к активному веществу, антибиотикам класса макролидов или к любому из вспомогательных веществ, перечисленные в разделе «Состав».
- Сопутствующее применение кларитромицина с любым из следующих препаратов: астемизол, цизаприд, пимозид и терфенадин, поскольку они могут индуцировать сердечные аритмии (удлинение интервала QT, желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочеков и пируэтную желудочковую тахикардию типа torsades de pointes) (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).
- Сопутствующее применение кларитромицина с кветиалином, тикагрелором или ранолазином.
- Сопутствующее применение алкалоидов спорынны (эрготамин или дигидроэрготамин) и кларитромицина, потому что это может привести к эрготоксичности (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).
- Сопутствующее применение кларитромицина и мидазолама для перорального применения (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).
- Кларитромицин не следует назначать пациентам с удлиненным интервалом QT в анамнезе (удлинение интервала QT, врожденное или приобретенное, задокументированное) или аритмиями желудочеков, включая torsades de pointes (см. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).
- Кларитромицин нельзя применять одновременно с ингибиторами ГМК-КоА-редуктазы (статины), которые интенсивно метаболизируются CYP3A4 (ловастатин или симвастатин), из-за повышенного риска миопатии, включая рабдомиолиз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Кларитромицин не следует назначать пациентам с гипокалиемией (риск удлинения интервала QT).
- Кларитромицин не следует назначать пациентам, страдающим тяжёлой печёночной недостаточностью, сопровождающейся нарушениями функций почек.
- Как и другие мощные ингибиторы ферментов CYP3A4, кларитромицин не следует использовать в сочетании с колхицином (см. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Таблетки Клеримед 500 мг противопоказаны пациентам с тяжелыми нарушениями функций почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), поскольку нельзя уменьшить дозу ниже 500 мг в сутки.
- Холестатическая желтуха и/или печеночная дисфункция, связанные с применением кларитромицина в анамнезе.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, боли в животе, диарея.

У одного пациента, страдающего от биполярного расстройства, после приема 8 грамм кларитромицина были зарегистрированы изменения психического состояния, параноидальное поведение, гипокалиемия, гипоксемия.

Лечение: следует удалить неабсорбированный препарат из ЖКТ и проводить симптоматическую терапию. Гемодиализ и перitoneальный диализ не оказывает существенного влияния на уровень кларитромицина в сыворотке.

Меры предосторожности

В состав таблеток входит краситель хинолиновый жёлтый (Е 104), который может вызывать аллергические реакции.

Длительное или повторное применение антибиотиков может вызвать избыточный рост нечувствительных бактерий и грибов. При возникновении суперинфекции следует прекратить применение кларитромицина и 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 боль в области живота.

О развитии диареи от легкой степени тяжести до псевдомемброзного колита с фатальным исходом, вызванного *Clostridium difficile* (CDAD), сообщалось при применении практически всех антибактериальных препаратов, в том числе кларитромицина. Следует всегда помнить о возможности развития диареи, вызванной *Clostridium difficile*, у всех пациентов с диареей после применения антибиотиков. Кроме того, необходимо тщательно собрать анамнез, так как о развитии диареи, вызванной *Clostridium difficile*, сообщалось спустя 2 месяца после применения антибактериальных препаратов.

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

Сообщалось о развитии колхициновой токсичности (в том числе с фатальным исходом) при совместном применении кларитромицина и колхицина, особенно у пожилых пациентов, в том числе на фоне почечной недостаточности.

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

Из-за риска удлинения интервала QT следует с осторожностью применять кларитромицин у пациентов с заболеваниями, связанными с повышенной тенденцией к развитию удлинения интервала QT и torsades de pointes: ишемическая болезнь сердца, тяжелая форма сердечной недостаточности, нарушения проведения импульсов или клинически значимая брадикардия, нарушение электролитного баланса, такие как гипомагнезиемия. Кларитромицин не должен назначаться пациентам с гипокалиемией. С осторожностью применяют кларитромицин при совместном приеме других препаратов, удлиняющих интервал QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Противопоказано одновременное применение кларитромицина с астемизолом, цизапридом, пимозидом и терфенадином. Применение кларитромицина противопоказано пациентам с врожденным или подтвержденным удлинением интервала QT или желудочковой аритмией в анамнезе.

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

Инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести 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-лактамные 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: инфекции, вызванные *Corynebacterium minutissimum* (эритразма), вульгарные угри, рожистое воспаление; и в ситуациях, когда нельзя применять лечение пенициллинами.

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

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

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

Применение любой антимикробной терапии, в том числе кларитромицина, для лечения инфекции *H. pylori* может привести к развитию микробной резистентности. У небольшого количества пациентов может развиться резистентность микроорганизмов *H. pylori* к кларитромицину.

Комбинированное применение кларитромицина и пероральных гипогликемических средств и/или инсулина может вызывать выраженную гипогликемию. При одновременном применении с гипогликемическими средствами, такими как натеглинид, пиоглитазон, репаглинид и розиглитазон кларитромицин может ингибировать энзим CYP3A, что может вызвать гипогликемию. Рекомендован тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови.

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

Комбинированное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Как и другие макролиды, кларитромицин приводил к повышению концентрации ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Редко сообщалось о развитии рабдомиолиза у пациентов при совместном применении этих лекарственных средств. Необходимо наблюдение за пациентами на предмет наличия признаков и симптомов миопатии.

Редко сообщалось о развитии рабдомиолиза у пациентов при совместном применении кларитромицина с аторвастатином или розувастатином. В случае одновременного применения дозу аторвастатина или розувастатина необходимо максимально снизить. Должно быть принято соответствующее решение относительно корректировки дозы статина или применения статина, который не зависит от метаболизма CYP3A (например, флувастатин или правастатин).

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»). Одновременное применение кларитромицина с колхицином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Кветиапин является субстратом для CYP3A4, который ингибируется кларитромицином. Совместное применение с кларитромицином может привести к увеличению воздействия кветиапина и возможной токсичности, связанной с кветиапином. Зарегистрированы

сообщения о сонливости, ортостатической гипотензии, ~~измененном состоянии сознания, нейролептическом злокачественном синдроме и удлинении интервала QT во время сопутствующего применения~~ (см. инструкцию по применению кветиапина).

С осторожностью следует применять одновременно кларитромицин и другие ототоксические лекарственные средства, в частности аминогликозиды. Поэтому во время лечения, а также после лечения, рекомендуется периодический мониторинг слуховой и вестибулярной функций.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Данные о влиянии отсутствуют. Однако перед управлением автотранспортом и другими механизмами необходимо принять во внимание возможность возникновения побочных реакций со стороны нервной системы, таких как судороги, головокружение, вертиго, галлюцинации, спутанность сознания, дезориентация и др.

Беременность, лактация, фертильность

Безопасность применения кларитромицина при беременности и в период лактации не изучена. Применять Клеримед при беременности следует только в тех случаях, когда нет более безопасной альтернативы, а риск, связанный с самим заболеванием, превышает возможный вред для матери и плода. Если беременность наступила в период лечения кларитромицином, пациентка должна быть предупреждена о возможном риске для плода. Доклинические исследования показали неблагоприятное воздействие на исход беременности и развитие эмбриона/плода при применении кларитромицина в дозах, превышающих в 2-17 раз концентрацию кларитромицина в плазме у человека при назначении максимальных рекомендуемых доз. Известно, что кларитромицин выводится с грудным молоком. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Исследования фертильности и репродуктивности показали, что суточные дозы до 160 мг/кг массы тела самцов и самок крыс, не вызывают нежелательных реакций в отношении эстрального цикла, фертильности, родового акта, или числа и жизнеспособности потомства. Концентрация в плазме крови после введения 150 мг/кг/сутки превышала концентрацию в плазме крови человека в два раза. Атрофия яичек имела место у крыс при введении доз в 7 раз превышающих, у собак в 3 раза превышающих, у обезьян – в 8 раз превышающих максимальные дозы у человека (при пересчете на площадь поверхности тела).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

Цизаприд, пимозид, терфенадин, астемизол

Повышение уровней цизаприда, пимозида и терфенадина 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 torsade de pointes. Подобные эффекты отмечались и при совместном применении астемизола и других макролидов.

Одновременное применение кларитромицина и эрготамина или дигидроэрготамина ассоциировалось с признаками острого эрготизма, что характеризовалось вазоспазмом и ишемией конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему.

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.

Мидазолам для перорального применения

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

Кветиапин

Значительное увеличение концентрации кветиапина с риском передозировки.

Колхицин

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

Влияние других лекарственных средств на кларитромицин

Индукторы CYP3A

Лекарственные средства, являющиеся индукторами CYP3A (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, препараты зверобоя), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтическим уровням кларитромицина и снижению его эффективности. Кроме того, может потребоваться мониторинг плазменных уровней индуктора CYP3A, которые могут быть повышенены из-за ингибирования CYP3A кларитромицином.

Рифабутин

Одновременное применение рифабутина и кларитромицина приводило к повышению уровней рифабутина и снижению уровней кларитромицина в сыворотке крови с одновременным повышением риска появленияuveита.

Эфавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин, рифапентин

Мощные индукторы ферментов цитохрома P450, такие как эфавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин могут ускорять метаболизм кларитромицина, уменьшая его концентрацию в плазме крови, но увеличивая концентрацию активного метаболита 14-гидроксикларитромицина. Так как активность кларитромицина и 14-гидроксикларитромицина разная по отношению к различным бактериям, ожидаемый терапевтический эффект может быть не достигнут из-за совместного применения кларитромицина и индукторов ферментов цитохрома P450.

Этравирин

Действие кларитромицина ослаблялось этравирином; однако, концентрация активного метаболита 14-гидроксикларитромицина повышалась. Поскольку 14-гидроксикларитромицин имеет пониженную активность против микобактериальных инфекций, то при вышеуказанной комбинации для лечения микобактериальных инфекций следует рассмотреть применение альтернативных кларитромицину лекарственных средств.



Флуконазол

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

Ритонавир

Применение ритонавира и кларитромицина приводило к значительному угнетению метаболизма кларитромицина. C_{max} кларитромицина повышалось на 31%, C_{min} - на 182% и AUC - на 77%. Отмечалось полное угнетение образования 14-гидроксикларитромицина. Из-за большого терапевтического окна уменьшение дозы кларитромицина у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы: при клиренсе креатинина 30 - 60 мл/мин дозу кларитромицина необходимо снизить на 50%, при клиренсе креатинина <30 мл/мин - на 75%. Дозы кларитромицина, превышающие 1 г/день, не следует применять вместе с ритонавиром. Такие же корректировки дозы следует проводить у пациентов с нарушением функции почек при применении ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя вместе с другими ингибиторами ВИЧ-протеазы, включая атазанавир и саквинавир.

Влияние кларитромицина на другие лекарственные средства

Совместное применение кларитромицина, известного ингибитора фермента CYP3A, и препарата, в основном метаболизирующегося CYP3A, может привести к повышению концентрации последнего в плазме крови, что, в свою очередь, может усилить или продлить его терапевтический 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 интенсивно метаболизируется этим ферментом. Может понадобиться изменение дозы, и, по возможности, тщательный мониторинг сывороточных концентраций лекарственного средства, метаболизирующегося CYP3A у пациентов, которые одновременно применяют кларитромицин. Известно, что следующие лекарственные препараты или группы препаратов метаболизируются одним и тем же CYP3A изоферментом: алфентанил, альпразолам, астемизол, атипичные антипсихотические средства (например, кветиапин), бромокриптин, карбамазепин, циостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды спорыньи, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, пероральные антикоагулянты (например, варфарин), пимозид, препараты зверобоя, хинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин, сиролимус, терфенадин, триазолам, фенобарбитал, циостазол и винбластин, но этот список не полный. Подобный механизм взаимодействия отмечен при применении фенитоина, теофиллина, гексобарбитала и валпроата, которые метаболизируются другим изоферментом цитохрома P₄₅₀.

Антиаритмические средства

Существуют постмаркетинговые сообщения 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.

Совместное применение с антиаритмическими средствами (дизопирамид, хинидин, дофетилид, амиодарон, сotalол, прокаинамид) не рекомендуется.

Зарегистрированы случаи гипогликемии после сопутствующего применения кларитромицина и дизопирамида. Поэтому во время совместного применения кларитромицина и дизопирамида следует контролировать уровень глюкозы в крови.

Омепразол

Применение кларитромицина в комбинации с омепразолом у взрослых здоровых добровольцев приводило к повышению равновесных концентраций омепразола. При

применении только омепразола среднее значение рН желудочного сока при измерении в течение 24 ч составило 5,2, при совместном применении омепразола с кларитромицином - 5,7.

Силденафил, тадалафил, варденафил

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

Теофилин, карбамазепин

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

Маравирок

Кларитромицин может увеличивать действие маравирока путем ингибирования метаболизма CYP3A. См. инструкцию по медицинскому применению маравирока для рекомендаций по дозе при совместном приеме сильных ингибиторов CYP3A, таких как кларитромицин.

Толтеродин

Основной путь метаболизма толтеродина происходит с участием CYP 2D6 изоформы цитохрома P450. Однако в подгруппе населения без CYP2D6 выявлен метаболический путь с участием CYP3A. В этой популяции ингибирование CYP3A приводит к значительному повышению концентрации толтеродина в сыворотке. В присутствии ингибиторов CYP3A, таких как кларитромицин, может потребоваться снижение дозы толтеродина до 1 г два раза в день в популяции пациентов с дефицитом CYP2D6.

Триазолбензодиазепины (например, алпразолам, мидазолам, триазолам)

Когда мидазолам вводили внутривенно совместно с таблетками кларитромицина (500 мг два раза в день), показатель AUC мидазолама увеличивался в 2,7 раза. Если мидазолам вводится внутривенно совместно с кларитромицином, пациент должен тщательно контролироваться, чтобы вовремя отрегулировать дозу. Применение ормукозального мидазолама, который минует предсистемную элиминацию лекарственного средства, вероятно, приведет к взаимодействию аналогично тому, которое наблюдается после внутривенного введения, а не перорального приема мидазолама. Следует наблюдать те же меры предосторожности при применении других бензодиазепинов, которые метаболизируются CYP3A, включая триазолам и альпразолам. Для бензодиазепинов, элиминация которых не зависит от CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), развитие клинически значимого взаимодействия с кларитромицином маловероятно.

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 увеличения фармакологических эффектов со стороны ЦНС.

Двунаправленные лекарственные взаимодействия

Атазанавир

Кларитромицин и атазанавир являются субстратами и ингибиторами CYP3A, имеются свидетельства двунаправленного лекарственного взаимодействия.

Совместный прием кларитромицина (500 мг два раза в сутки) с атазанавиром (400 мг один раз в сутки) приводит к 2-кратному увеличению воздействия кларитромицина и к 70%-ному снижению воздействия 14-OH кларитромицина при 28%-ном снижении воздействия (AUC) атазанавира. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина нет необходимости в коррекции дозы у пациентов с нормальной функцией почек.

У пациентов с умеренной функцией почек (клиренс креатинина от 30 до 60 мл/мин) доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50%. У пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 75% с использованием подходящей лекарственной формы кларитромицина.

Кларитромицин в дозах более 1000 мг в сутки не должен приниматься одновременно с ингибиторами протеазы.

Блокаторы кальциевых каналов

Необходимо уделять особое внимание совместному приему кларитромицина и блокаторов кальциевых каналов, которые метаболизируются CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем), так как возможно развитие гипотензии. Концентрации кларитромицина, а также блокаторов кальциевых каналов в плазме крови могут увеличиваться по причине взаимодействия. Сообщалось о развитии артериальной гипотензии, брадиаритмии и лактоацидоза при совместном применении кларитромицина и верапамила.

Нифедипин является субстратом для CYP3A4, кларитромицин и другие макролиды известны своим свойством блокировать CYP3A4, поэтому имеет место возможное CYP3A4-опосредованное взаимодействие между нифедипином и кларитромицином. Сообщалось о развитии гипотензии и периферических отеков при совместном приеме кларитромицина и нифедипина.

Боцеprевир (у пациентов с нормальной функцией почек)

Кларитромицин и боцеprевир являются субстратами и ингибиторами CYP3A, совместный прием этих лекарственных средств потенциально может привести к двунаправленным лекарственным взаимодействиям. Коррекции дозы не требуется у пациентов с нормальной функцией почек.

Итраконазол

Кларитромицин и итраконазол являются субстратами и ингибиторами CYP3A, совместный прием этих лекарственных средств потенциально может привести к двунаправленным лекарственным взаимодействиям. Кларитромицин может увеличивать концентрации кларитромицина в плазме крови. Пациенты, которые принимают итраконазол и кларитромицин одновременно, должны находиться под тщательным наблюдением на предмет признаков или симптомов усиленных, или более длительных нежелательных реакций.

Саквинавир

Кларитромицин и саквинавир являются субстратами и ингибиторами CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. Совместный прием кларитромицина (500 мг два раза в сутки) и саквинавира (мягкие желатиновые капсулы, 1200 мг три раза в сутки) двенадцатью здоровыми добровольцами вызывал увеличение AUC и C_{max} саквинавира на 177% и 187%, соответственно, в сравнении с приемом саквинавира в отдельности. Значения AUC и C_{max} кларитромицина были приблизительно на 40% выше, чем при монотерапии кларитромицином. При совместном применении этих двух препаратов в течение ограниченного времени в дозах/формах выпуска, указанных выше, никакой коррекции дозы не требуется. Результаты исследования лекарственных взаимодействий с использованием саквинавира в мягких желатиновых капсулах могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при применении саквинавира в твердых желатиновых капсулах. Результаты исследования лекарственных взаимодействий при монотерапии саквинавиром, могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при терапии саквинавиром/ритонавиром. При приеме саквинавира совместно с ритонавиром следует учитывать потенциальное влияние ритонавира на кларитромицин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Другие виды взаимодействий

Аминогликозиды

Рекомендуется осторожность при совместном применении кларитромицина с другими

ототоксическими препаратами, особенно аминогликозидами (см. раздел «Меры предосторожности»).

Дигоксин

При постмаркетинговом наблюдении сообщалось о повышении концентрации дигоксина в сыворотке крови пациентов, получающих кларитромицин совместно с дигоксином. У некоторых пациентов развились признаки дигиталисной токсичности, 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 немедленного высвобождения и зидовудина у ВИЧ-инфицированных пациентов может вызвать снижение равновесных концентраций зидовудина в сыворотке крови. 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 дидеоксинозина у детей не сообщалось.

Фенитоин и валпроат

Имеется информация о взаимодействии ингибиторов CYP3A, включая кларитромицин, с лекарственными средствами, которые не считаются метаболизируемыми CYP3A (например, фенитоин и валпроат). Рекомендуется определение уровней этих лекарственных средств в сыворотке крови при одновременном назначении их с кларитромицином. Сообщалось о повышении их уровней в сыворотке крови.

Кларитромицин не взаимодействует с пероральными контрацептивами. Пациентам, принимающим оральные контрацептивы, следует иметь ввиду, что если у них возникают диарея, рвота или прорывные кровотечения, существует риск неэффективности контрацепции.

Упаковка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг или 500 мг. По 7 таблеток в ПВХ/ПВДХ-алюминиевый блистер. По 2 блистера в коробку картонную с инструкцией по применению.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Храните препарат в недоступном для ребенка месте так, чтобы ребенок не мог увидеть его.

Срок годности: 3 года.

Не использовать позже срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

Отпускается по рецепту врача.

Фирма-производитель, страна

«Медокеми Лтд.», Кипр, Constantinopel Str., Limassol, P.O. Box 51409, Cyprus,
тел. 8-10-357-25-560-863.

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

ООО «MEDOCHEMIE LIMITED», 22004 г. Минск, пр. Победителей, 19а, комн. 37,
тел. 8-017-226-71-23.