



ИД РБ 6605 - 2013

ИНСТРУКЦИЯ
(информация для пациентов)
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

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

Общая характеристика

Международное непатентованное название
Кларитромицин (Clarithromycin)

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой

Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

Активное вещество:

Кларитромицин 250 мг или 500 мг

Вспомогательные вещества:

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

Описание

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

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

Фармакологическая группа

Противомикробные средства для системного применения. Макролиды.

Код АТХ: J01FA09

Фармакологические свойства

Кларитромицин – полусинтетический антибиотик группы макролидов. Оказывает бактериостатическое действие. Проявляет высокую активность в отношении большого числа аэробных и анаэробных микроорганизмов.

Показания к применению

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

Показания к применению кларитромицина:

- заболевания верхних дыхательных путей (тонзиллиты, фарингиты, трахеиты), придаточных пазух носа (синуситы);
- заболевания нижних дыхательных путей (острый бронхит, обострение хронического бронхита, бактериальная пневмония, атипичная пневмония и др.);
- инфекции кожи и мягких тканей лёгкой и средней степени тяжести (импетиго, рожистое воспаление, фолликулит, фурункулез, инфицированные раны);

- эрадикация *H. pylori* у пациентов с язвами 12-перстной кишки в комбинации с омепразолом или лансопразолом (последние вызывают угнетение секреции соляной кислоты в желудке, активность кларитромицина выше в нейтральной среде, чем в кислой);
- диссеминированные или локализованные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* или *Mycobacterium intracellulare*. Локализованные инфекции, вызванные *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* или *Mycobacterium kansasii*;
- острые и хронические стоматологические инфекции.

Противопоказания

- Пациенты с известной гиперчувствительностью к кларитромицину, другим антибиотикам группы макролидов или к какому-то другому компоненту таблетки;
- беременность и период лактации;
- совместный прием с эрготамином, дигидроэрготамином (возможна эрготоксичность);
- одновременное применение кларитромицина и какого-либо из следующих препаратов: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин (поскольку это может привести к удлинению интервала QT и развитию сердечных аритмий, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и желудочковую тахикардию типа «пируэт» (*torsades de pointes*));
- противопоказано применение кларитромицина у пациентов с удлинением интервала QT, желудочковыми аритмиями, включая тахикардию типа «пируэт» в анамнезе;
- одновременное применение с ингибиторами ГМГ-Ко-А-редуктазы (статины), ловастатином или симвастатином, в связи с высоким риском развития рабдомиолиза; на время лечения кларитромицином препараты группы статинов следует отменить;
- пациентам с гипокалиемией, т. к. высок риск удлинения интервала QT;
- пациентам с тяжелой печёночной недостаточностью.

Способ применения и дозы

Инфекции дыхательных путей, кожи и мягких тканей.

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

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

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

Обычная продолжительность лечения 6-14 дней.

Кларитромицин может применяться в комбинации с другими препаратами в эрадикации *H. pylori* в составе нескольких приведённых ниже схем.

Тройная терапия:

Кларитромицин 500 мг два раза в день в сочетании с амоксициллином 1000 мг 2 раза в день и омепразолом 20 мг в день в течение 7-10 дней.

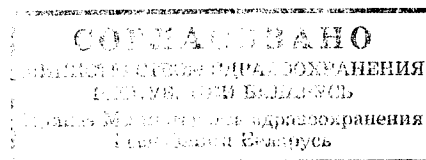
Кларитромицин 500 мг два раза в день в сочетании с амоксициллином 1000 мг 2 раза в день и лансопразолом 30 мг два раза в день в течение 10 дней.

Двойная терапия:

Кларитромицин 500 мг три раза в день в комбинации с омепразолом 40 мг в день в течение 14 дней, затем омепразол 20 мг или 40 мг в день в течение последующих 14 дней.

Кларитромицин 500 мг три раза в день в сочетании с лансопразолом 60 мг в сутки в течение 14 дней. Для заживления язвы может потребоваться дальнейшее подавление секреции соляной кислоты.

Кларитромицин также используется в следующих схемах:



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

Микобактериальные инфекции.

У пациентов с микобактериальной инфекцией рекомендованная начальная доза составляет 500 мг два раза в день. Если в течение 3-4 недель не наблюдалось клинического и бактериологического улучшения, то суточная доза может быть увеличена до 1000 мг два раза в день.

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

Лечение острых и хронических стоматологических инфекций.

Применяется по 250 мг два раза в день в течение 5 дней.

Применение у пожилых пациентов: не отличается от применения у взрослых.

Пациенты с почечной недостаточностью.

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

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

Пациенты с печёночной недостаточностью.

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

Пациентам с тяжёлой печёночной недостаточностью кларитромицин противопоказан.

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

Побочные реакции

Кларитромицин, как правило, хорошо переносится. Наиболее часто у взрослых и детей при приёме кларитромицина встречались такие побочные эффекты, как боли в животе, тошнота, рвота, искажение вкуса. Они были слабовыраженными и являются общеизвестными для группы макролидов. Во время клинических исследований не было выявлено существенных различий в частоте этих побочных реакций между группами пациентов, у которых имелись или отсутствовали микобактериальные инфекции.

Ниже приведены побочные эффекты, как минимум, возможно, связанные с применением кларитромицина. Побочные реакции разбиты по системам органов, которые они затрагивали, и по частоте. По частоте выделены: очень частые ($\geq 1/10$ случаев), частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/100$ случаев), нечастые (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ случаев) побочные реакции, а также с неизвестной частотой встречаемости (побочные реакции из постмаркетинговых наблюдений, а также те,

для определения, частоты которых недостаточно данных). В каждой группе побочные реакции представлены в порядке уменьшения степени тяжести, если таковая определялась.

Инфекции и инвазии: нечасто – кандидоз, вагинальные инфекции; с неизвестной частотой – псевдомембранозный колит, рожистое воспаление, эритразма.

Кровь и лимфатическая система: нечасто – лейкопения, нейтропения, эозинофилия; с неизвестной частотой – агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Иммунные нарушения: нечасто – гиперчувствительность; с неизвестной частотой – анафилактические реакции.

Нарушения пищеварения и обмена веществ: нечасто – анорексия, пониженный аппетит; с неизвестной частотой – гипогликемия.

Психические расстройства: часто – бессонница; нечасто – тревожность; с неизвестной частотой – психотические расстройства, психоз, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, кошмарные сновидения.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – нарушение вкусовой чувствительности, головная боль, искажение вкуса; нечасто – головокружение, тремор; с неизвестной частотой – судороги, потеря вкусовой чувствительности, паросмия, anosmia.

Расстройства слуха и вестибулярного аппарата: нечасто – головокружение, расстройство слуха, звон в ушах; с неизвестной частотой – глухота.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – удлинение интервала QT на электрокардиограмме, сердцебиение; с неизвестной частотой – тахикардия типа «пируэт» (torsades de pointes), желудочковая тахикардия.

Сосудистые нарушения: с неизвестной частотой – геморрагия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея, рвота, диспепсия, тошнота, абдоминальная боль; нечасто – гастрит, стоматит, глоссит, вздутие живота, запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм; с неизвестной частотой – острый панкреатит, изменение цвета языка, изменение цвета зубов.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – изменение печёночных проб; нечасто – холестаза, гепатит, увеличение уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы; с неизвестной частотой – печёночная недостаточность, печёночно-клеточная желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – сыпь, гипергидроз; нечасто – зуд, крапивница; с неизвестной частотой – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, медикаментозная кожная реакция, которая сопровождается эозинофилией и системными проявлениями (DRESS), акне, болезнь Шенлейна-Геноха.

Нарушения со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: с неизвестной частотой – миопатия.

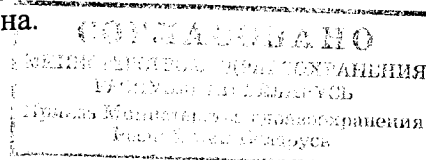
Нарушения со стороны почек и мочевыделительной системы: с неизвестной частотой – почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

Лабораторные исследования: нечасто – повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови; с неизвестной частотой – повышение международного нормализованного соотношения, увеличение протромбинового времени, изменение окраски мочи.

Описание отдельных побочных реакций.

Имеются сообщения о случаях острой печёночной недостаточности с летальным исходом, в основном у пациентов с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями и/или с сопутствующей лекарственной терапией.

Особое внимание следует уделить возможности развития диареи, вызванной *Clostridium difficile*. О развитии диареи легкой степени тяжести до колита с фатальным исходом, вызванного *Clostridium difficile* (CDAD), сообщалось при применении практически всех антибактериальных препаратов, в том числе кларитромицина.



В случае развития тяжёлых острых реакций гиперчувствительности, таких, как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, следует немедленно прекратить приём кларитромицина, назначить соответствующее лечение.

Так же, как и при приёме других макролидов, редко сообщалось о возникновении удлинения интервала QT, вентрикулярной тахикардии, тахикардии типа «пируэт» при приёме кларитромицина.

О развитии псевдомембранозного колита сообщалось при применении практически всех антибиотиков, включая кларитромицин, степень тяжести колита может варьировать от лёгкой до жизнеугрожающей. Поэтому следует предполагать этот диагноз у всех пациентов с диареей после применения антибиотиков.

В сообщениях о рабдомиолизе кларитромицин назначался одновременно со статинами, фибратами, колхицином или аллопуринолом.

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

Имеются редкие сообщения о развитии эпизодов гипогликемии, некоторые из них относятся к пациентам, принимавшим пероральные гипогликемические препараты или получавшим инсулин.

Имеются постмаркетинговые сообщения о лекарственном взаимодействии и возникновении эффектов со стороны центральной нервной системы (в виде сонливости, спутанности сознания) при совместном приёме кларитромицина и триазолама. Рекомендуется наблюдение за пациентом на предмет возрастания фармакологического воздействия на центральную нервную систему.

Существует риск значительного кровотечения и значительного повышения международного нормализованного отношения (МНО) и протромбинового времени при одновременном назначении кларитромицина и варфарина. Следует часто контролировать МНО и протромбиновое время у пациентов, получающих одновременно кларитромицин и пероральные антикоагулянты.

Применение в педиатрии

Клинические испытания в педиатрии проводились с использованием суспензии у детей от 6 месяцев до 12 лет.

Детям в возрасте до 12 лет следует применять препарат в форме суспензии, поскольку применение таблеток кларитромицина у детей данного возраста не изучалось. Также недостаточно данных для составления рекомендаций по режиму использования внутривенной формы кларитромицина у пациентов младше 18 лет.

Частота, степень тяжести и виды побочных реакций при приёме кларитромицина схожи с таковыми у взрослых пациентов.

Применение у других групп пациентов.

Пациенты с нарушением иммунной системы

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

У взрослых больных, которые получали кларитромицин в суточной дозе 1000 мг, наиболее частыми побочными эффектами были тошнота, рвота, нарушение вкуса, боль в животе, диарея, сыпь, вздутие живота, головная боль, запор, нарушение слуха, повышение содержания АЛТ и АСТ. Нечасто возникали диспноэ, бессонница и сухость во рту. Частота возникновения побочных эффектов была сравнима у пациентов, принимавших 1000 и 2000 мг кларитромицина в сутки, и в 3-4 раза выше в группе пациентов, принимавших 4000 мг



кларитромицина в сутки. У пациентов с нарушениями иммунной системы оценка лабораторных показателей была произведена путём анализа значений, находящихся вне существенных аномальных уровней (т.е. экстремально высокого или экстремально низкого предела значений) при проведении соответствующих тестов. На основе данных критериев, у 2-3 % пациентов, ежедневно принимавших Кларитромицин дозировкой 1000 мг или 2000 мг, наблюдалось значительное повышение уровней АЛТ и АСТ и значительное снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови. Более низкий процент пациентов в этих двух дозовых группах имели повышенный уровень азота мочевины в крови. Немного чаще наблюдались изменённые показатели, за исключением лейкоцитов, у пациентов, получавших 4000 мг в день.

Необходимо обратиться к врачу в случае возникновения какой-либо из описанных выше побочных реакций, а также побочной реакции, не упомянутой в данной инструкции.

Передозировка

Существующие сообщения указывают на то, что передозировка кларитромицина может вызвать появление *симптомов* со стороны желудочно-кишечного тракта. У одного пациента с биполярным психозом в анамнезе, который принял 8 граммов кларитромицина, развились изменения умственного состояния, параноидное поведение, гипокалиемия и гипоксемия.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

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

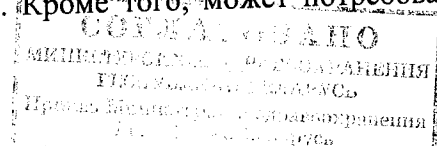
У пациентов, принимающих *тимозид* параллельно с кларитромицином, был обнаружен эффект, сходный с таковым в ситуации с цизапридом.

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

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

Воздействие других препаратов на кларитромицин.

Лекарственные средства, являющиеся *индукторами CYP3A* (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, препараты зверобоя), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтическим уровням кларитромицина в крови, снижению его эффективности. Кроме того, может потребоваться



мониторинг плазменных уровней индуктора СУРЗА, которые могут быть повышены из-за ингибирования СУРЗА кларитромицином (см. также инструкцию по медицинскому применению соответствующего индуктора СУРЗА4). Одновременное применение рифабутина и кларитромицина приводило к повышению уровней рифабутина и снижению уровней кларитромицина в сыворотке крови с одновременным повышением риска появления увеита.

Ниже приведены препараты, влияние которых на метаболизм кларитромицина известно или предполагается, поэтому при необходимости совместного назначения стоит откорректировать дозу антибиотика или выбрать другое лечение.

Эфавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Мощные индукторы ферментов цитохрома Р450, такие как эфавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин могут ускорять метаболизм кларитромицина, уменьшая его концентрацию в плазме крови, но увеличивая концентрацию 14-ОН-кларитромицина – метаболита, который также микробиологически активен. Так как микробиологическая активность кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина разная по отношению к различным бактериям, ожидаемый терапевтический эффект может быть не достигнут при совместном применении кларитромицина и индукторов ферментов цитохрома Р450.

Ритонавир

Совместное применение ритонавира в дозировке 200 мг каждые 8 часов, и кларитромицина 500 мг каждые 12 часов приводило к значительному угнетению метаболизма кларитромицина. Стах (максимальная концентрация) кларитромицина повышалась на 31 %, C_{min} (минимальная концентрация) - на 182 % и AUC - на 77 %. Отмечалось полное угнетение образования 14-ОН-кларитромицина. Из-за большого терапевтического окна уменьшение дозы кларитромицина у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. Однако, у пациентов с почечной недостаточностью при совместном приеме с ритонавиром необходима коррекция дозы: при клиренсе креатинина 30 - 60 мл/мин дозу кларитромицина необходимо снизить на 50 %, при клиренсе креатинина < 30 мл/мин - на 75 %. Дозы кларитромицина, превышающие 1 г/день, не следует применять вместе с ритонавиром.

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

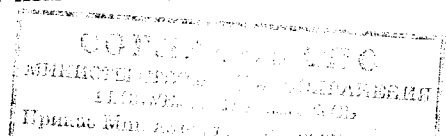
Флуконазол

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

Влияние кларитромицина на другие лекарственные средства

Взаимодействия с участием фермента СУРЗА

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



тщательный мониторинг сыровоточных концентраций лекарственного средства, метаболизирующегося CYP3A, у пациентов, которые одновременно применяют кларитромицин.

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

Антиаритмические средства

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

Омепразол

Применение кларитромицина (500 мг каждые 8 часов) в комбинации с омепразолом (40 мг в сутки) у взрослых здоровых добровольцев приводило к повышению равновесных концентраций омепразола в плазме (максимальная концентрация, AUC₀₋₂₄, период полувыведения повысились на 30%, 89%, и 34%, соответственно). При применении только омепразола среднее значение pH желудочного сока при измерении в течение 24 ч составило 5,2, при совместном применении омепразола с кларитромицином - 5,7.

Силденафил, варденафил, тадалафил.

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

Теофиллин, карбамазепин

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

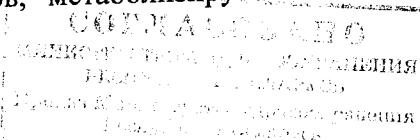
Толтеродин

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

Триазолбензодиазепины (такие, как алпразолам, мидазолам, триазолам)

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

Следует избегать совместного приема мидазолама и кларитромицина перорально. При внутривенном применении мидазолама с кларитромицином следует проводить тщательный мониторинг пациента для своевременной коррекции дозы. Такие же меры предосторожности следует соблюдать относительно других бензодиазепинов, метаболизируемых CYP3A,



включая триазолам и алпразолам. Для бензодиазепинов, элиминация которых не зависит от СУРЗА (темазепам, нитразепам, лоразепам), развитие клинически значимого взаимодействия с кларитромицином маловероятно.

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

Другие лекарственные взаимодействия.

Колхицин

Колхицин – субстрат как для СУРЗА, так и для эффлюксного переносчика, Р-гликопротеина (Р-ГП). Известна способность кларитромицина и других макролидов ингибировать СУРЗА и Р-ГП. При совместном назначении кларитромицина и колхицина подавление Р-ГП и /или СУРЗА кларитромицином может приводить к повышению уровня колхицина. Поэтому необходимо наблюдать за состоянием пациента на предмет выявления клинических симптомов токсичности колхицина.

Дигоксин

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

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

Зидовудин

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

Фенитоин и вальпроат

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

Двунаправленные лекарственные взаимодействия

Атазанавир

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

клиренсе креатинина у пациента менее 30 мл/мин рекомендовано уменьшение дозы кларитромицина на 75 % и использование адекватной лекарственной формы. Назначение дозы кларитромицина свыше 1000 мг в сутки совместно с ингибиторами протеаз не рекомендуется.

Итраконазол

Кларитромицин и итраконазол являются субстратами и ингибиторами CYP3A. Кларитромицин может увеличить уровень итраконазола в плазме, в то время как итраконазол может увеличить уровень кларитромицина. Пациентов, одновременно принимающих итраконазол и кларитромицин, следует тщательно обследовать на наличие симптомов усиления или увеличения длительности фармакологических эффектов этих препаратов.

Саквинавир

Кларитромицин и саквинавир являются субстратами и ингибиторами CYP3A, очевидно лекарственное двунаправленное взаимодействие.

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

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

Оральные контрацептивы

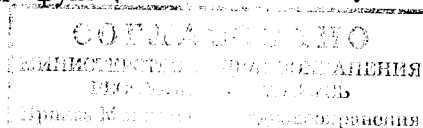
Показано отсутствие взаимодействия кларитромицина и оральных контрацептивов

Меры предосторожности

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

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

Кларитромицин в основном выводится печенью. Поэтому, необходимо соблюдать осторожность при приеме данного антибиотика пациентами с *печеночной недостаточностью*. Также следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек. Поступали



сообщения о случаях острой печёночной недостаточности с летальным исходом, в основном у пациентов с какими-либо болезнями печени или принимавших другие медикаменты, токсичные для печени. Поэтому, назначая пациенту кларитромицин, следует предупредить его о необходимости прекратить приём этого препарата и срочно обратиться к врачу в случае возникновения у него таких признаков, как анорексия (отказ от еды, плохой аппетит), желтуха, потемнение мочи, зуд кожи, боли в животе.

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

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

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

Имеются постмаркетинговые сообщения о развитии *колхициновой токсичности* при совместном приёме кларитромицина и колхицина, особенно у пожилых пациентов; некоторые из этих сообщений относились к пациентам с почечной недостаточностью. Описаны случаи смерти среди таких пациентов. В связи с этим в случае необходимости проводить лечение и колхицином, и кларитромицином одновременно, следует тщательно контролировать состояние пациентов.

С осторожностью следует применять одновременно кларитромицин и триазолбензодиазепины, такие как триазолам, мидазолам.

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

В связи с *риском удлинения интервала QT* кларитромицин следует с осторожностью назначать пациентам с ишемической болезнью сердца, тяжёлой сердечной недостаточностью, брадикардией, гипомagneмией, а также тем, кто принимает другие препараты, удлиняющие интервал QT. Противопоказано назначение кларитромицина пациентам с врождённым или приобретённым, документально зафиксированным, удлинённым интервалом QT, имеющим желудочковые тахикардии в анамнезе.

Пневмония.

В связи с возможностью существования резистентности (устойчивости) *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам группы макролидов, следует проводить тест на чувствительность микрофлоры перед тем, как назначать кларитромицин в случае вне госпитальной пневмонии. При госпитальных пневмониях кларитромицин назначают в комбинации с другими антибиотиками.

Инфекции кожи, мягких тканей лёгкой и средней степени тяжести.

Данные инфекции вызываются в основном *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, каждый из которых может быть устойчивыми к макролидам, поэтому также необходим тест на определение чувствительности к антибиотикам. В случаях, когда невозможно применить бета-лактамы антибиотиков (например, аллергия), в качестве

препаратов первого выбора могут применяться другие антибиотики, например, клиндамицин. В настоящее время макролиды играют роль только в лечении некоторых инфекций кожи и мягких тканей, например, вызванных *Corynebacterium minutissimum* (эритразма), юношеских угрей (*acne vulgaris*), рожистого воспаления; и в ситуациях, когда нельзя применять лечение пенициллинами (например, из-за аллергии).

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

Кларитромицин нужно применять с осторожностью при одновременном назначении с *индукторами фермента цитохрома СYP3A4*.

Применение с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы

Совместное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано. Как и другие макролиды, кларитромицин приводил к повышению концентрации ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Редко сообщалось о развитии рабдомиолиза у пациентов при совместном применении этих лекарственных средств. Необходимо наблюдение за пациентами на предмет наличия признаков и симптомов миопатии. Редко сообщалось о развитии рабдомиолиза у пациентов при совместном применении кларитромицина с аторвастатином или розувастатином. В случае одновременного применения с кларитромицином, дозу аторвастатина или розувастатина необходимо максимально снизить. Должно быть принято соответствующее решение относительно корректировки дозы статина, или применения статина, который не зависит от метаболизма СYP3A (например, флувастатин или правастатин).

Применение с пероральными гипогликемическими средствами/инсулином.

Совместное применение кларитромицина с пероральным гипогликемическим средством и/или инсулином может вызвать выраженную гипогликемию. При применении совместно с гипогликемическими средствами, например, натеглинидом, пиоглитазоном, репаглинидом и розиглитазоном, кларитромицин может ингибировать фермент СYP3A, что, в свою очередь, может привести к развитию гипогликемии. В таких ситуациях рекомендуется тщательно контролировать уровень глюкозы крови.

Применение с пероральными антикоагулянтами.

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

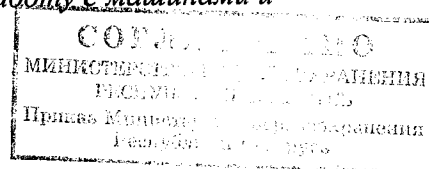
Применение любой антимикробной терапии, в т.ч. кларитромицина, для лечения инфекции *H. pylori*, может привести к развитию организмов, резистентных (устойчивых) к лекарственному средству. Длительное применение кларитромицина, как и других антибиотиков, способствует колонизации устойчивыми микробами и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

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

Беременность и лактация.

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

Влияние на способность вождения автотранспорта и работу с машинами и механизмами.



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

Срок годности:

4 года. Не использовать лекарственное средство с истекшим сроком годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C. Беречь от детей.

Форма выпуска (упаковка)

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

Один (№10*1) или два (№10*2) блистера по десять таблеток; один (№7*1) или два (№7*2) блистера по семь таблеток вместе с листком-вкладышем помещаются во *вторичную упаковку* – картонную пачку.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Производитель

«Синмедик Лабораториз»
Фаридабад-121 003, Индия

