



ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)
по медицинскому применению лекарственного средства
Кларитромицин

Торговое название: Кларитромицин.

Международное непатентованное название: Clarithromycin.

Форма выпуска: таблетки покрытые оболочкой 250 мг.

Описание: таблетки покрытые оболочкой голубого цвета, круглые, с двояковыпуклой поверхностью.

Состав: одна таблетка содержит: *действующего вещества:* кларитромицина – 250 мг; *вспомогательные вещества:* кроскармеллоза натрия, повидон, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, стеариновая кислота, тальк, целлюлоза микрокристаллическая, опадрай II (в т. ч. спирт поливиниловый, частично гидролизированный; тальк; макрогол 3350 (полиэтиленгликоль 3350); титана диоксид Е 171; алюминиевый лак на основе индигокармина Е 132; алюминиевый лак на основе желтого хинолинового Е 104).

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

Код АТХ: J01FA09.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ингибирует синтез белка в микробной клетке, в больших концентрациях оказывает бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, в том числе *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолитические стрептококки группы А), *Streptococcus pneumoniae*, *Strepto-*

coccus agalactiae и *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *H. pylori* (активность кларитромицина выше в нейтральной, чем в кислой среде), *Campilobacter jejuni*.

К кларитромицину также чувствительны: *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia trachomatis* и *Ureaplasma urealyticum*; грамположительные микроорганизмы (*Streptococcus* группы С, F, G, стрептококки α-гемолитические группы *viridans*, *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные), *Listeria monocytogenes*); грамотрицательные микроорганизмы (*Haemophilus parainfluenzae*, *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*); некоторые анаэробы (*Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium acnes*, *Clostridium perfringens* и *Bacteroides fragilis*, *Prevotella melaninogenica*) и микобактерии (*Mycobacterium avium*, *Mycobacterium leprae*), за исключением *Mycobacterium tuberculosis*.

Фармакокинетика

Абсорбция – быстрая. Пища замедляет всасывание, существенно не влияя на биодоступность. Связь с белками плазмы – не более 90 %. Образует концентрационное депо в желчном пузыре с последующим постепенным высвобождением. Время достижения максимальной концентрации при пероральном приёме 250 мг – 1-3 ч. После приёма внутрь 20 % от принятой дозы метаболизируется при участии цитохрома Р450 с образованием основного метаболита – 14-гидроксикларитромицина, обладающего выраженной противомикробной активностью в отношении *Haemophilus influenzae*. При регулярном приёме по 50 мг/сут равновесные концентрации неизменённого препарата и его основного метаболита – 1 мкг/мл и 0,6 мкг/мл, соответственно; период полувыведения – 3-4 ч и 5-6 ч, соответственно. При увеличении дозы до 500 мг/сут равновесная концентрация неизменённого препарата и его метаболита в плазме составляют 2,7-2,9 мкг/мл и 0,83-0,88 мкг/мл, соответственно; а период полувыведения – 4,8-5 ч и 6,9-8,7 ч. В терапевтических концентрациях накапливается в лёгких, коже и мягких тканях (концентрация в 10 раз превышает уровень в сыворотке крови). Вы-

деляется почками и с каловыми массами (20-30 %
остальное – в виде метаболитов).

Печеночная недостаточность

Равновесные концентрации кларитромицина у пациентов с нарушенной функцией печени (градации В и С по Чайлд-Пью) при приеме в дозе 250 мг 2 раза в день не отличались от таковых у пациентов с нормальной функцией печени; однако, концентрации 14-ОН-кларитромицина были ниже у лиц с нарушениями функции печени ($0,36 \pm 0,23$ мкг/мл). Снижение образования 14 - ОН кларитромицина было, по меньшей мере, частично компенсировано увеличением общего (до $42,78 \pm 35,58$ л/ч) и почечного (до $10,2 \pm 4,14$ л/ч) клиренса кларитромицина у пациентов с нарушенной функцией печени по сравнению со здоровыми людьми. У данной категории пациентов также происходит увеличение периода полуэлиминации $t_{1/2\beta}$ до 5,0 ч и объема распределения до 305 ± 211 л за счет снижения протеин-связанной фракции кларитромицина.

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушенной функцией почек фармакокинетика кларитромицина изменяется. При этом наблюдается прогрессивное повышение максимальной концентрации препарата в крови при приеме по 500 мг 2 раза в день до $3,76 \pm 1,77$ мкг/мл при умеренной и до $8,27 \pm 3,13$ мкг/мл при тяжелой почечной недостаточности для самого кларитромицина и до $2,01 \pm 1,10$ мкг/мл и $6,43 \pm 3,85$ мкг/мл для его метаболита соответственно. Одновременно наблюдается замедление элиминации кларитромицина с удлинением периода полуэлиминации $t_{1/2\beta}$ до 11,5 ч и 21,6 ч для кларитромицина при умеренной и тяжелой почечной недостаточности и до 30,5 ч, и 46,9 ч для его метаболита соответственно. Это следует учитывать при коррекции режима дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Детский возраст

Фармакокинетика кларитромицина у детей в возрасте 12-18 лет и у взрослых лиц не отличается (см. также раздел «Способ применения и до-

3ы1»).

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста отмечается повышение максимальной концентрации препарата и его метаболита в крови до $3,28 \pm 0,80$ мкг/мл и $3,28 \pm 0,80$ мкг/мл соответственно, а также системной биодоступности, оцененной по показателю AUC_{12} (до $30,76 \pm 8,50$ мкг $\times$ ч/мл и $30,76 \pm 8,50$ мкг $\times$ ч/мл соответственно), что связывают с возрастным уменьшением общего (до $18 \pm 5,82$ л/ч) и почечного (до $5,04 \pm 1,86$ и $4,62 \pm 1,62$ л/ч соответственно) клиренса кларитромицина и его метаболита и удлинением $t_{1/2\beta}$ метаболита до 14,0 ч. Однако, эти изменения фармакокинетики кларитромицина не требуют коррекции его режима дозирования у данной группы пациентов (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Показания к применению

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными микроорганизмами, включая:

- инфекции нижнего отдела дыхательных путей легкой и средней степени тяжести (бронхиты, негоспитальная пневмония);
- инфекции верхнего отдела дыхательных путей легкой и средней степени тяжести (острые стрептококковые тонзиллиты/фарингиты, как альтернатива при невозможности применения лекарственных средств первой линии, ларингиты);
- острый максиллярный синусит легкой и средней степени тяжести, вызванный *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* или *Streptococcus pneumoniae*;
- инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести (стрептодермии и стафилодермии, включая фолликулит, фурункулез, импетиго, рожистое воспаление);
- распространенные инфекции легкой и средней степени тяжести, вызванные *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium intracellulare* у пациентов с прогрессирующей (поздней) стадией ВИЧ инфекции;

- в схемах комбинированной терапии для эрадикации *H. pylori* при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Противопоказания

- повышенная чувствительность к антибиотикам из группы макролидов, а также к вспомогательным веществам, входящим в состав лекарственного средства;
- тяжелая печеночная недостаточность, сочетающаяся с почечной недостаточностью;
- холестатическая желтуха или нарушения функции печени, связанные с кларитромицином, в анамнезе;
- сопутствующее применение кларитромицина и алкалоидов спорыньи (например, эрготамин или дигидроэрготамин), поскольку это может привести к токсичности препаратов, производных спорыньи;
- одновременное применение кларитромицина и любого из следующих препаратов: астемизола, цизаприда, домперидона, пимозида и терфенадина, так как это может привести к удлинению интервала QT и сердечным аритмиям, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и *torsades de pointes* (см. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременный прием кларитромицина и мидазолама перорально (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременный прием кларитромицина с тикагрелором, ранолазином или кветиапином;
- как и другие сильные ингибиторы CYP3A4, кларитромицин не следует применять пациентам, принимающим колхицин (см. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременный прием с ингибиторами ГМК-КоА-редуктазы (статинами), которые интенсивно метаболизируются CYP3A4 (ловастатин или симvastатин), из-за повышенного риска миопатии, включая рабдомиолиз;

- больным с пролонгированным интервалом QT или желудочковой аритмией, включая пируэтную желудочковую тахикардию в анамнезе,

- детский возраст до 12 лет (для данной формы выпуска).

Кларитромицин не следует назначать пациентам с электролитными нарушениями (гипокалиемией или гипомагниемией) вследствие риска удлинения интервала QT.

Противопоказан одновременный прием кларитромицина и ломитапида.

Способ применения и дозы

Внутрь натошак или во время приема пищи, взрослым и детям старше 12 лет – по 250-500 мг 2 раза в сутки. Длительность лечения – 6-14 дней.

Применение у лиц пожилого возраста. Не требуется специальной коррекции режимов дозирования у пациентов пожилого возраста.

Особенности применения по отдельным показаниям

Обострение хронического бронхита, вызванное *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pneumoniae*: 250 мг 2 раза в день 7-14 дней.

Обострение хронического бронхита, вызванное *Haemophilus influenza* 500 мг 2 раза в день 7-14 дней.

Обострение хронического бронхита, вызванное *Haemophilus parainfluenzae*: 500 мг 2 раза в день 7 дней.

Острый гайморит: 500 мг 2 раза в день 14 дней.

Диссеминированная инфекция, вызванная *Mycobacterium avium*: 500 мг 2 раза в день. Терапия должна продолжаться, если наблюдается клинический ответ. Лечение может быть прекращено, когда считается, что пациент имеет низкий риск распространения инфекции.

При эрадикации *H. pylori* в составе комбинированной терапии по 500 мг 2 раза в день во время еды в течение 10-14 дней.

Применение у лиц с нарушениями функции печени или почек. Кларитромицин выводится главным образом через печень и почки. Лекарственное средство можно применять без корректировки дозы у пациентов с нарушениями функции печени и нормальной функцией почек. У пациентов с по-

чечной недостаточностью (клиренс креатинина – менее 30 мл/мин) или концентрация сывороточного креатинина более 3,3 мг/100 мл) – 250 мг/сут (однократно), при тяжелых инфекциях – по 250 мг 2 раза в сутки. Максимальная длительность лечения у пациентов этой группы – 14 дней.

При одновременном применении кларитромицина и препаратов атазанавира или ритонавира при клиренсе креатинина 30-60 мл/мин дозу кларитромицина следует уменьшить на 50 %, при клиренсе креатинина <30 мл/мин дозу кларитромицина следует уменьшить на 75 %. Не следует применять дозы более 1 г/сутки (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Поскольку концентрация 14-ОН кларитромицина значительно снижается, когда кларитромицин применяется одновременно с атазанавиром или ритонавиром, следует рассмотреть проведение альтернативной антибактериальной терапии для показаний, отличных от инфекций, вызываемых *Mycobacterium avium*.

Побочные действия

Наиболее частыми и характерными нежелательными эффектами при лечении кларитромицином, проявляющимися у взрослых и детей, являются боли в животе, диарея, тошнота и рвота, извращение вкуса. Данные реакции являются умеренными по тяжести и соответствуют общему профилю безопасности данной группы антибиотиков. Частота нежелательных реакций у лиц с микобактериальной инфекцией и без таковой при лечении кларитромицином одинакова.

Описанные ниже нежелательные реакции распределены по частоте их возникновения, исходя из следующих градаций: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), редко ($\geq 1/1000 - < 1/100$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии: редко – целлюлит, кандидозные инфекции, гастроэнтерит, вагинальные инфекции; частота неизвестна – псевдомембранозный колит, эризипелоид.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко – тромбоцитемия (склонность к тромбозу), лейкопения, нейтропения, эозинофилия; частота неизвестна – агранулоцитоз, тромбоцитопения (склонность к кровоточивости, кровоизлияниям).

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – анафилактикоидная реакция, гиперчувствительность; частота неизвестна – анафилактические реакции, ангионевротический отек.

Нарушения со стороны метаболизма и питания: редко – анорексия, снижение аппетита.

Психические нарушения: часто – бессонница; редко – тревога, нервозность, беспокойство; частота неизвестна – психотические нарушения, расстройства сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, аномалии мышления.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – дисгевзия (извращение вкуса), головная боль; редко – потеря сознания, дискинезия, сомноленция (при совместном применении с триазоламом), тремор; частота неизвестна – судороги, агевзия, паросмия, аносмия, парестезия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: редко – головокружение, нарушения слуха, шум в ушах; частота неизвестна – потеря слуха.

Нарушения со стороны сердца: часто – вазодилатация; редко – остановка сердца, мерцание предсердий, удлинение интервала QT на ЭКГ, экстрасистолы, сердцебиение; частота неизвестна – аритмии по типу пируэт, желудочковая тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов: кровотечения.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – носовое кровотечение.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – диарея, тошнота, рвота, диспепсия, абдоминальные боли; редко – эзофагит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастралгия, гастрит, прокталгия, стоматит, глоссит, вздутие живота, запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм; частота неизвестна

– изменение окраски слизистой языка, панкреатит, изменение цвета зубов пациентов с укороченным временем транзита кишечного содержимого (илеостома, колостома) возможно обнаружение в фекалиях остатков таблеток кларитромицина.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение активности функциональных печеночных проб; редко – холестаз, холестатический гепатит, увеличение аланинаминотрансферазы, увеличение аспартатаминотрансферазы, увеличение гамма-глутамилтрансферазы; частота неизвестна – печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярная желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: часто – сыпь, гипергидроз; редко – буллезный дерматит, зуд, крапивница, макулопапулезная сыпь; частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), акне, острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: редко – мышечные спазмы, ригидность, миалгия; частота неизвестна – рабдомиолиз (при совместном применении со статинами, фибратами, колхицином и аллопуринолом), миопатия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко – повышение уровня креатинина и мочевины; частота неизвестна – почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

Общие нарушения и реакции в месте введения: редко – слабость, повышение температуры тела, боли в груди, озноб, разбитость, утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные: редко – изменения соотношения альбумин/глобулин, повышение уровня щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы в крови; частота неизвестна – повышение уровня международного нормализованного отношения (МНО), удлинение протромбинового времени, аномальный цвет мочи.

Нежелательные эффекты у иммунокомпрометированных пациентов.

Многие пациенты данной группы получают высокие дозы кларитромицина, при этом возникающие нежелательные эффекты часто трудно отличить от признаков прогрессирования ВИЧ-инфекции. У пациентов, которые получают 1000-2000 мг кларитромицина в день наиболее частыми нежелательными эффектами являются тошнота, рвота, извращение вкуса, боли в животе, диарея, высыпания, метеоризм, запор, головная боль и расстройства слуха, а также повышение уровня аспарагиновой и аланиновой трансаминазы (у 2 - 3 % пациентов). Однако, у таких пациентов реже возникают одышка, бессонница и сухость во рту. У пациентов, которые получали кларитромицин в дозе 4000 мг в сутки, частота таких реакций была в 3-4 раза выше. Достаточно редко у пациентов с ВИЧ-инфекцией наблюдается нейтропения и тромбоцитопения, повышение уровня мочевины в сыворотке крови в сравнении с обычными пациентами.

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуется направлять информацию о любых подозреваемых нежелательных реакциях и неэффективности лекарственного средства по адресу: Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», пер. Товарищеский, 2а, 220037, Республика Беларусь, e-mail: rcpl@rceth.by.

Меры предосторожности

Гиперчувствительность. 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.

томами (*DRESS*-синдром), необходимо немедленно прекратить прием кларитромицина и срочно начать соответствующее лечение.

Нарушение функции печени и почек. Следует проявлять осторожность при назначении кларитромицина пациентам с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью.

Кларитромицин главным образом выводится из организма печенью. Поэтому следует проявлять осторожность при назначении этого антибиотика пациентам с нарушенной функцией печени. Сообщалось о случаях фатальной печеночной недостаточности. Следует учитывать, что некоторые пациенты могут иметь ранее существующую болезнь печени или могут принимать другие гепатотоксические лекарственные средства, что повышает гепатотоксичность кларитромицина. Пациентам следует рекомендовать прекратить лечение и обратиться к врачу при появлении признаков и симптомов развития заболевания печени, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд или болезненность при пальпации живота.

Антибиотик-ассоциированная диарея. Сообщалось о псевдомембранозном колите, а также о диарее, ассоциированной с *Clostridium difficile* при приеме любых антибактериальных средств, включая макролиды, течение которых может варьировать по тяжести от легкого до угрожающего жизни.

Лечение антибактериальными средствами изменяет нормальную флору толстой кишки, что может привести к чрезмерному росту *C. difficile*. Диагноз диареи, связанной с *C. difficile*, следует предполагать у всех пациентов, которые страдают диареей после применения антибиотиков. Необходим тщательный анализ анамнеза, поскольку диарея, ассоциированная с *C. difficile*, может возникать в течение двух месяцев после применения антибактериальных средств. Таким образом, прекращение лечения кларитромицином должно рассматриваться независимо от показаний.

Для постановки диагноза необходимо провести микробный анализ и начать соответствующее лечение. Следует избегать применения лекар-

ственных средств, ингибирующих перистальтику кишечника.

Меры предосторожности при приеме с другими лекарственными средствами. Имеются сообщения о повышении токсичности колхицина при одновременном использовании с кларитромицином, особенно у пожилых людей, у пациентов с почечной недостаточностью. Некоторые случаи закончились летально. Одновременное применение кларитромицина и колхицина противопоказано.

Следует с осторожностью принимать кларитромицин одновременно с триазолбензодиазепинами, такими как триазолам и мидазолам.

Следует с осторожностью применять кларитромицин одновременно с другими ототоксическими лекарственными средствами, особенно с аминогликозидами. Следует проводить контроль вестибулярной и слуховой функции во время и после лечения.

Следует соблюдать осторожность при совместном применении кларитромицина с пероральными антикоагулянтами прямого действия такими как дабигатран, ривароксабан и апиксабан, особенно у пациентов с высоким риском кровотечения.

Совместное применение кларитромицина и ломитапида противопоказано в связи с возможным значительным повышением уровня трансаминаз.

Сердечно-сосудистые нежелательные реакции. У пациентов, получавших макролиды, включая кларитромицин, наблюдалось удлинение интервала QT, отражающее влияние на реполяризацию сердца, создающее риск развития сердечной аритмии и *torsades de pointes* (см. раздел «Побочные действия»). Из-за повышенного риска удлинения интервала QT и желудочковых аритмий (включая *torsades de pointes*), использование кларитромицина противопоказано пациентам, принимающим астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид и терфенадин; у пациентов, у которых есть электролитные нарушения, такие как гипомагниемия и гипокалиемия; а также пациентам с удлинением интервала QT или желудочковой сердечной аритмией в анамнезе (см. раздел «Противопоказания»). Кроме того, кларитромицин

следует с осторожностью применять в следующих случаях:

- пациентам с ишемической болезнью сердца, тяжелой сердечной недостаточностью, нарушениями проводимости или клинически значимой брадикардией;
- пациентам, одновременно принимающим другие лекарственные препараты, связанные с удлинением интервала QT, кроме тех, которые противопоказаны.

Эпидемиологические исследования по оценке риска сердечно-сосудистых неблагоприятных исходов показали вариабельные результаты. В некоторых наблюдательных исследованиях выявлен риск развития аритмии, инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности, связанный с применением макролидов, включая кларитромицин. При использовании кларитромицина необходимо принимать во внимание полученную информацию.

Пневмония. В связи с появлением резистентности *Streptococcus pneumoniae* к макролидам необходимо проводить анализ чувствительности к кларитромицину при внебольничной пневмонии. При госпитальной пневмонии кларитромицин следует использовать в сочетании с дополнительными антибиотиками.

Инфекции кожи и мягких тканей легкой или средней степени тяжести. Инфекции, вызываемые *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, могут быть устойчивыми к макролидам. Поэтому следует проводить анализ чувствительности к кларитромицину при выборе лечения. В случаях, когда β -лактамы не могут быть использованы (например, аллергия), кларитромицин может служить лекарственным средством первого выбора. В настоящее время считают, что макролиды могут применяться только для лечения некоторых инфекций кожи и мягких тканей (вызванных *Corynebacterium minutissimum*), *acne vulgaris* и розового воспаления, а также в ситуациях, когда лечение пенициллином не может быть использо-

вано.

Кларитромицин следует использовать с осторожностью при одновременном применении с лекарственными средствами, которые индуцируют фермент цитохром CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы (статины): одновременное применение кларитромицина и ловастатина или симвастатина противопоказано. Следует проявлять осторожность при назначении кларитромицина с другими статинами. У пациентов, принимающих кларитромицин и статины был зарегистрирован рабдомиолиз. Необходимо контролировать состояние пациентов с целью выявления симптомов миопатии. В ситуациях, когда невозможно избежать применения кларитромицина со статинами, рекомендуется назначать наименьшую эффективную дозу статина. Можно применять статины, метаболизм которых не зависит от CYP3A (например, флувастин).

Пероральные гипогликемические средства и инсулин: применение кларитромицина и пероральных гипогликемических средств (производных сульфонилмочевины) и/или инсулина может приводить к значительной гипогликемии. Рекомендуется тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пероральные антикоагулянты (например, варфарин, дабигатран). 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.

Следует соблюдать осторожность при совместном применении кларитромицина с пероральными антикоагулянтами прямого действия такими как дабигатран, ривароксабан и апиксабан, особенно у пациентов с высоким

риском кровотечения (см. раздел «*Взаимодействие с другими лекарственными средствами*»).

При длительном или повторном применении лекарственного средства возможно развитие суперинфекции (рост нечувствительных микроорганизмов). Возможно развитие перекрестной устойчивости между кларитромицином и другими макролидами, а также линкомицином и клиндамицином.

Вспомогательные вещества. Лекарственное средство содержит менее 1 ммоль натрия (менее 23 мг) в одной таблетке, то есть практически не содержит натрия.

Лекарственное средство содержит красители индигокармин и хинолиновый желтый, которые могут вызывать аллергические реакции.

Применение во время беременности и в период лактации. Безопасность применения кларитромицина в период беременности и кормления грудью не установлена. На основании результатов исследований на животных и опыта применения у человека, возможность неблагоприятного воздействия на эмбриофетальное развитие не может быть исключена. В некоторых обсервационных исследованиях воздействия кларитромицина у женщин в первом и втором триместре беременности сообщалось о повышенном риске выкидыша по сравнению с лечением без применения кларитромицина или применением других антибиотиков в течение того же периода. В эпидемиологических исследованиях риска значимых врожденных пороков развития при взаимодействии макролидов, включая кларитромицин, в период беременности получены противоречивые данные. Поэтому при беременности не следует применять препарат без тщательной оценки соотношения польза-риск.

Кларитромицин выделяется с грудным молоком в небольших количествах. Предположительно младенец, находящийся исключительно на грудном вскармливании, может получить около 1,7 % от дозы кларитромицина, полученной матерью в расчете на массу тела.

Влияние на способность управлять автомобилем и работать с меха-

низмами. Нет данных о влиянии кларитромицина на способность управлять автомобилем или работу с механизмами. Однако, следует учитывать потенциально возможное развитие головокружения, спутанности сознания и дезориентации при первоначальном применении лекарственного средства, что может повлиять на способность управлять автомобилем или работать с механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Использование следующих лекарственных средств строго противопоказано из-за потенциально опасного взаимодействия:

Астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, домперидон. Сообщалось о повышении уровня цизаприда у пациентов, принимающих одновременно кларитромицин. Это может привести к удлинению интервала QT и сердечной аритмии, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и пируэтную желудочковую тахикардию. Аналогичные эффекты наблюдались у пациентов, одновременно принимавших кларитромицин и пимозид.

Макролиды изменяют метаболизм терфенадина, что приводит к повышению его уровня и уровня метаболита терфенадина в 2-3 раза и вызывает сердечные аритмии, такие как удлинение QT, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков и пируэтная желудочковая тахикардия. Аналогичные эффекты наблюдались при одновременном введении астемизола с макролидами.

Эрготамин/дигидроэрготамин. Одновременное введение кларитромицина с эрготамином или дигидроэрготамином приводит к острому отравлению спорыньей (эрготизму), характеризующемуся вазоспазмом, и ишемией конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему. Одновременное применение кларитромицина и данных лекарственных средств противопоказано.

Ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы (статины). Одновременное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано.

но, поскольку данные статины интенсивно метаболизируются СYP3A4, и одновременное лечение кларитромицином повышает их концентрацию в плазме, что увеличивает риск миопатии, включая рабдомиолиз. Имеются сообщения о рабдомиолизе у пациентов, принимавших кларитромицин одновременно с этими статинами. Если лечения кларитромицином невозможно избежать, то на период лечения необходимо прекратить применение ловастатина или симвастатина.

Следует проявлять осторожность при назначении кларитромицина с иными статинами. В случаях, когда нельзя избежать использования кларитромицина со статинами, рекомендуется назначать наименьшую эффективную дозу статина. Можно рассмотреть возможность применения статина, метаболизм которого не зависит от СYP3A (например, флувастатина). Пациентов следует проинструктировать о признаках и симптомах развития 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 перорально и кларитромицина в таблетках (500 мг два раза в сутки) AUC мидазолама увеличился в 7 раз. Одновременное назначение мидазолама для перорального применения и кларитромицина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Кветиапин. Значительное увеличение концентрации кветиапина с риском передозировки. Кветиапин является субстратом для СYP3A4, который ингибируется кларитромицином. Совместное применение с кларитромицином может привести к увеличению воздействия кветиапина и возможной токсичности, связанной с кветиапином. Были зарегистрированы сообщения о сонливости, ортостатической гипотензии, изменении сознания, нейролептическом злокачественном синдроме и удлинении QT во время сопутствующего применения.

Колхицин. Колхицин является субстратом как для CYP3A4, так и для P-гликопротеина (P-gp). Кларитромицин и другие макролиды, ингибируют CYP3A и P-gp. При одновременном применении кларитромицина и колхицина, ингибирование P-gp и/или CYP3A может привести к резкому повышению концентрации и эффектов колхицина.

Ломитапид (гиполипидемическое средство, блокатор белка микросомального трансфера триглицеридов). Совместное применение кларитромицина и ломитапида противопоказано в связи с возможным значительным увеличением уровня трансаминаз (см. раздел «Противопоказания»).

Влияние других лекарственных средств на кларитромицин

Лекарственные средства, которые являются индукторами CYP3A (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой) могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это приводит к снижению концентрации кларитромицина и снижению эффективности. Кроме того, может потребоваться контроль уровня лекарства-индуктора CYP3A в плазме, который может повышаться вследствие ингибирования CYP3A кларитромицином (см. соответствующую информацию в инструкции по медицинскому применению данных лекарственных средств). Одновременное введение рифабутина и кларитромицина приводит к увеличению уровня рифабутин и снижению уровня кларитромицина в сыворотке вместе с повышенным риском развития увеита.

Следующие лекарственные средства влияют на концентрации кларитромицина в крови и могут потребовать корректировки дозы кларитромицина или рассмотрения альтернативной терапии.

Эфавиренз, неvirатин, рифампицин, рифабутин и рифапентин. Являются сильными индукторами системы цитохрома P450, могут ускорять метаболизм кларитромицина и, таким образом, снижать уровни кларитромицина в плазме, увеличивая при этом уровень метаболита (14-ОН-кларитромицин), который также является фармакологически активным. Поскольку антимикробная активность кларитромицина и 14-ОН-

кларитромицина различна для разных бактерий, то терапевтический эффект может быть изменен при одновременном введении кларитромицина и ферментных индукторов.

Этравирин. Снижает концентрацию кларитромицина, однако, концентрация активного метаболита 14-ОН-кларитромицина повышается. Поскольку 14-ОН-кларитромицин обладает слабой активностью в отношении комплекса *Mycobacterium avium* (МАС), общая эффективность в отношении этого патогена может быть изменена; поэтому для лечения МАС следует рассмотреть альтернативную кларитромицину терапию.

Флуконазол. Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг в день и кларитромицина в дозе 500 мг два раза в день приводит к увеличению средней стационарной концентрации кларитромицина (C_{min}) и площади под кривой (AUC) соответственно на 33 % и 18 %. Стационарная концентрация активного метаболита 14-ОН-кларитромицина не изменяется под влиянием флуконазола. Коррекция дозы кларитромицина в этом случае не требуется.

Ритонавир. Одновременное назначение ритонавира 200 мг каждые восемь часов и кларитромицина 500 мг каждые 12 часов приводит к выраженному ингибированию метаболизма кларитромицина. При одновременном применении с ритонавиром C_{max} кларитромицина увеличивается на 31 %, C_{min} – на 182 %, и AUC – на 77 %. Происходит практически полное ингибирование образования 14-ОН-кларитромицина.

Из-за большого терапевтического диапазона для кларитромицина, снижение его дозы для пациентов с нормальной функцией почек не требуется. Однако, для пациентов с почечной недостаточностью следует корректировать дозы: при CL_{CR} 30-60 мл/мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50 %; при $CL_{CR} < 30$ мл/мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 75 %. Дозы кларитромицина более 1 г/день не следует вводить одновременно с ритонавиром. Подобные корректировки дозы следует проводить пациентам со сниженной функцией почек, когда ритонавир

используют в качестве фармакокинетического усилителя с другими ингибиторами ВИЧ протеазы, включая атазанавир и саквинавир (см. ниже «Двунаправленные взаимодействия лекарственных средств»).

Совместное применение кларитромицина и ломитапида противопоказано в связи с возможным значительным повышением уровня трансаминаз.

Влияние кларитромицина на другие лекарственные средства

СУР3А-взаимодействия. Одновременное применение кларитромицина (ингибитор СУР3А) и лекарственного средства, которое метаболизируется СУР3А, может приводить к повышению концентрации этого лекарственного средства, усиливать и пролонгировать как терапевтические, так и побочные эффекты лекарственного средства. Кларитромицин следует использовать с осторожностью пациентам, получающим лечение другими лекарственными средствами, метаболизирующимися СУР3А, особенно, если они имеют узкий терапевтический диапазон (например, карбамазепин) и/или они интенсивно метаболизируются этим ферментом.

Следует корректировать дозу таких лекарственных средств и мониторировать их сывороточные концентрации при одновременном приеме с кларитромицином.

О следующих лекарственных средствах или классах лекарственных средств известно или предполагается, что они метаболизируются изоферментом СУР3А: алпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды спорыньи, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, пероральные антикоагулянты (например, варфарин), пимозид, хинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин, сиролимус, такролимус, терфенадин, триазолам и винбластин, антипсихотические средства (например, кветиапин); но этот список не полный. Лекарственные средства, для которых возможно аналогичное взаимодействие, но метаболизирующиеся с участием других изоферментов системы цитохрома Р450, включают фенитоин, теофиллин и вальпроат.

Антиаритмические средства. Имеются сообщения о пируэтной желу-

дочковой тахикардии, возникающей после одновременного использования кларитромицина и хинидина или дизопирамида. Совместное применение не рекомендуется. В случае неизбежного использования следует проводить контроль электрокардиограммы для выявления удлинения интервала QT во время одновременного применения кларитромицина с этими лекарственными средствами. Следует контролировать уровни хинидина и дизопирамида в сыворотке крови во время лечения кларитромицином.

Имеются сообщения о гипогликемии при одновременном назначении кларитромицина и дизопирамида. Поэтому во время одновременного применения кларитромицина и дизопирамида следует контролировать уровни глюкозы в крови.

Пероральные гипогликемические средства и инсулин. Для некоторых гипогликемических лекарственных средств, таких как натеглинид и репаглинид, ингибирование фермента CYP3A кларитромицином может приводить к гипогликемии. Рекомендуется проводить тщательный контроль уровня глюкозы.

Омепразол. Кларитромицин (500 мг каждые 8 часов) при введении совместно с омепразолом (40 мг ежедневно) здоровым взрослым пациентам приводил к увеличению таких показателей как $C_{\max}$, AUC_{0-24} и $t_{1/2}$ на 30 %, 89 % и 34 %, соответственно. При этом увеличивались показатели антисекреторного действия омепразола (24-часовое рН составляло 5,2 при монотерапии омепразолом и 5,7 при приеме совместно с кларитромицином).

Пероральные антикоагулянты прямого действия. Пероральный антикоагулянт прямого действия дабигатран является субстратом для эффлюкстраспортеров Р-гликопротеина (Р-гр). Ривароксабан и апиксабан метаболизируются CYP3A4 и также являются субстратами для Р-гр. Следует соблюдать осторожность при совместном применении кларитромицина с перечисленными лекарственными препаратами, особенно у пациентов с высоким риском развития кровотечений.

Силденафил, тадалафил и варденафил. Каждый из этих ингибиторов

фосфодиэстеразы метаболизируется, по крайней мере частично. CYP3A может ингибироваться при одновременном введении кларитромицина, что приводит к увеличению воздействия силденафила, тадалафила или варденафила. Следует снижать дозу силденафила, тадалафила и варденафила при одновременном применении их с кларитромицином.

Теofilлин, карбамазепин. Наблюдается умеренное, но значимое увеличение концентраций теофиллина или карбамазепина при одновременном приеме с кларитромицином. Возможно это будет требовать коррекции их дозы.

Толтеродин. Основной путь метаболизма толтеродина с участием изофермента CYP2D6 цитохрома P450. Однако у пациентов с дефектным геном CYP2D6 основной путь метаболизма осуществляется с участием изофермента CYP3A. У этой части популяции ингибирование CYP3A приводит к высоким концентрациям толтеродина в сыворотке крови. У таких пациентов может потребоваться снижение дозы толтеродина.

Триазолбензодиазепины (например, алпразолам, мидазолам, триазолам). Если мидазолам вводится одновременно с кларитромицином (500 мг 2 раза в день), AUC мидазолама повышается в 2,7 раза после внутривенного введения мидазолама и в 7 раз после перорального введения. Если мидазолам вводится внутривенно одновременно с кларитромицином, то следует тщательно контролировать состояние пациента, чтобы скорректировать дозу. Применение мидазолама путем оромукозального введения, который может обойти предсистемную элиминацию лекарственного средства, приведет к взаимодействию аналогичному тому, которое наблюдается после внутривенного введения мидазолама, а не перорального приема. Такие же меры предосторожности следует применять и в отношении других бензодиазепинов, которые метаболизируются CYP3A, включая триазолам и алпразолам.

Для бензодиазепинов, метаболизм которых не зависит от CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), клинически значимое взаимодействие с кларитромицином маловероятно.

Имеются сообщения о взаимодействии кларитромицина в отношении эффектов со стороны центральной нервной системы (ЦНС) (например, сонливость и спутанность сознания). Рекомендуется осуществлять контроль неврологических симптомов у пациента при одновременном применении этих лекарственных средств.

Другие взаимодействия.

Аминогликозиды. Следует с осторожностью применять кларитромицин одновременно с другими ототоксическими лекарственными средствами, особенно с аминогликозидами.

Дигоксин. Считается, что дигоксин является субстратом для обратного переносчика Р-гликопротеина (Р-gr). Кларитромицин ингибирует Р-gr и при одновременном применении может привести к увеличению воздействия дигоксина. Это может приводить к появлению признаков токсичности дигоксина, включая потенциально фатальные аритмии. При одновременном применении кларитромицина и дигоксина, концентрации дигоксина в сыворотке крови у пациентов должны тщательно контролироваться.

Зидовудин. Одновременное пероральное введение кларитромицина и зидовудина ВИЧ-инфицированным взрослым пациентам может привести к снижению стационарных концентраций зидовудина. Вероятно, кларитромицин препятствует абсорбции вводимого перорально зидовудина, данного взаимодействия можно избежать путем изменения времени приема доз кларитромицина и зидовудина, обеспечив 4-часовой интервал между введением каждого лекарственного средства. Данное взаимодействие не наблюдается у ВИЧ-инфицированных детей, принимающих суспензию кларитромицина с зидовудином или дидезоксиинозином. Данное взаимодействие также маловероятно, если кларитромицин вводится путем внутривенной инфузии.

Фенитоин и вальпроат. Имеются сообщения о взаимодействии ингибиторов СYP3A, включая кларитромицин, с лекарственными средствами, которые не метаболизируются СYP3A (например, фенитоином и вальпроатом с увеличением их уровня в крови). При одновременном применении с

кларитромицином, рекомендуется определять уровни в сыворотке крови этих лекарственных средств.

Двунаправленные взаимодействия лекарственных средств.

Атазанавир. И кларитромицин, и атазанавир являются субстратами и ингибиторами CYP3A. Имеются данные о двунаправленном взаимодействии этих лекарственных средств. Одновременное применение кларитромицина (500 мг два раза в день) и атазанавира (400 мг один раз в день) приводило к двукратному увеличению воздействия кларитромицина и снижению на 70 % воздействия 14-ОН-кларитромицина, а также к увеличению на 28 % AUC атазанавира. Из-за большого терапевтического диапазона для кларитромицина, снижение его дозы пациентам с нормальной функцией почек не требуется.

Для пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) следует уменьшить дозу кларитромицина на 50 %. Для пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин следует уменьшить дозу кларитромицина на 75 %. Дозы кларитромицина более 1000 мг в день не следует назначать одновременно с ингибиторами протеазы.

Блокаторы кальциевых каналов. Следует с осторожностью относиться к одновременному применению кларитромицина и блокаторов кальциевых каналов, метаболизируемых CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем), из-за риска развития гипотензии. В результате взаимодействия, концентрации кларитромицина в плазме, а также блокаторов кальциевых каналов, могут увеличиваться. У пациентов, принимавших кларитромицин одновременно с верапамилом, наблюдались гипотензия, брадиаритмии и лактацидоз.

Итраконазол. И кларитромицин, и итраконазол являются субстратами и ингибиторами CYP3A, что приводит к двунаправленному взаимодействию лекарственных средств. Кларитромицин может повышать уровни итраконазола в плазме, в то время как итраконазол может повышать уровень кларитромицина. У пациентов, принимающих итраконазол и кларитроми-

цин, следует контролировать признаки или симптомы усугубления или пролонгированного фармакологического эффекта.

Саквинавир. И кларитромицин, и саквинавир являются субстратами и ингибиторами CYP3A. Имеются данные о двунаправленном взаимодействии лекарственных средств. Одновременное применение кларитромицина (500 мг два раза в день) и саквинавира (мягкие желатиновые капсулы, 1200 мг три раза в день) приводило к увеличению стационарных показателей AUC и C_{max} саквинавира на 177 % и 187 %. Значения AUC и C_{max} кларитромицина были приблизительно на 40 % выше, чем те, которые наблюдались только при введении кларитромицина. Корректировка дозы не требуется в тех случаях, когда два лекарственных средства применяются одновременно в течение ограниченного времени. Данное взаимодействие изучено только для мягких желатиновых капсул саквинавира и не позволяет охарактеризовать эффект взаимодействия с саквинавиром в твердых капсулах или комбинацией саквинавир/ритонавир. Для комбинации саквинавир/ритонавир следует учитывать потенциальное влияние ритонавира на кларитромицин.

Кларитромицин не взаимодействует с пероральными контрацептивами.

Передозировка

При приеме большого количества кларитромицина могут наблюдаться симптомы желудочно-кишечного расстройства. При однократном приеме 8 г кларитромицина было зафиксировано изменение психики, параноидальное поведение, гипокалиемия и гипоксемия.

Лечение симптоматическое. Незамедлительное удаление неабсорбированного лекарственного средства (промывание желудка с активированным углем, введение энтеросорбентов). Гемодиализ или перитонеальный диализ для снижения концентрации кларитромицина как и других макролидов – неэффективен.

Упаковка

10 таблеток в контурную ячейковую упаковку. 1 контурную ячейковую

В защищенном от света и влаги месте, при температуре не выше 25 °С.

Срок годности

2 года. Лекарственное средство нельзя использовать после окончания срока годности, указанного на упаковке.

По рецепту.

Информация о производителе

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64, тел/факс: +375 (177) 73 56 12, 73 11 56.