

Инструкция по применению препарата

# Кларитромицин-Акрихин

**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛСР-008886/09

**ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА:** Кларитромицин-Акрихин

**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** кларитромицин

**ХИМИЧЕСКОЕ НАЗВАНИЕ:** 6-О-Метилэритромицин

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

## СОСТАВ:

**Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:**

*Активное вещество:* кларитромицин - 250 мг и 500 мг.

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая РН 102, крахмал кукурузный, сорбиновая кислота, сорбитана олеат, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, тальк, кроскармеллоза натрия, повидон К-30, стеариновая кислота.

*Состав пленочной оболочки:* гипромеллоза, титана диоксид, пропиленгликоль, краситель хинолиновый желтый, ароматизатор ванильный.

## ОПИСАНИЕ

Таблетки 250 мг: желтые, покрытые пленочной оболочкой таблетки, овальной формы. Цвет таблеток на изломе - белый.

Таблетки 500 мг: желтые, покрытые пленочной оболочкой таблетки, овальной формы, с риской с одной стороны. Цвет таблеток на изломе - белый.

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** антибиотик, макролид

**КОДАТХ:** [J01FA09]

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### ФАРМАКОДИНАМИКА

Полусинтетический, макролидный антибиотик широкого спектра действия. Нарушает синтез белка микроорганизмов (связывается с 50S субъединицей мембраны рибосом микробной клетки). Действует на вне- и внутриклеточно расположенных возбудителей. Активность кларитромицина в отношении большинства штаммов следующих микроорганизмов доказана как *in vitro*, так и в клинической практике – аэробные грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*; аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*; другие микроорганизмы: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*; микобактерии: *Mycobacterium avium complex* (MAC), комплекс включающий: *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium intracellulare*, *Helicobacter pylori*. Бета-лактамазы не влияют на активность кларитромицина.

Активность кларитромицина *in vitro* - аэробные грамположительные микроорганизмы: *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococci* групп C, F, G, *Streptococci* группы viridans, аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Neisseria gonorrhoeae*, *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*,

анаэробные грамположительные микроорганизмы: *Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*; анаэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Bacteroides melaninogenicus*; спирохеты: *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*; микобактерии: *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium chelonae*; кампилобактерии: *Campylobacter jejuni*.

Микробиологически активный метаболит кларитромицина - 14(R)- гидроксикларитромицин, вдвое более активен, чем исходное соединение по отношению к *Haemophilus influenzae*. Кларитромицин и его метаболит в сочетании могут оказывать как аддитивное, так и синергическое действие на *Haemophilus influenzae* *in vitro* и *in vivo*, в зависимости от штамма бактерии.

Большинство штаммов стафилококков, устойчивых к метициллину и оксациллину, резистентны к кларитромицину.

Возможно развитие перекрестной резистентности к кларитромицину и другим антибиотикам группы макролидов, а также линкомицину и клиндамицину.

### ФАРМАКОКИНЕТИКА

Абсорбция быстрая. Пища замедляет всасывание, существенно не влияя на биодоступность.

Биологическая доступность таблеток 250 мг - составляет приблизительно 50%. Связь с белками плазмы - 65-75 %. После однократного приема регистрируются 2 пика максимальной концентрации –  $C_{max}$ . Второй пик обусловлен способностью препарата накапливаться в желчном пузыре с последующим постепенным или быстрым поступлением в кишечник и всасыванием. Время достижения максимальной концентрации ( $TC_{max}$ ) при приеме 250 мг – 2-3 ч.

После приема внутрь 20-30 % от принятой дозы кларитромицина быстро гидроксилируется в печени изоферментами цитохрома P450: CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7 с образованием основного метаболита -14(R)-гидроксикларитромицина, обладающего выраженной противомикробной активностью в отношении *Haemophilus influenzae*. Является ингибитором изоферментов CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7.

При регулярном приеме по 250 мг в сутки равновесная концентрация ( $C_{ss}$ ) неизмененного препарата и его основного метаболита – 1 и 0,6 мкг/мл соответственно. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) – 3-4 и 5-6 ч соответственно. При увеличении дозы до 500 мг/сут равновесная концентрация ( $C_{ss}$ ) неизмененного препарата и его метаболита в плазме - 2,7-2,9 и 0,83-0,88 мкг/мл соответственно.

В терапевтических концентрациях накапливается в легких, коже и мягких тканях (в них концентрации в 10 раз превышают содержание в сыворотке крови).

Выделяется почками и через кишечник (20-30% - в неизменной форме, остальное в виде метаболитов). При однократном приеме 250 мг почками выделяется 37,9 %, через кишечник – 40,2 %. При хронической почечной недостаточности увеличивается время достижения максимальной концентрации ( $TC_{max}$ ), максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) и площади под кривой «концентрация-время» (AUC) кларитромицина и его метаболита.

### ПОКАЗАНИЯ

**Взрослым:** фарингит, тонзиллит, острый гайморит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, неосложненные инфекции кожи и подкожной клетчатки; диссеминированная инфекция, вызванная *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium intracellulare*. В комбинации с амоксициллином и омепразолом/лансопризолом в виде тройной терапии при инфекциях, вызванных *Helicobacter pylori*, включая язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки. В комбинации с омепразолом или ранитидина висмута цитратом в виде двойной терапии для лечения язвы двенадцатиперстной кишки, вызванной *Helicobacter pylori*.

**Детям с 12 лет:** фарингит, тонзиллит, внебольничная пневмония, острый гайморит, острый средний отит, неосложненные инфекции кожи и подкожной клетчатки; диссеминированная инфекция, вызванная *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium intracellulare*.

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Повышенная чувствительность к кларитромицину, макролидам и другим компонентам препарата.

- Одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
- Одновременный прием кларитромицина с алкалоидами спорыньи, например, эрготамин, дигидроэрготамин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
- Одновременный прием кларитромицина с мидазоламом для перорального применения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
- Одновременный прием кларитромицина с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4 (ловастатин или симвастатин), в связи с повышением риска миопатии, включая рабдомиолиз (см.раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
- Одновременный прием кларитромицина с колхицином у пациентов с нарушенной функцией почек или печени, принимающих ингибиторы Р-гликопротеина или мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
- Одновременный прием кларитромицина с тикагрелором или ранолазином.
- Удлинение интервала QT в анамнезе (врожденное или приобретенное зарегистрированное удлинение интервала QT) или желудочковая аритмия, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
- Гипокалиемия (риск удлинения интервала QT).
- Тяжелая печеночная недостаточность, протекающая одновременно с почечной недостаточностью.
- Холестатическая желтуха/гепатит в анамнезе, развившиеся при применении кларитромицина (см. раздел «Особые указания»).
- Порфирия
- Период грудного вскармливания.
- Возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены).

## **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ**

Почечная недостаточность средней и тяжелой степени.

- Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени.
- Миастения gravis (возможно усиление симптомов).
- Одновременный прием кларитромицина с бензодиазепинами, такими как алпразолам, триазолам, мидазолам для внутривенного применения или для нанесения на слизистую оболочку рта (см. «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
- Одновременный прием с препаратами, которые метаболизируются изоферментом CYP3A, например, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, метилпреднизолон, омепразол, непрямые антикоагулянты (например, варфарин), хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус, винбластин (см.раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

- Одновременный прием с препаратами, индуцирующими изофермент CYP3A4, например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
- Одновременный прием кларитромицина со статинами, не зависящими от метаболизма изофермента CYP3A (например, флувастатин) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
- Одновременный прием с блокаторами «медленных» кальциевых каналов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем).
- Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), тяжелой сердечной недостаточностью, гипомagneмией, нарушениями проводимости или клинически выраженной брадикардией (менее 50 уд/мин), а также пациенты, одновременно принимающие антиаритмические препараты IA класса (хинидин, прокаинамид) и III класса (дофетилид, амиодарон, соталол).
- Беременность.

### **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ**

Безопасность применения кларитромицина у беременных и кормящих женщин не изучена. Применение при беременности (особенно в I триместре) возможно только в случае, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода и/или отсутствует более безопасная терапия альтернативными препаратами.

Если беременность наступает во время применения препарата, пациентку следует предупредить о возможных рисках для плода. Известно, что кларитромицин выводится с грудным молоком. В период лактации следует решить вопрос об отмене грудного вскармливания.

### **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

Внутрь, таблетки принимают независимо от приема пищи;

*Взрослым:* при фарингите и тонзиллите, вызванным *Streptococcus pyogenes* - по 250 мг в течение 10 дней каждые 12 ч, при остром гайморите - по 500 мг в течение 14 дней каждые 12 ч; при обострении хронического бронхита, вызванного *Haemophilus influenzae* - по 500 мг в течение 7-14 дней каждые 12 ч; вызванного *Haemophilus parainfluenzae* - по 500 мг в течение 7 дней каждые 12 ч; вызванного *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* - по 250 мг в течение 7-14 дней каждые 12 ч; при внебольничной пневмонии, вызванной *Haemophilus influenzae* - по 250 мг в течение 7 дней каждые 12 ч; вызванной *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* - по 250 мг в течение 7-14 дней каждые 12 ч; при неосложненных инфекциях кожи и подкожной клетчатки, вызванных *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* - по 250 мг в течение 7-14 дней каждые 12 ч;

При лечении инфекций, вызванных *Mycobacterium avium* назначают внутрь по 500 мг 2 раза в день. Длительность лечения - 6 мес и более.

*Взрослым с целью эрадикации Helicobacter pylori* в комбинации с другими лекарственными средствами: кларитромицин - 500 мг, лансопразол - 30 мг и амоксициллин - 1000 мг, все лекарственные средства 2 раза в сутки в течение 10-14 дней; кларитромицин - 500 мг, омепразол - 20 мг и амоксициллин - 1000 мг, все лекарственные средства 2 раза в сутки в течение 10 дней; кларитромицин - 500 мг 3 раза в сутки, омепразол - 40 мг в сутки в течение 14 дней, с назначением омепразола в течение следующих 14 дней в дозе 20 мг в сутки.

У больных с хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин или концентрации сывороточного креатинина более 3.3 мг/100 мл) дозу снижают в 2 раза, либо увеличивают интервал в 2 раза. Максимальная длительность лечения у пациентов этой группы - 14 дней.

*Детям с 12 лет и массой тела более 33 кг:* при фарингите и тонзиллите, вызванным *Streptococcus pyogenes* - по 250 мг в течение 10 дней каждые 12 ч, при остром гайморите - по 500 мг в течение 14 дней каждые 12 ч; при внебольничной пневмонии, вызванной *Haemophilus influenzae* - по 250 мг в течение 7 дней каждые 12 ч; вызванной *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* - по 250 мг в течение 7-14 дней каждые 12 ч; при не осложненных инфекциях кожи и подкожной клетчатки, вызванных *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* - по 250 мг в течение 7-14 дней каждые 12 ч;

При лечении инфекций, вызванных *Mycobacterium avium* назначают внутрь по 500 мг 2 раза в день. Длительность лечения – 6 мес и более.

## **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Классификация побочных реакций по частоте развития (количество зарегистрированных случаев/ количество пациентов): очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), частота неизвестна (побочные эффекты из опыта постмаркетингового применения; частота не может быть оценена на основе имеющихся данных).

### **Аллергические реакции**

Часто: сыпь.

Нечасто: анафилактическая реакция<sup>1</sup>, гиперчувствительность, дерматит буллезный<sup>1</sup>, зуд, крапивница, макуло-папулезная сыпь<sup>3</sup>.

Частота неизвестна: анафилактическая реакция, ангионевротический отек, синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, пурпура Шенлейна-Геноха, геморрагии, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром).

### **Со стороны нервной системы**

Часто: головная боль, бессонница.

Нечасто: потеря сознания<sup>1</sup>, дискенезия<sup>1</sup>, головокружение, сонливость, тремор, беспокойство, повышенная возбудимость<sup>3</sup>.

Частота неизвестна: судороги, психотические расстройства, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, нарушения сновидений («кошмарные сновидения»), парестезия, усиление симптомов миастении gravis, мания.

### **Со стороны кожных покровов**

Часто: интенсивное потоотделение.

Частота неизвестна: акне.

### **Со стороны мочевыделительной системы**

Частота неизвестна: почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

### **Со стороны обмена веществ и питания**

Нечасто: анорексия, снижение аппетита.

### **Со стороны опорно-двигательного аппарата**

Нечасто: мышечный спазм<sup>3</sup>, костно – мышечная скованность<sup>1</sup>, миалгия<sup>2</sup>.

Частота неизвестна: рабдомиолиз<sup>2</sup>, миопатия.

### **Со стороны пищеварительной системы**

Часто: диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в области живота.

Нечасто: эзофагит<sup>1</sup>, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь<sup>2</sup>, гастрит, прокталгия<sup>2</sup>, стоматит, глоссит, вздутие живота<sup>4</sup>, запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм, холестаза<sup>4</sup>, гепатит в т.ч. холестатический или гепатоцеллюлярный<sup>4</sup>.

Частота неизвестна: острый панкреатит, изменение цвета языка и зубов, печеночная недостаточность, холестатическая желтуха.

### **Со стороны дыхательной системы**

Нечасто: астма<sup>1</sup>, носовое кровотечение<sup>2</sup>, тромбоэмболия легочной артерии<sup>1</sup>.

### **Со стороны органов чувств**

Часто: дисгевзия, извращение вкуса.

Нечасто: вертиго, нарушение слуха, звон в ушах.

Частота неизвестна: глухота, агевзия (потеря вкусовых ощущений), паросмия, anosmia.

### **Со стороны сердечно-сосудистую системы**

Часто: вазодилатация<sup>1</sup>.

Нечасто: остановка сердца<sup>1</sup>, фибрилляция предсердий<sup>1</sup>, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, экстрасистолия<sup>1</sup>, ощущение сердцебиения.

Частота неизвестна: желудочковая тахикардия, в том числе типа «пируэт», фибрилляция желудочков, кровотечение.

### **Лабораторные показатели**

Часто: отклонение в печеночной пробе.

Нечасто: повышение концентрации креатинина<sup>1</sup>, повышение концентрации мочевины<sup>1</sup>, изменение отношения альбумин – глобулин<sup>1</sup>, лейкопения, нейтропения<sup>4</sup>, эозинофилия<sup>4</sup>, повышение активности: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТП)<sup>4</sup>, щелочной фосфатазы<sup>4</sup>, лактатдегидрогеназы (ЛДГ)<sup>4</sup>.

Частота неизвестна: агранулоцитоз, тромбоцитоз, тромбоцитопения, увеличение значения международного нормализованного отношения (МНО), удлинение протромбинового времени, изменение цвета мочи, повышение концентрации билирубина в крови.

### **Общие расстройства**

Очень часто: флебит в месте инъекции<sup>1</sup>.

Часто: боль в месте инъекции<sup>1</sup>, воспаление в месте инъекции<sup>1</sup>.

Нечасто: недомогание<sup>4</sup>, гипертермия<sup>3</sup>, астения, боль в грудной клетке<sup>4</sup>, озноб<sup>4</sup>, утомляемость<sup>4</sup>.

### **Инфекционные и паразитарные заболевания**

Нечасто: целлюлит<sup>1</sup>, кандидоз, гастроэнтерит<sup>2</sup>, вторичные инфекции<sup>3</sup> (в том числе вагинальные).

Частота неизвестна: псевдомембранозный колит, рожа.

### **Пациенты с подавленным иммунитетом**

У пациентов со СПИДом и другими иммунодефицитами, получающих кларитромицин в более высоких дозах в течение длительного времени для лечения микобактериальных инфекций, часто трудно отличить нежелательные эффекты препарата от симптомов ВИЧ-инфекции или сопутствующего заболевания.

Наиболее частыми нежелательными явлениями у пациентов, принимавших суточную дозу кларитромицина, равную 1000 мг, были: тошнота, рвота, извращение вкуса, боль в области живота, диарея, сыпь, метеоризм, головная боль, запор, нарушение слуха, повышение активности АСТ и АЛТ в крови. Также отмечались случаи нежелательных явлений с низкой частотой возникновения, такие как одышка, бессонница и сухость во рту.

У пациентов с подавленным иммунитетом проводили оценку лабораторных показателей, анализируя их значительные отклонения от нормы (резкое повышение или снижение). На основании данного критерия у 2-3% пациентов, получавших кларитромицин в дозе 1000 мг ежедневно, было зарегистрировано значительное повышение активности АСТ и АЛТ в крови, а также снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов. У небольшого числа пациентов также было зарегистрировано повышение концентрации остаточного азота мочевины.

\*В некоторых сообщениях о рабдомиолизе кларитромицин принимался совместно с другими лекарственными средствами, с приемом которых, как известно, связано развитие рабдомиолиза (статины, фибраты, колхицин или аллопуринол).

<sup>1</sup> Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении кларитромицина в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

<sup>2</sup>Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении кларитромицина в лекарственной форме таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

<sup>3</sup>Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении кларитромицина в лекарственной форме порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.

<sup>4</sup>Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении кларитромицина в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Свидетельство о государственной регистрации

## **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

**Симптомы:** прием большой дозы кларитромицина может вызвать симптомы нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. У одного пациента с биполярным расстройством в анамнезе после приема 8 г кларитромицина описаны изменения психического состояния, параноидальное поведение, гипокалиемия и гипоксемия.

**Лечение:** при передозировке следует удалить неабсорбированный препарат из желудочно-кишечного тракта (промывание желудка, прием активированного угля и др.) и провести симптоматическую терапию. Гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывают существенного влияния на концентрацию кларитромицина в сыворотке, что характерно и для других препаратов группы макролидов

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

Применение следующих препаратов совместно с кларитромицином противопоказано в связи с возможностью развития серьезных побочных эффектов:

### **Цизаприд, пимозид, терфенадин и астемизол**

При совместном применении кларитромицина с цизапридом, пимозидом, терфенадином или астемизолом сообщалось о повышении концентрации последних в плазме крови, что может привести к удлинению интервала QT и появлению сердечных аритмий, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. раздел «Противопоказания»).

### **Алкалоиды спорыньи**

Постмаркетинговые исследования показывают, что при совместном применении кларитромицина с эрготамином или дигидроэрготамином возможны следующие эффекты, связанные с острым отравлением препаратами группы эрготамин: сосудистый спазм, ишемия конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему. Одновременный прием кларитромицина с алкалоидами спорыньи противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

### **Мидазолам для перорального применения**

При совместном применении мидазолама и кларитромицина в форме таблеток (500 мг два раза в день) отмечалось увеличение AUC мидазолама в 7 раз после перорального приема. Одновременный прием кларитромицина с мидазоламом для перорального применения противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

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

Одновременный прием кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказан (см. раздел «Противопоказания») в связи с тем, что данные статины в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4, и совместное применение с кларитромицином повышает их сывороточные концентрации, что приводит к повышению риска развития миопатии, включая рабдомиолиз. Сообщалось о редких случаях рабдомиолиза у пациентов, принимавших эти препараты совместно. В случае необходимости применения кларитромицина, следует прекратить прием ловастатина или симвастатина на время терапии.

Кларитромицин следует применять с осторожностью при комбинированной терапии со статинами. В случае необходимости совместного приема, рекомендуется принимать наименьшую дозу статина. Необходимо применять статины, не зависящие от метаболизма изофермента CYP3A (например: флувастатин). Следует контролировать развитие признаков и симптомов миопатии.

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

Препараты, являющиеся индукторами изофермента CYP3A (например: рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтической концентрации кларитромицина, что приводит к снижению его эффективности. Кроме того, необходимо наблюдать за концентрацией индуктора изофермента CYP3A в плазме крови, который может повыситься из-за ингибирования индуктора изофермента CYP3A кларитромицином. При совместном применении рифабутин и кларитромицина наблюдалось повышение плазменной концентрации и снижение сывороточной концентрации кларитромицина с повышенным риском развития увеита. Следующие препараты обладают доказанным или предполагаемым влиянием на концентрацию кларитромицина в плазме крови; в случае их совместного применения с кларитромицином может потребоваться коррекция доз или переход на альтернативное лечение.

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

Сильные индукторы системы цитохрома P450, такие как эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин, могут ускорять метаболизм кларитромицина и, таким образом, снижать концентрацию кларитромицина в плазме и ослаблять его терапевтический эффект, и вместе с тем повышать концентрацию 14-ОН-кларитромицина - метаболита, также являющегося микробиологически активным. Поскольку микробиологическая активность кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина отличается в отношении разных бактерий, терапевтический эффект может снижаться при совместном применении кларитромицина и индукторов ферментов.

### **Этравирин**

Концентрация кларитромицина снижается при использовании этравирин, но повышается концентрация активного метаболита 14-ОН-кларитромицина. Поскольку 14-ОН-кларитромицин обладает низкой активностью по отношению к инфекциям *Mycobacterium avium complex* (MAC), может меняться общая активность в отношении их возбудителей, поэтому для лечения MAC следует рассматривать альтернативное лечение.

### **Флуконазол**

Совместный прием флуконазола в дозе 200 мг ежедневно и кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза в день у 21 взрослого добровольца привел к увеличению минимальной средней равновесной концентрации кларитромицина (C<sub>min</sub>) и AUC на 33 % и 18 %, соответственно. При этом совместный прием значительно не влиял на среднюю равновесную концентрацию активного метаболита 14-ОН-кларитромицина. Коррекция дозы кларитромицина в случае сопутствующего приема флуконазола не требуется.

### **Ритонавир**

Фармакокинетическое исследование показало, что совместный прием ритонавира в дозе 200 мг каждые восемь часов и кларитромицина в дозе 500 мг каждые 12 часов привел к заметному подавлению метаболизма кларитромицина. При совместном приеме ритонавира C<sub>max</sub> кларитромицина увеличилась на 31 %, C<sub>min</sub> увеличилась на 182 % и AUC увеличилась на 77 %. Было отмечено практически полное подавление образования 14-ОН-кларитромицина. Благодаря широкому терапевтическому диапазону, сокращение дозировки у пациентов с нормальной почечной функцией не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью целесообразно рассмотреть следующие варианты коррекции дозы: при клиренсе креатинина 30-60 мл/мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50 %, при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 75 %. Ритонавир не следует совместно принимать с кларитромицином в дозах, превышающих 1 г в день.

Сходные коррекции доз должны рассматриваться у пациентов со сниженной функцией почек, если ритонавир используется как фармакокинетический «усилитель» при применении других ингибиторов протеазы ВИЧ, включая атазанавир и саквинавир (см. подраздел «Двунаправленное взаимодействие лекарств»).

### **Действие кларитромицина на другие лекарственные препараты**

#### **Антиаритмические препараты (хинидин и дизопирамид)**

Возможно возникновение желудочковой тахикардии типа «пируэт» при совместном применении



кларитромицина и хинидина или дизопирамида. При одновременном приеме кларитромицина с этими препаратами следует регулярно проводить контроль электрокардиограммы на предмет увеличения интервала QT, а также следует контролировать сывороточные концентрации этих препаратов.

При постаркетинговом применении сообщалось о случаях развития гипогликемии при совместном приеме кларитромицина и дизопирамида. Необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови при одновременном применении кларитромицина и дизопирамида.

#### ***Пероральные гипогликемические средства / Инсулин***

При совместном применении кларитромицина и пероральных гипогликемических средств (например, производные сульфонилмочевины) и/или инсулина может наблюдаться выраженная гипогликемия. Одновременное применение кларитромицина с некоторыми гипогликемическими препаратами (например, натеглинид, пиоглитазон, репаглинид, росиглитазон) может привести к ингибированию изофермента CYP3A кларитромицином, в результате чего может развиваться гипогликемия. Рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы.

#### ***Взаимодействия, обусловленные изоферментом CYP3A4***

Совместный прием кларитромицина, который, как известно, ингибирует фермент CYP3A, и препаратов, первично метаболизирующихся изоферментом CYP3A, может ассоциироваться с взаимным повышением их концентраций, что может усилить или продлить как терапевтические, так и побочные эффекты. Кларитромицин следует с осторожностью применять пациентам, получающим препараты, являющиеся субстратами изофермента CYP3A, особенно если эти препараты имеют узкий терапевтический диапазон (например: карбамазепин), и/или интенсивно метаболизируется этим ферментом. В случае необходимости должна проводиться коррекция дозы препарата, принимаемого вместе с кларитромицином. Также, по возможности, должен проводиться мониторинг сывороточных концентраций препаратов, первично метаболизирующихся изоферментом CYP3A.

Метаболизм следующих препаратов/классов осуществляется тем же изоферментом CYP3A, что и метаболизм кларитромицина, например, алпразолам, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, непрямые антикоагулянты (например: варфарин), атипичные антипсихотические средства (например, кветиапин), хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус, триазолам и винбластин. Также к CYP3A агонистам относятся следующие препараты, противопоказанные к совместному применению с кларитромицином: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, ловастатин, симвастатин и алколоиды спорыньи (см. раздел «Противопоказания»). К препаратам, взаимодействующим подобным образом через другие изоферменты в рамках системы цитохрома P450, относятся фенитоин, теофиллин и вальпроевая кислота.

#### ***Непрямые антикоагулянты***

При совместном приеме варфарина и кларитромицина возможно кровотечение, выраженное увеличение МНО и протромбинового времени. В случае совместного применения с варфарином или другими непрямыми антикоагулянтами необходимо контролировать МНО и протромбиновое время.

#### ***Омепразол***

Кларитромицин (по 500 мг каждые 8 часов) исследовался у здоровых взрослых добровольцев в комбинации с омепразолом (по 40 мг ежедневно). При совместном применении кларитромицина и омепразола равновесные плазменные концентрации омепразола были увеличены (C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-24</sub>, T<sub>1/2</sub> на 30 %, 89 %, и 34 % соответственно). Среднее значение pH желудка в течение 24 часов составило 5,2 при приеме омепразола в отдельности и 5,7 при приеме омепразола совместно с кларитромицином.

#### ***Силденафил, тадалафил и варденафил***

Каждый из этих ингибиторов фосфодиэстеразы метаболизируется, по крайней мере частично, с участием CYP3A. В то же время изофермент CYP3A может ингибироваться в присутствии кларитромицина. Совместное применение кларитромицина с силденафилом, тадалафилом или варденафилом, может привести к увеличению ингибирующего воздействия на фосфодиэстеразу. При применении этих препаратов совместно с кларитромицином следует рассмотреть возможность уменьшения дозы силденафила, тадалафила и варденафила.

### **Теофиллин, карбамазепин.**

При совместном применении кларитромицина и теофиллина или карбамазепина возможно повышение концентрации данных препаратов в системном кровотоке.

### **Толтеродин**

Первичный метаболизм толтеролина осуществляется через 2D6 изоформу цитохрома P450 (CYP2D6). Однако в части популяции, лишенной изофермента CYP2D6, метаболизм 14 происходит через CYP3A. В этой группе населения подавление изофермента CYP3A приводит к значительно более высоким концентрациям толтеролина в сыворотке. В популяции с низким уровнем метаболизма через изофермент CYP2D6 может потребоваться снижение дозы толтеролина в присутствии ингибиторов изоферментов CYP3A, таких как кларитромицин.

### **Бензодиазепины (например: алпразолам, мидазолам, триаололам)**

При совместном применении мидазолама и кларитромицина (500 мг 2 раза в день) возможно увеличение AUC мидазолама: в 2,7 раз после внутривенного введения мидазолама. Если вместе с кларитромицином применяется внутривенная форма мидазолама, следует тщательно контролировать состояние пациента для возможной коррекции дозы. Введение лекарственного препарата через слизистую оболочку полости рта, которое дает возможность обойти пресистемную элиминацию лекарственного препарата, скорее всего, приведет к взаимодействию аналогичному тому, которое наблюдается при внутривенном введении мидазолама, а не при пероральном приеме.

Такие же меры предосторожности следует применять и к другим бензодиазепинам, которые метаболизируются изоферментом CYP3A, включая триаололам и алпразолам. Для бензодиазепинов, выведение которых не зависит от CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), маловероятно клинически значимое взаимодействие с кларитромицином. При совместном использовании кларитромицина и триаололама возможно воздействие на центральную нервную систему (ЦНС), например, сонливость и спутанность сознания. В связи с этим, в случае совместного применения, рекомендуется следить за симптомами нарушения ЦНС.

### **Взаимодействие с другими препаратами**

#### **Колхицин**

Колхицин является субстратом как CYP3A, так и белка-переносчика, ответственного за выведение препарата, P-гликопротеида (Pgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды ингибируют CYP3A и Pgp. При совместном приеме кларитромицина и колхицина, ингибирование Pgp и/или CYP3A может привести к усилению действия колхицина. Зарегистрированы постмаркетинговые сообщения о случаях отравления колхицином при его одновременном приеме с кларитромицином, чаще у пожилых пациентов. Некоторые из описанных случаев происходили с пациентами, страдающими почечной недостаточностью. Как сообщалось, некоторые случаи заканчивались летальным исходом. Одновременное применение кларитромицина и колхицина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

#### **Дигоксин**

Предполагается, что дигоксин является субстратом Pgp. Известно, что кларитромицин ингибирует Pgp. При совместном приеме дигоксина и кларитромицина ингибирование Pgp кларитромицином может привести к усилению действия дигоксина. Постмаркетинговые исследования показали, что совместный прием дигоксина и кларитромицина также может привести к повышению сывороточной концентрации дигоксина. У некоторых пациентов отмечались значительные клинические симптомы отравления дигоксином, включая потенциально летальные аритмии. При совместном приеме кларитромицина и дигоксина следует тщательно контролировать концентрацию дигоксина в сыворотке.

#### **Зидовудин**

Одновременный прием таблеток кларитромицина и зидовудина перорально взрослыми ВИЧ-инфицированными пациентами может привести к снижению равновесной концентрации зидовудина. Поскольку кларитромицин влияет на всасывание зидовудина при пероральном приеме, взаимодействия можно в значительной степени избежать, принимая кларитромицин и зидовудин с интервалом 4 часа. Подобного взаимодействия не наблюдали у ВИЧ-инфицированных детей, принимавших детскую суспензию кларитромицина с зидовудином или дидезоксиинозином. Поскольку кларитромицин может

препятствовать всасыванию зидовудина при их одновременном приеме внутрь у взрослых пациентов, подобное взаимодействие вряд ли возможно при использовании кларитромицина внутривенно.

### **Фенитоин и вальпроевая кислота**

Имеются данные о взаимодействиях ингибиторов изофермента CYP3A (включая кларитромицин) с препаратами, которые не метаболизируются с помощью CYP3A (фенитоином и вальпроевой кислотой). Для данных препаратов, при совместном применении с кларитромицином, рекомендуется определение их сывороточных концентраций, так как имеются сообщения об их повышении.

### **Двунаправленное взаимодействие лекарственных препаратов**

#### **Атазанавир**

Кларитромицин и атазанавир являются как субстратами, так и ингибиторами изофермента CYP3A. Существует свидетельство двунаправленного взаимодействия этих препаратов. Совместное применение кларитромицина (500 мг 2 раза в день) и атазанавира (400 мг 1 раз в день ежедневно) может привести к двукратному увеличению воздействия кларитромицина и уменьшению воздействия 14-ОН-кларитромицина на 70 %, с увеличением AUC атазанавира на 28 %. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина, уменьшения его дозы у пациентов с нормальной почечной функцией не требуется. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) доза кларитромицина должна быть снижена на 50 %. У пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин дозу кларитромицина следует снизить на 75 %, используя для этого соответствующую лекарственную форму кларитромицина. Кларитромицин в дозах, превышающих 1000 мг в сутки, нельзя применять совместно с ингибиторами протеаз.

#### **Блокаторы «медленных» кальциевых каналов**

При одновременном применении кларитромицина и блокаторов «медленных» кальциевых каналов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (например: верапамил, амлодипин, дилтиазем), следует соблюдать осторожность, поскольку существует риск возникновения артериальной гипотензии. Плазменные концентрации кларитромицина, также как и блокаторов «медленных» кальциевых каналов, могут повышаться при одновременном применении. Артериальная гипотензия, брадиаритмия и лактоацидоз возможны при одновременном приеме кларитромицина и верапамила.

#### **Итраконазол**

Кларитромицин и итраконазол являются субстратами и ингибиторами изофермента CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. Кларитромицин может повысить концентрацию итраконазола в плазме, в то время как итраконазол может повысить плазменную концентрацию 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 изофермента CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. При одновременном применении кларитромицина (500 мг 2 раза в день) и саквинавира (в мягких желатиновых капсулах, 1200 мг 3 раза в день) возможно увеличение AUC и C<sub>max</sub> саквинавира на 177 % и 187 % соответственно, в сравнении с приемом саквинавира в отдельности. Значения AUC и C<sub>max</sub> кларитромицина – были приблизительно на 40 % выше, чем при монотерапии кларитромицином. При совместном применении этих двух препаратов в течение ограниченного времени и в дозах/составах, указанных выше, корректировка дозы не требуется. Результаты исследований лекарственных взаимодействий с использованием саквинавира в мягких желатиновых капсулах может 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.

## ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Длительный прием антибиотиков может приводить к образованию колоний с увеличенным количеством нечувствительных бактерий и грибов. При суперинфекции необходимо назначить соответствующую терапию.

При применении кларитромицина сообщалось о печеночной дисфункции (повышение активности печеночных ферментов в крови, гепатоцеллюлярный и/или холестатический гепатит с желтухой или без). Печеночная дисфункция может быть тяжелой, но обычно является обратимой. Имеются случаи печеночной недостаточности с летальным исходом, главным образом связанные с наличием серьезных сопутствующих заболеваний и/или одновременным применением других лекарственных средств. При появлении признаков и симптомов гепатита, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд, болезненность живота при пальпации, необходимо немедленно прекратить терапию кларитромицином. При наличии хронических заболеваний печени необходимо проводить регулярный контроль ферментов сыворотки крови.

При лечении практически всеми антибактериальными средствами, в том числе кларитромицином, описаны случаи псевдомембранозного колита, тяжесть которого может варьироваться от легкой до угрожающей жизни. При лечении практически всеми антибактериальными препаратами, в том числе кларитромицином, описаны случаи *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи, тяжесть которой может варьироваться от легкой диареи до угрожающей жизни колита. Антибактериальные препараты могут изменить нормальную микрофлору кишечника, что может привести к росту *Clostridium difficile*. Псевдомембранозный колит, вызванный *Clostridium difficile*, необходимо подозревать у всех пациентов, испытывающих появление диареи после применения антибактериальных средств. После проведения курса антибиотикотерапии необходимо тщательное медицинское наблюдение за пациентом. Описывались случаи развития псевдомембранозного колита спустя 2 месяца после приема антибиотиков.

При лечении макролидами, включая кларитромицин, наблюдалось удлинение сердечной реполяризации и интервала QT, вызывая риск развития сердечной аритмии и желудочковой тахикардии типа «пируэт» (см. раздел «Побочное действие»). Так как следующие ситуации могут привести к увеличению риска развития желудочковых аритмий (в том числе желудочковой тахикардии типа «пируэт»), то

### **- кларитромицин не должен применяться у следующих категорий пациентов:**

- у пациентов с гипокалиемией (см. раздел «Противопоказания»);
- одновременное назначение кларитромицина с астемизолом, цизапридом, пимозидом и терфенадином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»);
- у пациентов с врожденным или приобретенным удлинением интервала QT или наличием желудочковой аритмии в анамнезе (см. раздел «Противопоказания»);

- кларитромицин должен применяться с осторожностью у следующих категорий пациентов:

- у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), тяжелой сердечной недостаточностью, нарушениями проводимости или клинически значимой брадикардией (менее 50 уд. /мин.);
- у пациентов с электролитными нарушениями, такими как гипомагниемия;
- у пациентов, одновременно принимающих другие лекарственные препараты, связанные с удлинением интервала QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Возможно развитие перекрестной резистентности к кларитромицину и другим антибиотикам группы макролидов, а также линкомицину и клиндамицину. Учитывая растущую резистентность *Streptococcus pneumoniae* к макролидам, важно проводить тестирование чувствительности при назначении кларитромицина пациентам с внебольничной пневмонией. При госпитальной пневмонии кларитромицин следует применять в комбинации с соответствующими антибиотиками. Инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести чаще всего вызваны *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*. При этом оба возбудителя могут быть устойчивы к макролидам. Поэтому важно проводить тест на чувствительность. Макролиды можно применять при инфекциях, вызванных *Corynebacterium minutissimum*,

при угрях обыкновенных и роже, а также в тех ситуациях, когда нельзя применять пенициллин. Возможно усугубление симптомов миастении gravis у пациентов, принимающих кларитромицин.

В случае появления острых реакций гиперчувствительности, таких как анафилактическая реакция, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром), необходимо сразу же прекратить прием кларитромицина и начать соответствующую терапию. В случае совместного применения с варфарином или другими непрямыми антикоагулянтами необходимо контролировать МНО и протромбиновое время (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

#### **ФОРМА ВЫПУСКА**

*Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг:*

По 4 таблетки в ПВХ/Al блистер. 5 блистеров в картонную пачку с инструкцией по применению.

По 10 таблеток в ПВХ/Al блистер. 1 блистер в картонную пачку с инструкцией по применению.

*Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг:*

По 10 таблеток в Al/Al блистер. 1 блистер в картонную пачку с инструкцией по применению.

По 14 таблеток в Al/Al блистер. 1 блистер в картонную пачку с инструкцией по применению.

#### **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

В оригинальной упаковке (блистер в пачке) при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **СРОК ГОДНОСТИ**

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

#### **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК**

По рецепту врача.

#### **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

Микро Лабс Лимитед, 92, Промышленный комплекс Сипкот, Хосур - 635 126 (Т.Н.), Индия

#### **НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ / ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ**

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»), Россия  
142450 Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29.

Телефон/факс: (495) 702-95-03