

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
18.11.2009 № 843
Регистрационное удостоверение
№ UA/2547/01/01, UA/2547/01/02

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
КЛАРИТРОМИЦИН
(CLARITHROMYCIN)

Состав:

действующее вещество: clarithromycin;

1 таблетка содержит кларитромицина 250 мг или 500 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмалгликолят (тип А), натрия лаурилсульфат, гипромелоза, кальция стеарат, смесь для покрытия «Opadry II Yellow» (содержит: лактоза, моногидрат).

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа. Макролиды, линкозамиды и стрептограминны. Макролиды. Код АТС J01F A09.

Клинические характеристики.

Показания. Инфекции, вызванные чувствительными к Кларитромицину микроорганизмами:

- инфекции верхних дыхательных путей (фарингит, синусит, тонзиллит и др.);
- инфекции нижних дыхательных путей (бронхит, пневмония и др.);
- инфекции кожи и мягких тканей (фолликулит, эризипеллоид и др.);
- распространенные или локализованные микобактериальные инфекции;
- одонтогенные инфекции;
- эрадикация *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у пациентов с пептической язвой двенадцатиперстной кишки при угнетении секреции соляной кислоты, которое оказывают омепразол или лансопразол (активность Кларитромицина против *H. pylori* при нейтральном значении рН выше, чем при кислом рН).

Противопоказания.

- Гиперчувствительность к Кларитромицину, макролидам, а также к другим компонентам препарата;
- одновременное применение с каким-либо из следующих препаратов: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, эрготамин или дигидроэрготамин;
- детский возраст до 12 лет;
- период кормления грудью.

Способ применения и дозы.

Кларитромицин принимают перорально, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, независимо от приема пищи.

Взрослым и детям старше 12 лет рекомендуемая суточная доза Кларитромицина составляет 500 мг, разделенная на 2 приема; при инфекциях тяжелой степени суточная доза может быть увеличена до 1 г, разделенная на 2 приема.

Режим дозирования и продолжительность курса лечения, которая обычно составляет 5-14 дней, зависит от типа и тяжести инфекции, а также чувствительности возбудителя.

Лечение микобактериальной инфекции. Рекомендованная доза для взрослых – 500 мг 2 раза в сутки.

Лечение МАК-инфекций у больных на СПИД продолжается столько, сколько длится клиническая и микробиологическая эффективность препарата. Кларитромицин следует применять в комплексе с другими антимикобактериальными средствами. Продолжительность лечения других нетуберкулезных микобактериальных инфекций определяется врачом индивидуально.

Профилактика МАК-инфекций: рекомендованная доза Кларитромицина – 500 мг 2 раза в сутки.

Лечение одонтогенных инфекций: рекомендованная доза Кларитромицина – 250 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Для эрадикации H. pylori у пациентов с пептической язвой двенадцатиперстной кишки Кларитромицин назначают в составе комплексной терапии по утвержденным международным схемам:

1. "Тройная" терапия:

– в течение 1-2 недель по 2 раза в сутки: Кларитромицин 500 мг + амоксициллин 1000 мг + лансопразол 30 мг;

– в течение 1 недели по 2 раза в сутки: Кларитромицин 500 мг + метронидазол 400 мг + лансопразол 30 мг;

– в течение 1 недели: Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + омепразол 40 мг 1 раз в сутки + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки (или метронидазол 400 мг 2 раза в сутки);

– в течение 10 дней: Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + омепразол 20 мг 1 раз в сутки + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки.

2. "Двойная" терапия – в течение 2 недель: Кларитромицин 500 мг 3 раза в сутки + омепразол 40 мг 1 раз в сутки.

Пациенты с почечной недостаточностью.

Больным с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин дозу Кларитромицина следует уменьшить в 2 раза – по 250 мг 1 раз в сутки или при более тяжелых инфекциях – по 250 мг 2 раза в сутки. Лечение таких больных длится не более 14 дней.

Пациенты с нарушением функции печени.

При назначении Кларитромицина пациентам с нарушением функции печени необходимо быть осторожным. Однако при сохранении нормальной функции почек больным с умеренным или тяжелым нарушением функции печени коррекции дозы Кларитромицина не требуется.

У пациентов пожилого возраста с нормальной функцией почек дозирование препарата не требует коррекции.

Побочные реакции.

Общие реакции повышенной чувствительности и реакции со стороны кожи и ее производных: крапивница, кожная сыпь, в единичных случаях – ангионевротический отек, анафилактические реакции, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла.

Со стороны пищеварительного тракта и обмена веществ: тошнота, рвота, боль в животе, вздутие живота, диарея, очень редко – острый панкреатит, глоссит, стоматит, сухость во рту, грибковое поражение слизистой рта, изменение цвета языка и зубов, псевдомембранозный колит.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: головная боль, головокружение, чувство тревоги, очень редко – бессонница, депрессия, кошмарные сновидения, звон в ушах, временная потеря слуха, нарушение вкусовых ощущений

(дисгевзия, агевзия), нарушение обоняния (аносмия, паросмия), парестезии, судороги, спутанность сознания, дезориентация, галлюцинации, психозы и деперсонализация.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков, удлинение QT-интервала, желудочковая тахикардия по типу «пируэт».

Со стороны печени и почек: повышение активности печеночных ферментов, повышение показателей креатинина в сыворотке крови, очень редко – печеночная недостаточность, гепатит (в т.ч. холестатический), желтуха (холестатическая, гепатоцеллюлярная), интерстициальный нефрит, единичные случаи – повышение уровня мочевины в крови.

Со стороны системы кроветворения: в единичных случаях – лейкопения, тромбоцитопения.

Другие: гипогликемия, развитие суперинфекции, очень редко – миалгия, артралгия, увеит (преимущественно у пациентов, получающих сопутствующую терапию рифабутином), диспноэ. Сообщалось о развитии колхициновой токсичности (в том числе со смертельным исходом) при сочетанном применении Кларитромицина и колхицина, особенно у пациентов пожилого возраста, в том числе на фоне почечной недостаточности.

Передозировка. *Симптомы:* тошнота, рвота, диарея.

Лечение: немедленное промывание желудка и симптоматическое лечение. Гемодиализ и перитонеальный диализ не приводят к значительному изменению уровня Кларитромицина в сыворотке крови.

Есть данные об 1 случае развития изменений психического состояния, параноидного поведения, гипокалиемии и гипоксемии у пациента с биполярным психозом в анамнезе, который принял 8 г Кларитромицина.

Применение в период беременности или кормления грудью. Безопасность применения Кларитромицина в период беременности или кормления грудью не установлена. Не следует применять препарат в период беременности (особенно в I триместре) при отсутствии жизненных показаний к применению и без тщательной предварительной оценки соотношения польза/риск. Кларитромицин выделяется с грудным молоком. При необходимости применения препарата женщинам, которые кормят грудью, на период лечения кормление грудью следует прекратить.

Дети. Кларитромицин противопоказан для применения детям до 12 лет.

Особенности применения.

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

Длительный или повторный курс антибиотикотерапии может привести к быстрому росту резистентной микрофлоры, развитию суперинфекций.

Следует соблюдать осторожность при назначении Кларитромицина больным с нарушениями функций печени и/или почек, а также пациентам пожилого возраста (*см. раздел “Способ применения и дозы”*).

При приеме Кларитромицина в период лечения или через 1-2 месяца после окончания курса лечения возможны нарушения желудочно-кишечного тракта вплоть до псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*. При возникновении колита применение Кларитромицина следует прекратить и провести соответствующее лечение.

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

Сообщалось об усилении симптомов миастении (*myasthenia gravis*) у пациентов, получающих Кларитромицин.

Способность влиять на быстроту реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами. На данный момент сообщений нет. Однако при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами рекомендуется соблюдать особую осторожность, учитывая возможность развития нежелательных реакций со стороны нервной системы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Кларитромицин является ингибитором фермента CYP3A, поэтому следует соблюдать осторожность при назначении Кларитромицина с препаратами, метаболизирующихся посредством фермента CYP3A системы цитохрома P450, т.к. это может привести к повышению концентрации последнего в плазме крови, что, в свою очередь, может усилить или продлить его терапевтический эффект и риск возникновения побочных реакций. К таким препаратам относятся: алпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды спорыньи, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, пероральные антикоагулянты (например варфарин), пимозид, хинидин, рифабутин, сильденафил, симвастатин, такролимус, терфенадин, триазолам и винбластин. Подобный механизм взаимодействия отмечен при применении фенитоина, теофиллина и вальпроата, которые метаболизируются одним из изоферментов системы цитохрома P450.

Мощные индукторы ферментов цитохрома P450, такие как эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин, могут повышать метаболизм Кларитромицина, снижая его концентрацию в плазме крови, но повышая концентрацию 14-ОН-кларитромицина – микробиологически активного метаболита. Так как микробиологическая активность Кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина разная по отношению к различным бактериям, ожидаемый терапевтический эффект может быть не достигнут вследствие сочетанного применения Кларитромицина и индукторов ферментов цитохрома P450.

Флуконазол. Равновесные концентрации активного метаболита 14-ОН-кларитромицина значительно не изменялись при одновременном применении с флуконазолом. Изменения дозы Кларитромицина не требуется.

Ритонавир. Применение ритонавира и Кларитромицина приводит к значительному угнетению метаболизма Кларитромицина. 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 ≤ 30 мл/мин – на 75 %. Дозы Кларитромицина, превышающие 1 г/сут, не следует применять сочетанно с ритонавиром.

Антиаритмические средства. При одновременном применении Кларитромицина с хинидином или дизопирамидом возможны случаи желудочковой аритмии по типу «пируэт». Поэтому необходимо проводить ЭКГ - мониторинг и контроль уровня этих препаратов в крови во время лечения Кларитромицином.

Одновременное применение Кларитромицина с терфенадином, цизапридом, пимозидом или астемизолом может приводить к удлинению интервала QT и появлению аритмий, в том числе желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и аритмии по типу «пируэт». Одновременного назначения этих препаратов следует избегать.

Одновременное применение Кларитромицина и эрготамина или дигидроэрготамина ассоциируется с признаками острого эрготизма, что характеризуется вазоспазмом и ишемией конечностей и других тканей, включая ЦНС.

При одновременном приеме Кларитромицина и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, например ловастатина или симвастатина, очень редко наблюдался рабдомиолиз.

Омепразол. Применение Кларитромицина в комбинации с омепразолом приводит к повышению равновесных концентраций омепразола. При применении только омепразола сред-

нее значение pH желудочного сока при измерении в течение 24 ч составляет 5,2; при одновременном применении омепразола с Кларитромицином – 5,7.

При одновременном применении с Кларитромицином действие пероральных антикоагулянтов усиливается, поэтому необходимо контролировать величину протромбинового времени. Ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ). Существует вероятность повышения концентраций в плазме крови ингибиторов ФДЭ (силденафила, тадалафила и варденафила) при их применении с Кларитромицином, что может потребовать снижения дозы ингибиторов ФДЭ.

Зидовудин. Одновременное применение таблеток Кларитромицина и зидовудина у ВИЧ-инфицированных больных может вызвать снижение уровня зидовудина в крови.

Дигоксин. При приеме Кларитромицина одновременно с дигоксином может повышаться концентрация дигоксина в сыворотке крови, что требует в таких случаях контроля уровня последнего.

При одновременном применении Кларитромицина с рифабутином или рифампицином концентрация Кларитромицина в сыворотке крови снижается (более чем на 50 %).

Толтеродин. Снижение дозы толтеролина может потребоваться при его применении с Кларитромицином.

Триазолбензодиазепины (например альпразолам, мидазолам, триазолам). Следует избегать комбинированного применения перорального мидазолама и Кларитромицина. Для бензодиазепинов, элиминация которых не зависит от СYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), развитие клинически значимого взаимодействия с Кларитромицином маловероятно. Имеются данные о лекарственном взаимодействии и развитии побочных явлений со стороны ЦНС (такие как сонливость и спутанность сознания) при одновременном применении Кларитромицина и триазолама. Следует наблюдать пациента, учитывая возможность усиления фармакологических эффектов со стороны ЦНС.

Колхицин. При одновременном применении Кларитромицина и колхицина угнетение Pgp и/или СYP3A Кларитромицином может привести к повышению экспозиции колхицина. Необходимо наблюдать состояние пациентов с целью выявления клинических симптомов токсичности колхицина.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика. Кларитромицин – полусинтетический антибиотик группы макролидов. Обладает бактериостатическим действием относительно чувствительных микроорганизмов. В больших концентрациях в отношении отдельных микроорганизмов может оказывать бактерицидное действие. Механизм антибактериального действия – подавление синтеза белка путем связывания с 50S рибосомальной субъединицей бактерий.

Кларитромицин активен *in vitro* и в клинической практике в отношении следующих микроорганизмов:

грамположительные бактерии: Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Listeria monocytogenes;

граммотрицательные бактерии: Haemophilus influenzae (parainfluenzae), Neisseria gonorrhoeae, Legionella pneumophila, Moraxella catarrhalis;

микобактерии: Mycobacterium leprae, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium kansasii, комплекса Mycobacterium avium (MAC), в состав которого входят Mycobacterium avium и Mycobacterium intracellulare;

другие микроорганизмы: Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae (TWAR).

Большинство метициллин- и оксациллинрезистентных штаммов стафилококков не чувствительны к действию Кларитромицина.

Кларитромицин активен *in vitro* относительно большинства штаммов таких микроорганизмов, однако клиническая эффективность и безопасность его применения не установлены: Streptococcus agalactiae, Streptococci (группы C, F, G), Viridans group streptococci, Bordetella pertussis, Pasteurella multocida, Clostridium perfringens, Peptococcus niger, Propionibacterium

acnes, Bacteriodes melaninogenicus, Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum, Campylobacter jejuni.

Кларитромицин проявляет бактерицидное действие относительно нескольких штаммов бактерий: *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, H. pylori* и *Campylobacter spp.*

Фармакокинетика. После перорального приема Кларитромицин быстро абсорбируется, достигая максимальной концентрации через 2-3 часа. Сохраняет стабильность в кислой среде желудка. Прием с пищей уменьшает скорость, но не степень всасывания, что позволяет применять Кларитромицин независимо от приема пищи. Биодоступность – приблизительно 50 %.

Широко распределяется в тканях и жидкостях организма. Особенно высокие концентрации достигаются в слизистой оболочке носа, миндалинах и легких. Обладая высокой липофильностью и имея сродство с цитоплазматическими мембранами, Кларитромицин создает высокие концентрации в клетках и тканях, чем в плазме крови. Накапливается также в высоких концентрациях в лейкоцитах и макрофагах. Не проникает сквозь гематоэнцефалический барьер. С белками связывается 80 % препарата. Метаболизируется печенью с образованием активного метаболита 14-гидроксикларитромицина, который обладает противомикробной активностью, как и неизмененное вещество. Выводится с мочой 36 % дозы, с калом – 52 %. Период полувыведения Кларитромицина при нормальной функции почек: при дозе 250 мг 2 раза в сутки – 3-4 часа; при дозе 500 мг 2 раза в сутки – 4,5-4,8 часа. Период полувыведения 14-гидроксикларитромицина при нормальной функции почек: при дозе 250 мг 2 раза в сутки – 5-6 часов; при дозе 500 мг 2 раза в сутки – 6,9-8,7 часа.

При нарушении функции почек величина периода полувыведения увеличивается в зависимости от степени тяжести почечной недостаточности.

Фармацевтические характеристики.

Основные физико-химические свойства: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, с двояковыпуклой поверхностью, с риской с одной стороны таблетки и тиснением «КМП» с другой. На поперечном срезе заметно ядро белого цвета.

Срок хранения. 3 года.

Условия хранения. В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере, 1 блистер в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ОАО «Киевмедпрепарат».

Адрес. Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.

Дата последнего пересмотра.