

ИНСТРУКЦИЯ
(информация для специалиста)
по медицинскому применению препарата

КЛАРИКАР
Klaricare

**Наименование лекарственного средства**

Кларикар, Klaricare.

Международное непатентованное название

Кларитромицин

Качественный и количественный состав**Кларикар таблетки, покрытые пленочной оболочкой 500мг**

Каждая таблетка содержит:

действующее вещество - кларитромицин 500 мг,

вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, тальк, плаздон К29/32, крахмал 1500, кроскармеллоза натрия, авицел рН 102, оболочка: тартразин Е 102, опадрай ОУ-В-28920 (поливиниловый спирт, титана диоксид, тальк, лецитин, ксантановая камедь).

Фармацевтическая форма

таблетки, покрытые пленочной оболочкой;

Краткая характеристика готовой лекарственной формы

овальные таблетки, покрытые светло-желтой пленочной оболочкой

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные средства для системного применения. Макролиды.

Код АТХ: J01FA09

Фармакологические свойства**Фармакодинамические свойства**

Активный ингредиент Кларикара - кларитромицин - антибиотик из группы макролидов, является полусинтетическим производным эритромицина. Кларитромицин подавляет синтез белков в микробной клетке на стадии деления микроорганизма, взаимодействуя с 50S рибосомальной субъединицей бактерий. Действует, в основном, бактериостатически, в высоких дозах на высокочувствительные микроорганизмы – бактерицидно.

In vitro Кларикар активен в отношении:

Грамположительных бактерий: Staphylococcus aureus (methicillin susceptible); Streptococcus pyogenes (Group A beta-hemolytic streptococci), alpha-hemolytic streptococci (viridans group); Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae; Streptococcus agalactiae; Listeria monocytogenes.

Грамотрицательных бактерий: Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae; Legionella pneumophila, Bordetella pertussis, Helicobacter pylori; Campylobacter jejuni.

Анаэробных бактерий: Чувствительные к макролидам Bacteroides fragilis; Clostridium perfringens; Peptococcus species; Peptostreptococcus species; Propionibacterium acnes.

Других микроорганизмов: Mycoplasma pneumoniae; Ureaplasma urealyticum; Chlamydia pneumoniae; Chlamydia trachomatis; Mycobacterium avium; Mycobacterium leprae.

Кларикар может проявлять бактерицидное действие в отношении:

Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, H. pylori and Campylobacter spp.

Микробиологическая активность метаболита такая же, как у исходного вещества, или в 1,1- 2 раза слабее в отношении большинства микроорганизмов. Исключение составляет Haemophilus influenzae, в отношении которого эффективность метаболита в 2 раза выше. Исходное вещество и его основной метаболит оказывают синергическое (аддитивное) действие в отношении Haemophilus influenzae в условиях in vitro и in vivo в зависимости от культуры бактерий.

Кларикар устойчив к действию бета-лактамаз. Большинство метициллинрезистентных штаммов резистентны и к кларитромицину.

К препарату нечувствительны Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp.

Фармакокинетические свойства

Кларикар быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта после приема внутрь. Абсолютная биодоступность после приема внутрь составляет 50%. Максимальная концентрация в плазме наблюдается через 2 часа. Равновесная концентрация в плазме достигается через 2-3 дня и составляет примерно 1 мкг/мл.

Степень связывания кларитромицина с белками плазмы крови составляет в среднем около 70% в интервале плазменных концентраций от 0,45 до 4,5 мкг/мл. Снижение степени связывания до 41% при концентрации в плазме 45 мкг/мл вероятно обусловлено насыщением мест связывания белков плазмы, однако данный эффект наблюдается только при значительном превышении плазменных концентраций.

Кларитромицин подвергается метаболизму путем окисления и стереоспецифического гидроксирования в позиции С14 с участием печеночной системы цитохрома Р450 с последующим N-метилированием. Для кларитромицина было описано три метаболита: N-деметилкларитромицин; декладинозил-кларитромицина и 14-гидроксикларитромицин. Основным активным метаболитом является 14-гидроксикларитромицин, который составляет 10-15% от принятой дозы.

Кларикар и его метаболиты интенсивно распределяются во всех органах и тканях организма, при этом самая высокая концентрация обнаруживается в печени и легких. Активно накапливается в иммунных клетках. Нет данных о проникновении препарата в цереброспинальную жидкость.

Период полувыведения кларитромицина и его активного метаболита составляют соответственно 5,3 и 7,7 часа. При более высоких концентрациях происходит, вероятно, увеличение периода полувыведения кларитромицина и его активного метаболита, при этом период полувыведения активного метаболита как правило больше.

Период полувыведения Кларикара из плазмы составляет 3-4 часа при приеме дозы 250 мг с интервалом 12 часов, но он увеличивается до 5-7 часов при приеме дозы 500 мг с интервалом 12 часов. Около 40% кларитромицина выводится с мочой и 30% кларитромицина - с желчью.

Особые популяции

Нарушения функции почек: при нарушении функции почек снижается элиминация кларитромицина, что приводит к повышению плазменных концентраций кларитромицина и его активного метаболита.

Равновесные концентрации Кларитромицина у пациентов с *печеночной недостаточностью* не отличаются от таковых у пациентов с нормальной функцией печени; тем не менее, равновесные концентрации 14-гидроксикларитромицина у пациентов с нарушениями функции печени были ниже. У пациентов с печеночной недостаточностью снижение образования 14-гидроксикларитромицина, по меньшей мере, частично компенсируется увеличением почечного клиренса кларитромицина в сравнение со здоровыми пациентами.

Пожилых возраст

У пациентов пожилого возраста (65-81 год), получавших по 500 мг кларитромицина каждые 12 ч, в равновесном состоянии C_{max} и AUC кларитромицина и 14-гидроксикларитромицина были повышены по сравнению с таковыми у здоровых пациентов молодого возраста. Однако, в ходе клинических испытаний, разницы между двумя группами не выявили, когда была внесена поправка на клиренс креатинина. Изменения фармакокинетики кларитромицина отражают функцию почек, а не возраст пациента. При применении у пожилых людей, страдающих тяжелой почечной недостаточностью, требуется корректировка дозы кларитромицина.

Клинические свойства

Показания к применению

Кларикар применяют для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к нему микроорганизмами, в т.ч.:

- инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов (в т.ч., фарингит, тонзиллит, синусит);
- инфекции нижних отделов дыхательных путей (бронхит, пневмония, в т.ч. атипичная пневмония);
- неосложненные инфекции кожи и мягких тканей (в т.ч., импетиго, рожистое воспаление, абсцессы, фолликулит, фурункулы, целлюлит, раневая инфекция);
- диссеминированные или локализованные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*; локализованные инфекции, вызванные *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* или *Mycobacterium kansasii* ;
- эрадикация *Helicobacter pylori* у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, при угнетении секреции соляной кислоты (в составе комбинированной терапии).

Способ применения и режим дозирования

Кларикар таблетки 500 мг не следует назначать пациентам, если обычная доза препарата составляет 250 мг, поскольку таблетки не могут быть разделены.

Для взрослых и детей старше 12 лет разовая доза, в среднем, составляет 250 мг, частота приема – 2 раза в сутки. В случаях тяжелых инфекций доза может быть увеличена до 500 мг каждые 12 часов.

Курс лечения – 6-14 дней.

При стрептококковом фарингите/тонзиллите – курс лечения не менее 10 дней.

При лечении микобактериальной инфекции начальная доза составляет 500 мг, два раза в сутки. Если через 3-4 недели не наблюдаются улучшения клинического или микробиологического состояния, дневная доза может быть увеличена до 1000 мг дважды в день.

При лечении инфекций, вызванных атипичными микобактериями (МАК) у больных СПИДом, рекомендуется продолжать лечение до достижения клинической или микробиологической эффективности, но в любом случае по усмотрению лечащего врача. Кларитромицин следует принимать совместно с другими антимикобактериальными препаратами.

Для эрадикации *H. pylori* предлагаются следующие схемы лечения:

Тройная терапия:

Кларитромицин 500 мг, два раза в день, одновременно с приемом амоксицилина 1000 мг, два раза в день и омепразола 20 мг, один раз в день, в течение 7-10 дней.

Кларитромицин 500 мг, два раза в день, одновременно с приемом лансопразола 30 мг, два раза в день и амоксицилина 1000 мг, два раза в день, в течение 10 дней.

Двойная терапия:

Кларитромицин 500 мг, три раза в день, одновременно с приемом омепразола 40 мг, один раз в день, в течение 14 дней, затем принимать омепразол 20 мг или 40 мг, один раз в день последующие 14 дней.

Кларитромицин 500 мг, три раза в день, одновременно с приемом лансопразола 60 мг, один раз в день, в течение 14 дней. Дальнейшее угнетение кислотности желудочного сока может потребоваться для заживления язвы.

Не требуется коррекция дозы Кларитромицина при наличии печеночной недостаточности. Больным с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) дозу препарата следует уменьшить в 2 раза или увеличить промежуток времени в 2 раза. Длительность приема у данной группы пациентов не должна превышать 14 дней.

Кларикар таблетки 500 мг не следует назначать пациентам с почечной недостаточностью, когда клиренс креатинина менее 30 мл/мин, если обычная доза препарата при нормальной функции почек составляет 250 мг, поскольку таблетки не могут быть разделены.

Применение у лиц пожилого возраста не требует коррекции дозы.

Кларикар может приниматься вне зависимости от приема пищи, пища не оказывается влияния на степень биодоступности кларитромицина, только незначительно замедляет абсорбцию.

Пациентам пожилого возраста изменять режим дозирования не требуется

Дозы Кларикара для детей

Детям до 12 лет препарат рекомендуется назначать в форме суспензии.

Побочные эффекты

Наиболее частыми при применении кларитромицина являлись такие побочные реакции, как боли в области живота, диарея, тошнота, рвота и изменение вкуса. Данные побочные реакции являются, как правило, легкими по степени тяжести и согласуются с имеющимися сведениями по профилю безопасности антибиотиков группы макролидов.

При применении кларитромицина были выявлены следующие побочные реакции:

очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100 < 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000 < 1/100$), редкие ($\geq 1/10000 < 1/1000$), очень редкие ($< 1/10000$) включая отдельные случаи.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - тошнота, диарея, рвота, абдоминальная боль, диспепсия, стоматит, глоссит, обратимое изменение цвета зубов и языка; нечасто - гастрит, запор, сухость слизистой рта, метеоризм, искажение вкусовых ощущений; очень редко - панкреатит, псевдомембранозный колит.

Со стороны гепато-билиарной системы: нечасто - нарушение функции печени, которые как правило носят временный и обратимый характер, временное повышение активности трансаминаз, гепатит и холестаз с желтухой или без таковой, увеличение уровня гаммаглутамилтрансферазы; очень редко - печеночная недостаточность, холестатический гепатит, холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярная желтуха.

Со стороны ЦНС: часто - головная боль, изменения обоняния, изменения вкуса; нечасто - головокружение, тремор; очень редко - парестезия, судороги.

Нарушения психики: часто - бессонница; нечасто - беспокойство; очень редко - дезориентация, деперсонализация, депрессия, галлюцинации, психотические нарушения.

Со стороны органов чувств: нечасто - головокружение, нарушение слуха, тиннит; очень редко - обратимая потеря слуха.

Со стороны скелетно-мышечной системы: нечасто - артралгия, миалгия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - сердцебиение, очень редко - желудочковая аритмия, желудочковая тахикардия по типу *torsade de pointes*, удлинение интервала QT.

Со стороны системы кроветворения: нечасто - лейкопения; нейтропения, агранулоцитоз, эозинофилия; в отдельных случаях - тромбоцитопения.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто - сыпь, гипергидроз; нечасто - зуд, крапивница; очень редко - синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Инфекции и инвазии: кандидоз полости рта, вагинальная инфекция, рожа, эритразмы.

Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, анафилактические реакции.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: повышение уровня креатинина, очень редко - интерстициальный нефрит, почечная недостаточность.

Общие расстройства: нечасто - недомогание, астения, боль в груди, озноб, усталость

Пациенты с нарушением иммунной системы.

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

У взрослых больных, которые получали кларитромицин суточной дозой 1000 мг, наиболее частыми побочными эффектами были тошнота, рвота, нарушение вкуса, боль в животе, диарея, сыпь, вздутие живота, головная боль, запор, нарушение слуха, повышение содержания АЛТ и АСТ. Нечасто возникали диспноэ, бессонница и сухость во рту. У 2 - 3 % пациентов наблюдалось значительное повышение уровней АЛТ и АСТ и значительное снижение

количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови. У нескольких пациентов наблюдалось повышение содержания мочевины в крови.

Прочие: редко - гипогликемия (у пациентов, получавших гипогликемические препараты), геморрагии.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к кларитромицину, антибиотикам группы макролидов и вспомогательным веществам лекарственного средства.
- Одновременный прием кларитромицина с одним из следующих лекарственных препаратов: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, т.к. это может привести к удлинению интервала QT, сердечной аритмии, включая вентрикулярную тахикардию, фибрилляцию желудочков и желудочковую тахикардию типа пирует.
- Одновременный прием кларитромицина и эрготамина или дигидроэрготамина, что может привести к отравлению спорыньей.
- Одновременный прием ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы ловастатина или симвастатина ввиду риска развития рабдомиолиза. Прием статинов на период приема кларитромицина должен быть прекращен.
- Пациенты, имевшие в анамнезе удлинение интервала QT или желудочковые сердечные аритмии, включая torsade de pointes.
- Беременность, период лактации.
- Пациентам с почечной или печеночной недостаточностью, принимающим ингибиторы Р-гликопротеина или сильные ингибиторы фермента СYP3A4 противопоказано совместное применение с колхицином.
- Кларикар не следует назначать пациентам с гипокалиемией (в связи с риском удлинения QT)
- Кларикар не следует назначать пациентам, которые страдают от тяжелых заболеваний печени с одновременным нарушением функций

Применение лекарства при беременности и грудном вскармливании

Поскольку безопасность применения кларитромицина в период беременности и кормления грудью до сегодняшнего дня не была установлена, он противопоказан для применения у женщин в период беременности и кормления грудью, за исключением случаев, когда польза для матери превышает риск для плода.

Кларитромицин выделяется в грудное молоко.

Передозировка

Симптомы: Возможно развитие симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта. У пациента с биполярным психозом в анамнезе, принявшего 8 граммов кларитромицина развились изменения умственного состояния, параноидное поведение, гипокалиемия и гипоксемия.

Лечение: производят промывание желудка, удаляют невсосавшийся препарат, в дальнейшем – симптоматическая терапия. Как и в случае с другими макролидами, маловероятно, чтобы гемодиализ или перитонеальный диализ существенно влияли на содержание кларитромицина в сыворотке крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и пищевыми продуктами.

Взаимодействие с участием СYP3A4

Одновременное назначение кларитромицина, являющегося ингибитором СYP3A4, с лекарственными средствами, метаболизм которых происходит преимущественно с участием СYP3A4, может привести к повышению концентрации принимаемых одновременно лекарственных средств, усилению их терапевтического действия и повышению риска развития побочных реакций. Кларитромицин следует назначать с осторожностью пациентам, получающим лечение препаратами, являющимися субстратами изофермента СYP3A4, в особенности в случае, если они имеют узкий терапевтический интервал (например, карбамазепин) и/или в основном метаболизируются данным изоферментом.

Следует рассмотреть целесообразность снижения дозы и, в случаях, когда это возможно, мониторинг плазменных концентраций при одновременном назначении с кларитромицином лекарственных средств, преимущественно метаболизирующихся с участием изофермента CYP3A4.

Для следующих лекарственных средств доказан или предполагается метаболизм изоферментом CYP3A4: алпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды спорыньи, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, пероральные антикоагулянты (например, варфарин), пимозид, хинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин, такролимус, терфенадин, триазолам, винбластин. Лекарственные средства, вступающие в реакцию взаимодействия по аналогичному механизму, но с участием других изоферментов системы цитохрома P450, включают фенитоин, теофиллин и вальпроат.

Толтеродин

Основной путь метаболизма толтеродина включает участие изофермента CYP2D6. Однако у части популяции, имеющей низкий уровень активности изофермента CYP2D6, определено, что метаболизм толтеродина осуществляется изоферментом CYP3A4. У данной части популяции ингибирование CYP3A4 может привести к значительному увеличению плазменных концентраций толтеродина. В случаях, когда пациент является медленным метаболизатором по CYP2D6 может потребоваться снижение дозы толтеродина при одновременном назначении с кларитромицином.

Триазолбензодиазепины (например, алпрозолам, мидазолам, триазолам)

При одновременном назначении мидазолама с таблетками кларитромицина (250 мг два раза в день) наблюдалось увеличение AUC мидазолама в 2,7 раза после внутривенного введения и в 7 раз после перорального приема. Следует избегать одновременного назначения пероральной формы мидазолама и кларитромицина. При необходимости внутривенного введения мидазолама на фоне приема кларитромицина следует тщательно контролировать состояние пациента с целью возможности снижения дозы. Аналогичное предостережение распространяется на другие бензодиазепины, метаболизирующиеся изоферментом CYP3A4, в особенности триазолам и алпрозолам. Для бензодиазепинов, метаболизм которых не требует участия CYP3A4 (темазепам, нитразепам, лоразепам), клинически значимые взаимодействия с кларитромицином маловероятны.

В ходе пострегистрационного мониторинга сообщалось о случаях проявления лекарственного взаимодействия и нарушениях со стороны ЦНС (сонливость, спутанность сознания) при одновременном назначении кларитромицина и триазолама. В этом случае рекомендуется контроль состояния пациентов в отношении возможного усиления воздействия на ЦНС.

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы

Одновременное назначение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано. Как и в случае других антибиотиков группы макролидов, сообщалось о способности кларитромицина повышать плазменные концентрации ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы. Были выявлены редкие случаи развития рабдомиолиза у пациентов, принимавших одновременно данные лекарственные средства. Следует контролировать состояние пациентов в отношении признаков и симптомов развития миопатии. Сообщалось о редких случаях развития рабдомиолиза у пациентов, одновременно принимающих кларитромицин и аторвастатин или розувастатин. При необходимости одновременного приема с кларитромицином, аторвастатин или розувастатин должны назначаться в минимально возможных дозах. При проведении гиполипидемической терапии следует снизить дозу статинов или назначить препараты данной группы, метаболизм которых не зависит от активности CYP3A4 (например, флувастатин или правастатин).

Пероральные антикоагулянты

В ходе пострегистрационного мониторинга были выявлены случаи потенцирования действия пероральных антикоагулянтов при одновременном приеме с кларитромицином. Рекомендуется контроль международного нормализованного отношения и протромбинового времени при необходимости назначения кларитромицина на фоне приема пероральных антикоагулянтов.

Колхицин

Колхицин является субстратом CYP3A4 и транспортного белка Р-гликопротеина. Кларитромицин, как и другие макролидные антибиотики, является ингибитором CYP3A4 и Р-гликопротеина. При одновременном назначении кларитромицина и колхицина ингибирование CYP3A4 и Р-гликопротеина может привести к повышению плазменных концентраций и увеличению продолжительности действия колхицина. Следует контролировать состояние пациентов в отношении проявления возможных клинических симптомов колхициновой токсичности.

Силденафил, тадалафил и варденафил

Каждый из вышеуказанных ингибиторов фосфодиэстеразы метаболизируется, как минимум частично, с участием изофермента CYP3A4. При одновременном назначении с кларитромицином возможно ингибирование активности CYP3A4, что может привести к увеличению плазменных концентраций ингибиторов фосфодиэстеразы. Следует рассмотреть целесообразность снижения доз силденафила, тадалафила и варденафила при одновременном приеме с кларитромицином.

Цизаприд, тимозид

Сообщалось о случаях повышения плазменных концентраций цизаприда при одновременном назначении с кларитромицином. Повышение плазменной концентрации цизаприда может приводить к значительному удлинению интервала QT и развитию аритмий, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и аритмию по типу *torsade de pointes*. Подобное влияние на плазменные концентрации кларитромицина может оказывать также пимозид с риском развития аналогичных нарушений ритма. Одновременное назначение данных лекарственных средств противопоказано ввиду риска развития жизнеугрожающих побочных реакций в результате реакции взаимодействия.

Терфенадин, астемизол

Сообщалось о способности макролидов изменять метаболизм терфенадина, что приводило к повышению его плазменных концентраций и развитию сердечных аритмий ввиду удлинения интервала QT, таких как желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков и аритмия по типу *torsade de pointes*. Подобные эффекты наблюдались также при одновременном назначении астемизола и антибиотиков группы макролидов. Исходя из этого одновременное назначение данных лекарственных средств противопоказано.

Эрготамин, дигидроэрготамин

В ходе пострегистрационного мониторинга были выявлены случаи развития острой токсичности алкалоидов спорыньи (эрготизм), которые характеризовались вазоспазмом, ишемией конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему при одновременном приеме кларитромицина и эрготамина или дигидроэрготамина. Одновременное применение данных лекарственных средств противопоказано.

Антиаритмические лекарственные средства

Сообщалось о случаях развития желудочковых аритмий ввиду удлинения интервала QT при одновременном приеме хинидина или дизопирамида и кларитромицина. Рекомендуется контроль ЭКГ и мониторинг сывороточных концентраций при одновременном назначении данных лекарственных средств.

Циклоспорин

Возможно развитие реакции лекарственного взаимодействия при одновременном назначении кларитромицина и циклоспорина.

Этравирин

Действие кларитромицина ослабляется этравиринном, однако, концентрация активного метаболита 14- гидроксикларитромицинаповышается. В связи с тем, что 14- гидроксикларитромицин имеет пониженную активность против *Mycobacterium avium complex* (MAC), общая активность против этого патогена может быть изменена. Поэтому при лечении MAC следует рассмотреть применение альтернативных кларитромицину лекарственных средств.

Теофиллин, карбамазепин

Результаты клинических исследований показали, что существует незначительное, но статистически значимое ($p \leq 0.05$) увеличение концентрации теофиллина или карбамазепина в плазме крови при их одновременном применении с кларитромицином. Может потребоваться корректировка дозы (уменьшить).

Фенитоин и вальпроат

Зарегистрированы спонтанные или опубликованные сообщения о взаимодействии ингибиторов СYP3A, включая кларитромицин, с лекарственными средствами, которые не считаются метаболизируемыми СYP3A (например, фенитоин, вальпроат). Рекомендуются определение уровней этих лекарственных средств в сыворотке крови при одновременном назначении их с кларитромицином.

Влияние других лекарственных средств на кларитромицин

Лекарственные средства, которые являются индукторами СYP3A (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, препараты зверобоя), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтическим уровням кларитромицина и снижению его эффективности. Кроме того, может возникнуть необходимость контроля плазменных уровней индуктора СYP3A, которые могут быть повышены из-за ингибирования СYP3A кларитромицином (см. также инструкцию для медицинского применения соответствующего индуктора СYP3A4). Одновременное применение *рифабутина* и кларитромицина приводило к повышению уровней рифабутина и снижению уровней кларитромицина в плазме крови с одновременным повышением риска появления увеита.

Влияние следующих лекарственных средств на концентрацию кларитромицина в крови известно или допускается, поэтому может потребоваться изменение дозы или применение альтернативной терапии:

Этравирин

Действие кларитромицина ослабляется этравирином; однако концентрация активного метаболита 14-ОН-кларитромицина повышается. Поскольку 14-ОН-кларитромицин имеет сниженную активность против *Mycobacterium avium complex* (MAC), общая активность против этого патогена может быть изменена. Поэтому для лечения MAC нужно рассмотреть применение альтернативных кларитромицину лекарственных средств.

Эфавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Сильные индукторы системы цитохрома P450, такие как эфавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин могут усиливать метаболизм кларитромицина и снижать его плазменные концентрации, повышая при этом плазменные концентрации 14-гидроксикларитромицина, также являющегося микробиологически активным соединением. Поскольку антибактериальная активность кларитромицина и 14-гидроксикларитромицина различны в отношении различных штаммов бактерий, возможно нарушение предполагаемого терапевтического эффекта при одновременном назначении кларитромицина и указанных индукторов печеночных изоферментов.

Флуконазол

Одновременное назначение флуконазола в дозе 200 мг один раз в день и кларитромицина в дозе 500 мг два раза в день 21-му здоровому добровольцу приводило к повышению минимальных равновесных плазменных концентраций кларитромицина ($C_{\text{мин}}$) и площади под фармакокинетической кривой (AUC) на 33% и 18% соответственно. Равновесные концентрации активного метаболита 14-гидроксикларитромицина не изменялись существенно при одновременном назначении флуконазола. Изменение дозы кларитромицина не является необходимым.

Дигоксин

Дигоксин является субстратом P-гликопротеина, активность которого ингибируется кларитромицином. При одновременном назначении кларитромицина и дигоксина возможно увеличение плазменных концентраций и длительности действия дигоксина ввиду подавления кларитромицином активности P-гликопротеина. В ходе пострегистрационного мониторинга

были выявлены случаи повышения плазменных концентраций, а также случаи проявления клинических симптомов, подобных дигоксиновой токсичности, включая случаи развития аритмий, на фоне одновременного назначения дигоксина и кларитромицина. Необходимо тщательно мониторировать плазменные концентрации дигоксина при его одновременном назначении с кларитромицином.

Зидовудин

Одновременное назначение таблеток кларитромицина и зидовудина ВИЧ-инфицированным взрослым пациентам может приводить к снижению равновесных концентраций зидовудина. Поскольку причиной данного взаимодействия является нарушение абсорбции зидовудина при одновременном приеме с кларитромицином, данное взаимодействие можно в значительной степени избежать путем разделения приема и введения интервала между приемом кларитромицина и зидовудина продолжительностью в 4 часа. Данное взаимодействие не наблюдается у детей, принимающих кларитромицин в форме суспензии совместно с зидовудином и диданозином. Также данное взаимодействие не характерно для внутривенных инфузий кларитромицина.

Двунаправленные лекарственные взаимодействия

Атазанавир

Кларитромицин и атазанавир являются одновременно субстратами и ингибиторами CYP3A4 и имеются доказательства двунаправленного взаимодействия данных лекарственных средств при одновременном приеме. Одновременное назначение кларитромицина (500 мг два раза в день) и атазанавира (400 мг один раз в день) приводило к 2-кратному увеличению экспозиции кларитромицина и 70% снижению экспозиции 14-гидрокси-кларитромицина с 28% повышением AUC атазанавира. Поскольку кларитромицин имеет широкий терапевтический интервал, изменение режима дозирования не является необходимым при одновременном назначении данных лекарственных средств пациентам с нормальной функцией почек. У пациентов, имеющих умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина от 30 до 60 мл/мин), доза кларитромицина должна быть снижена на 50%. У пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин доза кларитромицина должна быть снижена на 75% с подбором формы выпуска, позволяющей обеспечить данный режим дозирования. Кларитромицин не должен назначаться в дозе более 1000 мг в день одновременно с ингибиторами протеаз.

Итраконазол

Кларитромицин и итраконазол являются одновременно субстратами и ингибиторами CYP3A4, что приводит к развитию двунаправленного взаимодействия данных лекарственных средств при одновременном приеме. Кларитромицин может повышать плазменные концентрации итраконазола, в то время как итраконазол может повышать плазменные концентрации кларитромицина. Следует контролировать состояние пациентов, одновременно принимающих итраконазол и кларитромицин, в отношении возможных признаков и симптомов усиления или увеличения продолжительности фармакологического эффекта.

Саквинавир

Кларитромицин и саквинавир являются одновременно субстратами и ингибиторами CYP3A4, и имеются доказательства двунаправленного взаимодействия данных лекарственных средств при одновременном приеме. Одновременное назначение кларитромицина (500 мг два раза в день) и саквинавира (в мягких желатиновых капсулах, 1200 мг три раза в день) 12 здоровым добровольцам приводило к 177% и 187% повышениям равновесных значений AUC и C_{\max} соответственно по сравнению с приемом одного саквинавира. Значения AUC и C_{\max} кларитромицина были приблизительно на 40% выше значений, наблюдаемых при приеме одного кларитромицина. Не требуется изменения режима дозирования в случае, если одновременный прием двух лекарственных средств ограничен во времени и назначаются изученные режимы дозирования/формы выпуска. Данные, полученные в ходе исследований по изучению лекарственных взаимодействий с назначением саквинавира в мягких желатиновых капсулах, могут не отражать эффекты, которые наблюдаются при применении твердых желатиновых капсул. Данные, полученные в ходе исследований по изучению лекарственных

взаимодействий с назначением одного саквинавира, могут не отражать эффекты, которые наблюдаются при назначении комбинации саквинавир/ритонавир. В случаях, когда саквинавир назначается в комбинации с ритонавиром, следует принимать во внимание потенциальное влияние ритонавира на фармакокинетику кларитромицина.

В фармакокинетических исследованиях было показано, что одновременный прием ритонавира каждые 8 часов и кларитромицина в дозе 500 мг каждые 12 часов приводит к существенному торможению метаболизма кларитромицина. Отмечалось увеличение C_{\max} кларитромицина на 31%, C_{\min} на 182% и AUC на 77%. Поскольку кларитромицин характеризуется широким терапевтическим интервалом, снижение дозы кларитромицина у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. Однако у пациентов с почечной недостаточностью необходимо снижение дозы кларитромицина на 50% при клиренсе креатинина от 30 до 60 мл/мин и на 75% при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин.

Не следует назначаться кларитромицин в дозе более 1000 мг в сутки при одновременном приеме ритонавира.

Верапамил

При одновременном назначении кларитромицина и верапамила наблюдались случаи развития гипотензии, брадиаритмии и лактоацидоза.

Омепразол

При одновременном приеме Кларикура и омепразола значительно повышается концентрации омепразола в плазме крови и немного повышается концентрация кларитромицина в плазме крови.

Маалокс, ранитидин

Концентрация кларитромицина в плазме крови также повышается при совместном приеме с Маалоксом и ранитидином.

Меры предосторожности

Перекрестная резистентность

Возможно наличие перекрестной резистентности между кларитромицином и другими антибиотиками группы макролидов, а также линкомицином и клиндамицином.

Нарушения функции печени

Поскольку метаболизм и выведение кларитромицина происходит с участием печени, следует соблюдать осторожность при назначении Кларикура пациентам с нарушениями функции печени. Следует также соблюдать осторожность при назначении кларитромицина пациентам со средней и тяжелой степенью нарушения функции почек, а также пациентам пожилого возраста (старше 65 лет).

Пациенты должны быть проконсультированы о необходимости остановки лечения и незамедлительного обращения к лечащему врачу в случае если у них проявляются признаки или симптомы нарушения функции печени, такие как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд, боль в животе.

Нарушения функции почек

При нарушении функции почек доза кларитромицина должна быть соответствующим образом откорректирована (см. раздел «Способ применения и режим дозирования»). У пожилых пациентов следует принимать во внимание возможное имеющееся снижение функции почек. Особая осторожность требуется в случаях тяжелой почечной недостаточности.

Колхицин:

Зарегистрированы пострегистрационные 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. Некоторые случаи заканчивались летальным исходом. В случае необходимости совместного приема колхицина и кларитромицина, пациент должен находиться под постоянным наблюдением врача, чтобы исключить вероятность развития клинических симптомов отравления колхицином.

Рекомендуется с осторожностью принимать кларитромицин одновременно с такими триазоло-бензодиазепинами, как триазолам и мидазолам. Также рекомендуется с осторожностью принимать кларитромицин одновременно с ототоксичными антибиотиками, в частности с аминогликозидами. Рекомендуется проводить периодический контроль вестибулярной и слуховой функций, как во время, так и после такого лечения.

Вследствие опасности удлинения интервала QT кларитромицин должен использоваться с осторожностью у пациентов с ишемической болезнью сердца, тяжелой сердечной недостаточностью, гипомагниемией, брадикардией (< 50 bpm) и другими лекарственными средствами, действие которых направлено на удлинение интервала QT и лечение желудочковой тахикардии типа пирует. Кларитромицин не должен назначаться пациентам с врожденным или приобретенным удлиненным интервалом QT, а также пациентам с желудочковой аритмией.

Пероральные сахароснижающие средства/инсулин:

Одновременный прием кларитромицина и пероральных сахароснижающих средств и/или инсулина может привести к тяжелой гипогликемии. Одновременный прием кларитромицина с такими сахароснижающими средствами, как натеглинид, пиоглитазон, репаглинид и росиглитазон может вызвать подавление действия фермента СУР3А и привести к гипогликемии. Следует внимательно отслеживать концентрацию глюкозы в крови.

Удлинение интервала QT

При одновременном приеме кларитромицина и цизаприда возможно повышение плазменных концентраций кларитромицина, что может приводить к удлинению интервала QT и повышению риска развития желудочковых аритмий, фибрилляции желудочков, а также аритмии по типу *torsade de pointes*. Подобное влияние на плазменные концентрации кларитромицина может оказывать также пимозид с риском развития аналогичных нарушений ритма.

Гранулоцитопения

При применении кларитромицина были выявлены случаи развития гранулоцитопении, которые носили обратимый характер с восстановлением числа гранулоцитов после прекращения терапии.

Развитие суперинфекции

Длительное или повторное применение антибиотиков может вызвать избыточный рост резистентных бактерий и грибковых клеток. При возникновении суперинфекции следует прекратить применение кларитромицина и назначить соответствующее лечение.

Миастения

Сообщалось о случаях обострения симптомов миастении у пациентов на фоне приема кларитромицина.

Кларикар содержит в качестве вспомогательного вещества краситель тартразин Е 102, который может вызывать аллергические реакции.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с нарушением функции печени, со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек.

Псевдомембранозный колит может случиться у больных, принимающих любые антимикробные средства, включая макролиды. При постановке диагноза псевдомембранозного колита в легких случаях достаточно прекратить прием препарата, в умеренных и тяжелых случаях - необходимо назначение жидкости и электролитов, а также антибактериальных средств, эффективных против *Clostridium difficile*.

Инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести.

Данные инфекции очень часто вызваны бактериями *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, которые могут быть устойчивы к макролидам. В связи с этим, необходимо проводить тест на чувствительность к антибиотикам. В тех случаях, когда прием бета лактамных антибиотиков невозможен (например, вследствие аллергии), рекомендуется принимать другие антибиотики, например клиндамицин. В настоящее время макролиды играют основную роль только при инфекциях кожи и мягких тканей, вызываемых *Corynebacterium minutissimum* (эритразма), а также угрях обыкновенных, рожистом воспалении, и в тех случаях, когда нет возможности установить лечение на основе пенициллина.