Инструкция по применению
Кларитромицин-Вертекс Таблетки 500 мг 7 шт

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки
Страна: Россия
Производитель: Вертекс
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Кларитромицин
Количество в упаковке: 14
Дозировка действующего вещества: 500 мг

Описание

Овальные, двояковыпуклые таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Действующее вещество

Кларитромицин

Состав

Одна таблетка с пролонгированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой, содержит: действующее вещество: кларитромицин - 500,0 мг, вспомогательные вещества: гипромеллоза 2208 (100 мПа-с) - 200,0 мг, гипромеллоза 2910 (50 мПа-с) - 150,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 137,5 мг, кремния диоксид коллоидный - 2,5 мг, магния стеарат - 10,0 мг, пленочная оболочка: [гипромеллоза 2910 (6 мПа-с) - 15,0 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) - 5,820 мг, тальк - 5,778 мг, титана диоксид - 3,261мг, краситель железа оксид желтый - 0,141 мг] или [сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу 2910 (6 мПа-с) (50%), гипролозу (гидроксипропилцеллюлозу) (19,4%), тальк (19,26%), титана диоксид (10,87%), краситель железа оксид желтый (0,47 %)] - 30,0 мг.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Всасывание Фармакокинетика кларитромицина в лекарственной форме таблетки с пролонгированным высвобождением была изучена у взрослых по сравнению с кларитромицином в лекарственной форме таблетки с обычным высвобождением в дозах 250 и 500 мг. Всасывание кларитромицина в обоих случаях было одинаковым при назначении в эквивалентных дозах. Кларитромицин метаболизируется в системе цитохрома P450 3A (CYP3A) печени. Абсолютная биодоступность кларитромицина составляет около 50%. При приеме повторных доз кумуляции практически не обнаружено и характер метаболизма в организме человека не изменялся. Распределение метаболизм и выведение In vitro Кларитромицин связывается с белками плазмы крови на 70% в концентрации от 045 до 45 мкг/мл. При концентрации 45 мкг/мл связывание снижается до 41% вероятно в результате насыщения мест связывания. Это наблюдается только при концентрациях многократно превышающих терапевтические. Здоровые У пациентов принимавших 500 мг кларитромицина один раз в день во время приема пищи максимальная концентрация (Cmax) кларитромицина и 14-OH-кларитромицина в плазме крови составляла 13 мкг/мл и 048 мкг/мл соответственно. Периоды полувыведения (T1/2) кларитромицина и метаболита составляли 53 часа и 77 часов соответственно. При приеме разовой дозы кларитромицина в форме таблеток пролонгированного действия 1000 мг (2 х 500 мг) Cmax кларитромицина и его гидроксилированного метаболита достигала 24 мкг/мл и 067 мкг/мл соответственно. T1/2 кларитромицина при приеме в дозе 1000 мг составил 58 часа тогда как аналогичный показатель для 14-OH-кларитромицина составил 89 часа. Время достижения максимальной концентрации (Tmax) при приеме как 500 мг так и 1000 мг составило приблизительно 6 часов. Cmax 14-OH-кларитромицина не увеличивалась пропорционально дозе кларитромицина в то время как T1/2как кларитромицина так и его гидроксилированного метаболита имел тенденцию к увеличению с повышением дозы. Такая нелинейная фармакокинетика кларитромицина в сочетании с уменьшением образования 14-гидроксилированных и N-деметилированных продуктов при высоких дозах указывает на нелинейный метаболизм кларитромицина который становится более выраженным при высоких дозах. Почками выводится приблизительно 40% поступившего в организм кларитромицина. Кишечником выводится примерно 30%. Пациенты Кларитромицин и его метаболит 14-OH-кларитромицин быстро проникают в ткани и жидкости организма. Имеются ограниченные данные свидетельствующие о том что концентрация кларитромицина в цереброспинальной жидкости при приеме внутрь незначительна (т.е. только 1-2% от концентрации в плазме крови при нормальной проницаемости гематоэнцефалического барьера). Концентрация в тканях обычно в несколько раз выше чем в плазме крови. Фармакокинетика у особых групп

пациентов Пациенты с нарушениями функции печени У пациентов со средней и тяжелой степенью нарушения функции печени но с сохраненной функцией почек коррекция дозы кларитромицина не требуется. Равновесная концентрация в плазме крови и системный клиренс кларитромицина не отличаются у пациентов данной группы и здоровых пациентов. Равновесная концентрация 14-ОН-кларитромицина у пациентов с нарушениями функции печени ниже чем у здоровых. Пациенты с нарушениями функции почек При нарушении функции почек увеличиваются минимальная концентрация (Cmin) и Cmaxкларитромицина в плазме крови T1/2 площадь под фармакокинетической кривой "концентрация-время" (AUC) кларитромицина и его метаболита 14-ОН-кларитромицина. Константа элиминации и выведение почками уменьшаются. Степень изменений этих параметров зависит от степени нарушения функции почек. Пациенты пожилого возраста У пациентов пожилого возраста концентрация кларитромицина и его метаболита 14-ОН-кларитромицина в крови была выше а выведение медленнее чем у группы молодых людей. Однако после коррекции с учетом почечного клиренса креатинина (КК) не было отличий в обеих группах. Таким образом основное влияние на фармакокинетические параметры кларитромицина оказывает функция почек а не возраст.

Показания

Инфекционно-воспалительные заболевания вызванные чувствительными к кларитромицину микроорганизмами: - инфекции нижних дыхательных путей (такие как бронхит пневмония), - инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (такие как фарингит синусит), - инфекции кожи и мягких тканей (такие как фолликулит воспаление подкожной клетчатки рожа).

Способ применения и дозы

Внутрь. Таблетки не разламывать и не разжевывать их необходимо проглатывать целиком. Взрослым и детям старше 12 лет - по 1 таблетке (500 мг) 1 раз в день во время еды. При тяжелых инфекциях дозу увеличивают до 2 таблеток (1000 мг) 1 раз в день во время еды. Обычная продолжительность лечения от 5 до 14 дней. Исключение составляют внебольничная пневмония и синусит которые требуют лечения от 6 до 14 дней. Нарушения функции почек Для пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин) обычная рекомендуемая доза составляет 250 мг один раз в сутки в этом случае возможно применение препаратов кларитромицина в таблетках покрытых пленочной оболочкой 250 мг. При более тяжелых инфекциях рекомендуемая доза - одна таблетка 500 мг с пролонгированным высвобождением кларитромицина. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК от 30 до 60 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Применение у детей младше 12 лет Применение кларитромицина в виде таблеток у детей младше 12 лет не изучалось.

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 средствами"), - одновременный прием кларитромицина с алкалоидами спорыньи например эрготамином дигидроэрготамином (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"), - одновременный прием кларитромицина с мидазоламом для перорального применения (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"), - одновременный прием кларитромицина с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статинами) которые в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4 (ловастатин симвастатин) в связи с повышением риска миопатии включая рабдомиолиз (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"), - одновременный прием кларитромицина с колхицином (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"), - 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 или желудочковая тахикардия типа "пируэт" (см. разделы "Особые указания" и "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"), - 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, - детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Применение при беременности и кормлении грудью

Безопасность применения кларитромицина во время беременности и грудного вскармливания не установлена. Беременность Применение препарата при беременности (особенно в I триместре) возможно только в тех случаях когда отсутствует альтернативная терапия а предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода. Период грудного вскармливания Кларитромицин выводится вместе с грудным молоком. При необходимости приема кларитромицина грудное вскармливание необходимо прекратить.

Побочные действия

Классификация частоты развития побочных эффектов согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ⩾1/10, часто от ⩾ 1/100

до < 1/10, нечасто от ⩾ 1/1000 до < 1/100, редко от ⩾ 1/10000 до < 1/1000, очень редко < 1/10000 включая отдельные сообщения, частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным. Аллергические реакции: часто - сыпь, нечасто - анафилактоидная реакция1 гиперчувствительность дерматит буллезный1 зуд крапивница макуло-папулезная сыпь3, частота неизвестна - анафилактическая реакция ангионевротический отек серьезные кожные нежелательные реакции (например острый генерализованный экзантематозный пустулез) синдром Стивенса-Джонсона токсический эпидермальный некролиз лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром). Нарушения со стороны нервной системы: часто - головная боль бессонница, нечасто - потеря сознания1 дискинезия1 головокружение сонливость тремор беспокойство повышенная возбудимость3, частота неизвестна - судороги психотические расстройства спутанность сознания деперсонализация депрессия дезориентация галлюцинации нарушения сновидений ("кошмарные" сновидения) парестезия мания. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - интенсивное потоотделение, частота неизвестна - акне. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна - почечная недостаточность интерстициальный нефрит. Нарушения со стороны метаболизма и питания: нечасто - анорексия снижение аппетита. Нарушения со стороны мышечной скелетной и соединительной ткани: нечасто - мышечный спазм3 костно-мышечная скованность1 миалгия2, частота неизвестна - рабдомиолиз2* миопатия. Нарушения со стороны пищеварительной системы: часто - диарея рвота диспепсия тошнота боль в области живота, нечасто - эзофагит1 гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь2 гастрит прокталгия2 стоматит глоссит вздутие живота4 запор сухость во рту отрыжка метеоризм холестаз4 гепатит в том числе холестатический и гепатоцеллюлярный4, частота неизвестна - острый панкреатит изменение цвета языка и зубов печеночная недостаточность холестатическая желтуха. Нарушения со стороны дыхательной системы органов грудной клетки и средостения: нечасто - астма1 носовое кровотечение2 тромбоэмболия легочной артерии1. Нарушения со стороны органов чувств: часто - дисгевзия извращение вкуса, нечасто - вертиго нарушение слуха звон в ушах, частота неизвестна - глухота агевзия (потеря вкусовых ощущений) паросмия аносмия. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - вазодилатация1, нечасто - остановка сердца1 фибрилляция предсердий1 удлинение интервала QT на электрокардиограмме экстрасистолия1 ощущение сердцебиения, частота неизвестна - желудочковая тахикардия в том числе типа "пируэт" фибрилляция желудочков кровотечение. Лабораторные и инструментальные данные: часто - отклонение в печеночной пробе, нечасто - повышение концентрации креатинина1 повышение концентрации мочевины1 изменение отношения альбумин-глобулин1 лейкопения нейтропения4 эозинофилия4 тромбоцитемия3 повышение

активности: аланинаминотрансферазы (АЛТ) аспартатаминотрансферазы (АСТ) гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ) щелочной фосфатазы (ЩФ)4 лактатдегидрогеназы (ЛДГ)4, частота неизвестна - агранулоцитоз тромбоцитопения увеличение значения международного нормализованного отношения (МНО) удлинение протромбинового времени изменение цвета мочи повышение концентрации билирубина в крови. Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто - флебит в месте инъекции1. часто - боль в месте инъекции1 воспаление в месте инъекции1. нечасто - недомогание4 гипертермия3 астения боль в грудной клетке4 озноб4 утомляемость4. Инфекции и инвазии: нечасто - целлюлит1 кандидоз гастроэнтерит2 вторичные инфекции (в том числе вагинальные), частота неизвестна - псевдомембранозный колит рожа. Предполагается что частота тип и тяжесть нежелательных реакций у детей такая же как у взрослых. 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.

Передозировка

Симптомы Прием большой дозы кларитромицина может вызывать 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 плазме крови что характерно и для других препаратов группы макролидов.

Взаимодействие с другими препаратами

Применение следующих препаратов совместно с кларитромицином противопоказано в связи с возможностью развития серьезных побочных эффектов Цизаприд пимозид терфенадин и астемизол При совместном приеме кларитромицина с цизапридом пимозидом терфенадином или астемизолом сообщалось о повышении концентрации последних в плазме крови что может привести к увеличению интервала QT и появлению сердечных аритмий включая желудочковую тахикардию фибрилляцию желудочков 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 эрготаминов: сосудистый спазм ишемия конечностей и других тканей включая центральную нервную систему. Одновременное применение кларитромицина и алкалоидов спорыньи противопоказано (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 случаях рабдомиолиза у пациентов принимавших кларитромицин совместно с данными препаратами. В случае необходимости

применения кларитромицина следует прекратить прием ловастатина или симвастатина на время терапии. Кларитромицин следует применять с осторожностью при комбинированной терапии с другими статинами. В случае необходимости совместного приема рекомендуется принимать наименьшую дозу статина. Рекомендуется 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 рифабутин 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 которая может повыситься из-за ингибирования изофермента CYP3A кларитромицином. При совместном применении рифабутина и кларитромицина наблюдалось повышение плазменной концентрации рифабутина 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 понижать концентрацию кларитромицина в плазме и вместе с тем повышать концентрацию 14-OH-кларитромицина - метаболита также являющегося микробиологически активным. Поскольку микробиологическая активность кларитромицина и 14-OH-кларитромицина отличается в отношении различных бактерий терапевтический эффект может снижаться при совместном применении кларитромицина и индукторов ферментов. Этравирин Концентрация кларитромицина снижается при использовании этравирина но повышается концентрация активного метаболита 14-OH-кларитромицина. Поскольку 14-OH-кларитромицин обладает низкой активностью по отношению к инфекциям Mycobacterium avium complex (MAC) может меняться общая активность в отношении этих возбудителей поэтому для лечения MAC следует рассматривать альтернативное лечение. Флуконазол Совместный прием флуконазола в дозе 200 мг ежедневно и кларитромицина в дозе 500 мг два раза в день у 21 здорового добровольца привел к увеличению среднего значения Cmin и AUC на 33% и 18% соответственно. При этом совместный прием значительно не влиял на среднюю равновесную концентрацию активного метаболита 14-OH-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 Cmax кларитромицина увеличилась на 31% Cmin увеличилась на 182% и AUC увеличилась на 77%. Было отмечено практически полное подавление образования 14-OH-кларитромицина. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина уменьшение его дозы у пациентов с нормальной почечной функцией не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью целесообразно рассмотреть следующие варианты коррекции дозы: при КК 30-60 мл /мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50%. Ритонавир не следует совместно принимать с кларитромицином в дозах превышающих 1 г/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 препаратов"). Действие кларитромицина на другие препараты Антиаритмические средства (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 удлинения интервала QT а также следует контролировать сывороточные концентрации этих препаратов. При постмаркетинговом 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 и росиглитазон) может привести к ингибированию изофермента CYP3A кларитромицином в результате чего может развиться гипогликемия. Рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы. Взаимодействия обусловленные изоферментом CYP3A Совместный прием кларитромицина который как известно ингибирует изофермент 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 метаболизируются 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 агонистам изофермента CYP3A относятся следующие препараты противопоказанные к совместному применению с кларитромицином: астемизол цизаприд пимозид терфенадин ловастатин симвастатин и алкалоиды 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 (Cmax AUC и T1 /2 увеличились на 30% 89% и 34% соответственно). Среднее значение pH в желудке в течение 24 ч составляло 52 при приеме только омепразола и 57 при приеме омепразола совместно с кларитромицином. Силденафил тадалафил и варденафил Каждый из этих ингибиторов фосфодиэстеразы метаболизируется по крайней мере частично с участием изофермента 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 толтеродина осуществляется через 2D6 изоформу цитохрома P450 (CYP2D6). Однако в части популяции лишенной изофермента CYP2D6 метаболизм происходит через изофермент CYP3A. В этой группе населения подавление изофермента CYP3A приводит к значительно более высоким концентрациям толтеродина в плазме крови. В популяции с низким уровнем

метаболизма через изофермент CYP2D6 может потребоваться снижение дозы толтеродина в присутствии ингибиторов изофермента CYP3A таких как кларитромицин. Бензодиазепины (например алпразолам мидазолам триазолам) При совместном применении мидазолама и таблеток кларитромицина (500 мг два раза в день) отмечалось увеличение AUC мидазолама в 27 раза после внутривенного введения. 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 триазолам и алпразолам. Для бензодиазепинов выведение которых не зависит от изофермента CYP3A (темазепам нитразепам лоразепам) маловероятно клинически значимое взаимодействие с кларитромицином. При совместном применении кларитромицина и триазолама 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 изофермента CYP3A так и белка-переносчика Р-гликопротеида (Pgp). Известно что кларитромицин и другие макролиды являются ингибиторами изофермента CYP3A и Pgp. При совместном приеме кларитромицина и колхицина ингибирование Pgp и/или изофермента CYP3A может привести к усилению действия колхицина. Зарегистрированы постмаркетинговые сообщения о случаях отравления колхицином при его одновременном приеме с кларитромицином чаще у пожилых пациентов с 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 кларитромицина и дигоксина 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 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 в значительной степени можно избежать принимая кларитромицин и зидовудин с интервалом в 4 ч. 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 взаимодействии ингибиторов изофермента CYP3A (включая кларитромицин) с препаратами которые не метаболизируются с помощью изофермента CYP3A (фенитоином и вальпроевой кислотой). Для данных препаратов при совместном применении с кларитромицином рекомендуется определение их сывороточных концентраций т.к. имеются сообщения об их повышении. Двунаправленное взаимодействие препаратов Атазанавир Кларитромицин и атазанавир являются как субстратами так и ингибиторами изофермента CYP3A. Существует свидетельство двунаправленного взаимодействия этих препаратов. Совместное применение кларитромицина (500 мг два раза в день) и атазанавира (400 мг один раз в день) может привести к двукратному увеличению воздействия кларитромицина и уменьшению воздействия 14-OH-кларитромицина на 70% с увеличением AUC атазанавира на 28%. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина уменьшение его дозы у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК 30-60 мл/мин) доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50%, у пациентов с КК 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. Одновременное применение кларитромицина (500 мг два раза в день) и саквинавира (в мягких желатиновых капсулах 1200 мг три раза в день) у 12 здоровых добровольцев вызывало увеличение AUC и Cmax саквинавира на 177% и 187% соответственно в сравнении с приемом саквинавира в отдельности. Значения AUC и Cmax кларитромицина были приблизительно на 40% выше чем при монотерапии кларитромицином. При совместном применении этих двух препаратов в течение ограниченного времени в дозах/составах указанных выше коррекция дозы не требуется. Результаты исследования лекарственных взаимодействий с использованием саквинавира в мягких желатиновых капсулах могут 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

Назначение кларитромицина беременным женщинам должно проводиться при тщательной оценке соотношения риска и пользы особенно в течение первых трех месяцев беременности. 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 активности 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 угрожающего жизни колита. Антибактериальные препараты могут изменить нормальную микрофлору кишечника что может привести к росту C. difficile. Псевдомембранозный колит вызванный Clostridium difficile необходимо подозревать у всех пациентов у которых после применения антибактериальных средств развилась диарея. 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 приводить к увеличению риска развития желудочковых аритмий (включая желудочковую тахикардию 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 зарегистрированным удлинением интервала QT или наличием желудочковой аритмии в анамнезе (см. раздел "Противопоказания"), Кларитромицин должен применяться с осторожностью у следующих категорий пациентов: у пациентов с ИБС тяжелой сердечной недостаточностью нарушениями проводимости или клинически значимой брадикардией, 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 средствами"). В ходе эпидемиологических исследований по изучению риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов при применении макролидов были получены неоднозначные результаты. В некоторых наблюдательных исследованиях был установлен кратковременный риск развития аритмии инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний связанных с применением макролидов включая кларитромицин. При назначении кларитромицина следует соотносить предполагаемую пользу от приема препарата с данными рисками. 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 minutisimum заболеваниях угри вульгарные и рожа а также в тех ситуациях когда нельзя применять пенициллин. В случае появления острых реакций гиперчувствительности таких как анафилактическая реакция тяжелые кожные лекарственные реакции (например острый генерализованный экзантематозный пустулез) синдром Стивенса-Джонсона токсический эпидермальный некролиз и 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 средствами"). Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.: Данные относительно влияния кларитромицина на способность к управлению транспортными средствами и механизмами отсутствуют. Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами учитывая потенциальную возможность головокружения вертиго спутанности сознания и дезориентации которые могут возникнуть при применении данного препарата.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °C. Хранить в недоступном для детей месте.