

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
КЛАЦИД СР / KLACID® SR

Торговое название лекарственного средства: КЛАЦИД СР

Международное непатентованное название: кларитромицин.

Описание:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, овалоидной формы.

Состав лекарственного средства: 1 таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Активное вещество: кларитромицин – 500.0 мг.

Вспомогательные вещества: лимонная кислота безводная – 128.00 мг, натрия альгинат – 120.00 мг, натрия кальция альгинат – 15.00 мг, лактоза – 115.00 мг, повидон-К30 – 30.00 мг, тальк – 30.00 мг, стеариновая кислота – 21.00 мг, магния стеарат – 10.00 мг.

Пленочное покрытие: гипромеллоза – 9.81 мг, макрогол 400 – 3.27 мг, макрогол 8000 – 3.27 мг, титана диоксид – 1.64 мг, краситель хинолиновый желтый (E104) алюминиевый лак – 1.23 мг, сорбиновая кислота – 0.16 мг.

Форма выпуска: таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа: Противомикробные средства для системного применения. Макролиды.

Код АТХ: J01F A09

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Кларитромицин является полусинтетическим макролидным антибиотиком, полученным путем замещения CH_3O -группы гидроксильной (ОН) группой в 6-м положении лактонного кольца эритромицина, более точно это – 6-О-метилэритромицин А. Данный антибиотик представляет собой белый или почти белый порошок с горьким вкусом, практически без запаха, фактически нерастворимый в воде и малорастворимый в этаноле, метаноле и ацетонитриле. Его молекулярная масса равна 747.96.

Микробиология

Кларитромицин оказывает свое антибактериальное действие, взаимодействуя с 50S рибосомальной субъединицей и подавляя синтез белка бактерий, чувствительных к нему. Кларитромицин продемонстрировал высокую активность *in vitro* в отношении, как стандартных лабораторных штаммов бактерий, так и выделенных у пациентов в ходе клинической практики. Проявляет высокую активность в отношении многих аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) кларитромицина для большинства возбудителей меньше, чем МПК эритромицина в среднем на одно \log_2 разведение.

Данные, полученные *in vitro*, указывают также на то, что кларитромицин обладает высокой активностью в отношении *Legionella pneumophila*, и *Mycoplasma pneumoniae*. Он оказывает бактерицидное действие в отношении *Helicobacter pylori*; эта активность кларитромицина более высокая при нейтральном pH, чем при кислом. Данные, полученные *in vitro* и *in vivo*, показывают, что кларитромицин обладает активностью в отношении клинически значимых видов микобактерий. Данные, полученные *in vitro*, указывают на то, что виды *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* и другие, не ферментирующие лактозу грамотрицательные бактерии не чувствительны к кларитромицину.

Активность кларитромицина в отношении большинства штаммов, перечисленных ниже микроорганизмов, доказана как *in vitro*, так и в клинической практике при заболеваниях, перечисленных в разделе «Показания к медицинскому применению»:

Аэробные грамположительные микроорганизмы

Staphylococcus aureus

Streptococcus pneumoniae

*Streptococcus pyogenes**Listeria monocytogenes***Аэробные грамотрицательные микроорганизмы***Haemophilus influenzae**Haemophilus parainfluenzae**Moraxella catarrhalis**Neisseria gonorrhoeae**Legionella pneumophila***Другие микроорганизмы***Mycoplasma pneumoniae**Chlamydia pneumoniae* (TWAR)**Микобактерии***Mycobacterium leprae**Mycobacterium kansasii**Mycobacterium chelonae**Mycobacterium fortuitum**Mycobacterium avium* complex (MAC), комплекс, включающий *Mycobacterium avium*,*Mycobacterium intracellulare*

Продукция бета-лактамазы не оказывает влияния на активность кларитромицина.

ПРИМЕЧАНИЕ: Большинство штаммов стафилококков, устойчивых к метициллину и оксациллину, обладают устойчивостью и к кларитромицину.

Helicobacter*Helicobacter pylori*

В культурах, приготовленных до проведения терапии, выделяли *H. pylori* и перед началом лечения определяли минимальную подавляющую концентрацию у 104 пациентов. Из них у 4 пациентов были выявлены резистентные к кларитромицину штаммы *H. pylori*, у 2 пациентов – штаммы с промежуточной резистентностью, и у 98 пациентов изоляты *H. pylori* были чувствительны к кларитромицину.

Имеются следующие данные, полученные *in vitro*, **но их клиническая значимость не известна**. Кларитромицин демонстрирует активность *in vitro* в отношении большинства штаммов нижеследующих микроорганизмов; однако безопасность и эффективность кларитромицина в клинической практике не подтверждена контролируруемыми клиническими исследованиями.

Аэробные грамположительные микроорганизмы*Streptococcus agalactiae*

Стрептококки (группы C, F, G)

Стрептококки группы Viridans

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы*Bordetella pertussis**Pasteurella multocida***Анаэробные грамположительные микроорганизмы***Clostridium perfringens**Peptococcus niger**Propionibacterium acnes***Анаэробные грамотрицательные микроорганизмы***Bacteroides melaninogenicus***Спирохеты***Borrelia burgdorferi**Treponema pallidum***Кампилобактерии***Campylobacter jejuni*

Основным метаболитом кларитромицина в организме человека является микробиологически активный метаболит 14-ОН-кларитромицин. Для большинства микроорганизмов этот мета-

болит столь же активен или в 1-2 раза менее активен, чем исходное соединение, за исключением *H. influenzae*, в отношении которого он в два раза более активен. Исходное соединение и 14-ОН-метаболит вызывают аддитивный или синергический эффект в отношении *H. influenzae* в условиях *in vitro* и *in vivo* (в зависимости от штамма бактерий).

На нескольких животных инфекционных моделях в эксперименте было обнаружено, что кларитромицин в 2-10 раз активнее эритромицина. Было, например, показано, что он более эффективен, чем эритромицин при генерализованной инфекции у мышей, подкожном абсцессе у мышей и инфекциях дыхательных путей у мышей, вызываемых *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, и *H. influenzae*. У морских свинок с *Legionella*-инфекцией этот эффект был более выраженным; интраперитонеальная доза кларитромицина 1.6 мг/кг/сут была эффективнее, чем 50 мг/кг/сут эритромицина.

Тесты на чувствительность

Количественные методы, требующие измерения диаметра зоны, дают наиболее точные оценки чувствительности бактерий к противомикробным препаратам. В одной из рекомендуемых процедур для тестирования чувствительности используют диски, пропитанные 15 мкг кларитромицина (диффузионный тест Kirby-Bauer); при интерпретации результатов учитывается наличие корреляции диаметра зоны подавления для этого диска со значениями минимальной подавляющей концентрации для кларитромицина. Минимальная подавляющая концентрация определяется методом разведения в бульоне или агаре.

При проведении этих процедур заключение из лаборатории о «чувствительности» указывает на то, что инфицирующий микроорганизм, вероятнее всего, ответит на терапию. Заключение со словом «устойчивый» указывает на то, что инфицирующий микроорганизм, вероятнее всего, не ответит на терапию. Заключение со словами «промежуточная резистентность» говорит о том, что терапевтический эффект данного препарата может быть сомнительным или же микроорганизм будет чувствительным, если использовать более высокие дозы (промежуточная резистентность также называется - умеренная чувствительность).

Фармакокинетика

Всасывание

Кинетика кларитромицина для приема внутрь в форме таблеток с модифицированным высвобождением сравнивалась с таковой для таблеток кларитромицина немедленного высвобождения 250 мг и 500 мг. Степень всасывания препаратов в обоих случаях была эквивалентной при назначении в одинаковых суточных дозах. Абсолютная биодоступность составляет около 50%. При приеме повторных доз препарата кумуляции практически не обнаружено, и характер метаболизма в организме человека не изменялся. Основываясь на данных по эквивалентной степени всасывания, применимы следующие данные для лекарственной формы с модифицированным высвобождением, полученные *in vitro* и *in vivo*.

Распределение, метаболизм и выведение

In vitro

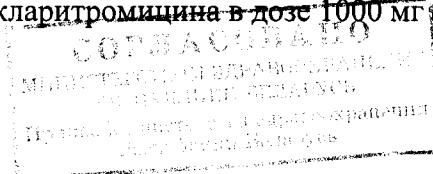
Исследования *in vitro* показали связывание кларитромицина с белками плазмы человека, в среднем, на 70% в концентрации от 0.45 мкг/мл до 4.5 мкг/мл. При концентрации 45 мкг/мл связывание снижается до 41%, вероятно, в результате насыщения мест связывания. Это наблюдается только при концентрациях, многократно превышающих терапевтическую.

In vivo

Результаты исследований на животных показали, что уровень кларитромицина во всех тканях, кроме центральной нервной системы, в несколько раз превышал уровень циркулирующего в крови препарата. Самую высокую концентрацию находили обычно в печени и легких, где соотношение "ткань/плазма" достигало 10-20.

Здоровые добровольцы

Максимальные равновесные плазменные концентрации кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина у пациентов после приема 500 мг кларитромицина с модифицированным высвобождением один раз в день после приема пищи составляли 1.3 мкг/мл и 0.48 мкг/мл, соответственно. Период полувыведения исходного препарата и метаболита составляли около 5.3 часа и 7.7 часа, соответственно. При приеме кларитромицина в дозе 1000 мг один раз в



день (2x500 мг) равновесные C_{max} кларитромицина и его гидроксированного метаболита составляли 2.4 мкг/мл и 0.67 мкг/мл, соответственно. Период полувыведения исходного препарата при приеме дозы 1000 мг равнялся приблизительно 5.8 часа, тогда как для 14-ОН-кларитромицина он составлял около 8.9 часа. T_{max} для доз 500 мг и 1000 мг составляло около шести часов. Равновесная концентрация 14-ОН-кларитромицина не увеличивалась пропорционально дозе кларитромицина, в то время как период полувыведения как кларитромицина, так и его гидроксированного метаболита имел тенденцию к увеличению с повышением дозы. Такая нелинейная фармакокинетика кларитромицина в сочетании с уменьшением образования 14-гидроксированных и N-деметилованных продуктов при высоких дозах указывает на нелинейный метаболизм кларитромицина, который становится более выраженным при высоких дозах.

С мочой выводится около 40 % дозы кларитромицина, через кишечник – 30 %.

Пациенты

Кларитромицин и его метаболит 14-ОН-кларитромицин быстро проникают в ткани и жидкости организма. Имеются ограниченные данные исследований небольшого количества пациентов, свидетельствующие о том, что концентрация кларитромицина в цереброспинальной жидкости при пероральном приеме незначительна (т.е. только 1-2% от концентрации в сыворотке крови при нормальной проницаемости гематоэнцефалического барьера). Концентрация в тканях обычно в несколько раз выше, чем в сыворотке крови.

Нарушение функции печени

В исследовании сравнения группы здоровых добровольцев с группой пациентов с нарушением функции печени, которые принимали 250 мг кларитромицина дважды в день в течение двух дней и разовую дозу 250 мг на третий день, равновесная концентрация в плазме крови и системный клиренс кларитромицина существенно не отличались в обеих группах. В противоположность этому, равновесная концентрация 14-ОН-метаболита была заметно ниже в группе пациентов с нарушением функции печени. Сниженный метаболический клиренс исходного соединения 14-гидроксированием был частично компенсирован повышением почечного клиренса исходного препарата, приводя к сопоставимым равновесным концентрациям исходного препарата у пациентов с нарушенной функцией печени и у здоровых добровольцев. Эти результаты указывают на то, что у лиц с умеренным или тяжелым поражением печени, но нормальной функцией почек никакой коррекции дозы не требуется.

Нарушение функции почек

Было проведено исследование с целью оценки и сравнения фармакокинетического профиля многократных пероральных доз кларитромицина (500 мг) с участием пациентов с нормальной и сниженной функцией почек. Концентрация в плазме, период полувыведения, C_{max} и C_{min} для кларитромицина и его 14-ОН-метаболита были выше, а AUC – больше у пациентов с нарушением функции почек. Константа элиминации и выведение с мочой были более низкими. Степень изменения этих параметров зависит от степени нарушения функции почек: чем тяжелее поражение почек, тем более существенна разница (см. разделы «Способ применения и дозировка» и «Противопоказания»).

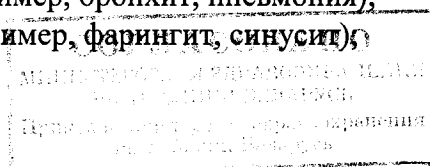
Пациенты пожилого возраста

Было также проведено исследование с целью оценки и сравнения безопасности и фармакокинетического профиля многократных доз кларитромицина 500 мг внутрь у здоровых пожилых людей мужского и женского пола и молодых здоровых взрослых мужского пола. В группе пожилых людей концентрация в плазме исходного препарата и 14-ОН-метаболита была выше, а выведение – медленнее, чем в группе молодых. Однако при условии корреляции почечного клиренса с клиренсом креатинина, никаких различий между двумя группами не было. Из этих результатов сделан вывод, что любое изменение фармакокинетики связано с функцией почек, а не с возрастом как таковым.

Показания к применению

Лечение инфекций, вызванных чувствительными к кларитромицину микроорганизмами:

- инфекции нижних дыхательных путей (например, бронхит, пневмония);
- инфекции верхних дыхательных путей (например, фарингит, синусит);



– инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести (например, фолликулит, воспаление подкожной клетчатки, рожа).

Необходимо принимать во внимание официальные руководства по надлежащему использованию антибактериальных средств.

Способ применения и дозировка

Взрослые

Обычная рекомендуемая дозировка таблеток кларитромицина с модифицированным действием у взрослых и детей 12 лет и старше – 500 мг один раз в день во время еды. При более тяжелых инфекциях дозировка может быть увеличена до 1000 мг один раз в день (2x500 мг). Обычная продолжительность терапии – от 5 до 14 дней, кроме лечения внебольничной пневмонии и синусита, которые требуют терапии в течение 6–14 дней.

Таблетки Клацид СР не разламывать и не разжевывать, их необходимо проглатывать целиком.

Нарушение функции почек

У пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин, дозу кларитромицина следует снизить вдвое, т.е. 250 мг один раз в сутки или 250 мг дважды в сутки при более тяжелых инфекциях. Максимальная длительность лечения у пациентов этой группы не должна превышать 14 дней.

Клацид СР или Кларитромицин таблетки с модифицированным высвобождением противопоказаны пациентам данной группы, поскольку таблетки нельзя делить, что не позволяет снизить дозу ниже 500 мг/сут (см. раздел «Противопоказания»).

Дети

Использование кларитромицина с модифицированным высвобождением не исследовано у детей младше 12 лет.

В случае пропуска очередного приема лекарственного средства Клацид СР

В случае пропуска очередного приема препарата Клацид СР в назначенное время, необходимо принять пропущенную дозу как можно быстрее. Не следует увеличивать суточную дозу Клацида СР, рекомендованную лечащим врачом. Нельзя прекращать назначенный курс лечения, даже если самочувствие улучшилось, так как возможен рецидив болезни.

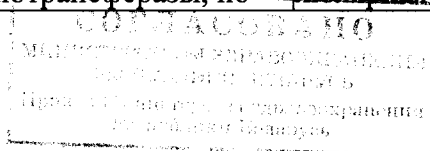
Побочное действие

Самыми частыми и распространенными побочными реакциями при лечении кларитромицином взрослых и детей являются: боль в животе, диарея, тошнота, рвота и извращение вкуса. Эти побочные реакции обычно незначительно выражены и согласовываются с известным профилем безопасности макролидных антибиотиков. Во время клинических исследований не было выявлено существенных различий в частоте побочных реакций со стороны пищеварительной системы между группами пациентов, у которых имелись или отсутствовали микобактериальные инфекции.

Ниже представлены побочные реакции, возникшие во время клинических исследований и при постмаркетинговом применении различных лекарственных форм и дозировок кларитромицина, в том числе порошка лиофилизированного. Побочные реакции, по крайней мере, вероятно связанные с кларитромицином, распределены по системам органов и по частоте возникновения: более 10% – очень частые, 1-10% – частые, 0,1-1% – нечастые, и с неизвестной частотой* (побочные реакции, выявленные при постмаркетинговом наблюдении; частоту определить невозможно из имеющихся данных). В пределах каждой группы побочные реакции представлены в порядке убывания тяжести проявлений, если тяжесть удалось оценить.

| Класс функциональной системы | Очень часто ≥ 1/10 | Часто ≥ 1/100, но < 1/10 | Нечасто от ≥ 1/1000, но < 1/100 | Неизвестно* (невозможно оценить по имеющимся данным) |
|---|-----------------------|-----------------------------|---|--|
| Инфекционные и паразитарные заболевания | | | целлюлит ¹ , кандидоз, гастроэнтерит ² , инфекция, вагинальная инфекция | псевдомембранозный колит, рожистое воспаление |

| | | | | |
|--|--|--|---|---|
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | | | лейкопения, нейтропения ⁴ , тромбоцитемия ³ , эозинофилия ⁴ | агранулоцитоз, тромбоцитопения |
| Нарушения со стороны иммунной системы | | | анафилактикоидная реакция ¹ , гиперчувствительность | анафилактическая реакция, ангионевротический отёк |
| Нарушения со стороны обмена веществ и питания | | | анорексия, снижение аппетита | |
| Нарушения психики | | бессонница | беспокойство, повышенная возбудимость ³ | психотические расстройства, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, кошмарные сновидения, мания |
| Нарушения со стороны нервной системы | | дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности), головная боль, извращение вкуса | потеря сознания ¹ , дискinezия ¹ , головокружение, сонливость, тремор | судороги, агевзия (потеря вкусовой чувствительности), паросмия, anosmia, парестезия |
| Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения | | | вертиго, нарушения слуха, звон в ушах | глухота |
| Нарушения со стороны сердца | | | остановка сердца ¹ , мерцательная аритмия ¹ , удлинение интервала QT, экстрасистолия ¹ , сердцебиение | желудочковая тахикардия типа «пируэт» (<i>torsades de pointes</i>), желудочковая тахикардия |
| Нарушения со стороны сосудов | | вазодилатация ¹ | | кровотечение |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | | | астма ¹ , носовое кровотечение ² , эмболия сосудов легких ¹ | |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | | диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в области живота | эзофагит ¹ , гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь ² , гастрит, прокталгия ² , стоматит, глосит, вздутие живота ⁴ , запоры, сухость во рту, отрыжка, метеоризм | острый панкреатит, изменение цвета языка, изменение цвета зубов |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводя- | | отклонение от нормы функциональных тестов | холестаза ⁴ , гепатит ⁴ , повышение уровня аланинаминотрансферазы, по- | печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярная желтуха |



| | | | | |
|---|--------------------------------------|---|---|--|
| щих путей | | печени | вышение уровня аспарат-аминотрансферазы, повышение уровня гаммаглутамилтрансферазы ⁴ | |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | | сыпь, гипергидроз | буллезный дерматит ¹ , зуд, крапивница, макулопапулезная сыпь ³ | синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS), акне |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани | | | мышечный спазм ³ , скелетно-мышечная ригидность ¹ , миалгия ² | рабдомиолиз ^{2**} , миопатия |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей | | | повышение уровня креатинина крови ¹ , повышение уровня мочевины крови ¹ | почечная недостаточность, интерстициальный нефрит |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения | флебит в месте инъекции ¹ | боль в месте инъекции ¹ , воспаление в месте инъекции ¹ | недомогание ⁴ , гипертермия ³ , астения, боли в грудной клетке ⁴ , озноб ⁴ , повышенная утомляемость ⁴ | |
| Лабораторные и инструментальные данные | | | изменение соотношения альбумин-глобулин ¹ , повышение уровня щелочной фосфатазы в крови ⁴ , повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови ⁴ | увеличение значения международного нормализованного отношения, увеличение протромбинового времени, изменение цвета мочи |

*Поскольку об этих реакциях по своей инициативе сообщали из группы неопределенных размеров, не всегда возможно надежно оценить их частоту или установить причинно-следственную связь с воздействием препарата. Судя по оценкам, воздействие на пациента для кларитромицина превышает 1 миллиард дней курсового лечения.

**В некоторых сообщениях о рабдомиолизе кларитромицин принимали одновременно с другими лекарственными средствами, о которых известно, что они ассоциируются с развитием рабдомиолиза (статины, фибраты, колхицин или аллопуринол).

¹Сообщения о неблагоприятных реакциях были только для формы выпуска - порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий

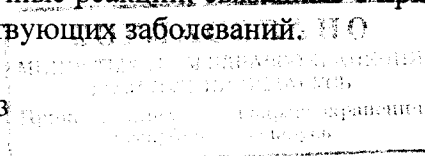
²Сообщения о неблагоприятных реакциях были только для формы выпуска - таблетки пролонгированного действия

³Сообщения о неблагоприятных реакциях были только для формы выпуска - гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь

⁴Сообщения о неблагоприятных реакциях были только для формы выпуска - таблетки с медленным высвобождением

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 ВИЧ инфекции или сопутствующих заболеваний. **НО**



У взрослых пациентов, которые получали кларитромицин в суточной дозе 1000 мг, наиболее частыми побочными эффектами были тошнота, рвота, искажение 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 пациентов с ослабленным иммунитетом проводили оценку лабораторных показателей, анализируя их значительные отклонения от нормативных значений (т.е. резкое повышение или снижение). На основании данного критерия у 2–3% пациентов, получавших кларитромицин в дозе 1000 мг ежедневно, было зарегистрировано значительное повышение концентрации АСТ и АЛТ, а также снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов. У нескольких пациентов наблюдалось повышение содержания мочевины в крови.

При появлении перечисленных побочных реакций или реакции, не упомянутой в инструкции по применению, необходимо обратиться к врачу.

Противопоказания:

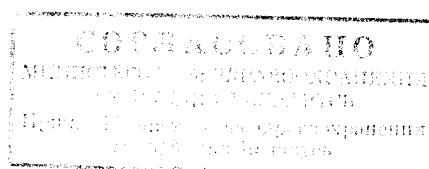
- Повышенная чувствительность к макролидным антибиотикам или другим компонентам препарата (см. раздел «Состав»).
- Противопоказан совместный прием кларитромицина с любым из следующих препаратов: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин – поскольку это может привести к удлинению интервала QT и сердечным аритмиям, в том числе желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и желудочковой тахикардии типа «пируэт» (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Противопоказан совместный прием кларитромицина с алкалоидами спорыньи (например, эрготамин или дигидроэрготамин), поскольку это может привести к отравлению препаратами группы эрготамина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Противопоказан совместный прием кларитромицина с мидазоламом для перорального применения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Кларитромицин не следует принимать пациентам с удлинением интервала QT или желудочковой сердечной аритмией в анамнезе, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Кларитромицин не следует принимать пациентам с гипокалиемией (риск удлинения интервала QT).
- Кларитромицин не должен назначаться пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью, протекающей одновременно с почечной недостаточностью.
- Кларитромицин не следует принимать совместно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4 (ловастатин или симвастатин) из-за риска развития миопатии, включая рабдомиолиз (см. раздел «Меры предосторожности»).
- Противопоказан совместный прием кларитромицина (как и других сильных ингибиторов CYP3A4) с колхицином (см. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Противопоказан совместный прием кларитромицина с тикагрелором и ранолазином.
- Препарат противопоказан пациентам с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин, поскольку кларитромицин с модифицированным высвобождением не позволяет снизить дозу ниже 500 мг/сут.

Передозировка

Симптомы

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

Лечение



При передозировке следует удалить неабсорбированный препарат и проводить симптоматическую терапию. Как и в случае других макролидов, гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывает существенного влияния на концентрацию кларитромицина в сыворотке.

Меры предосторожности

Врач не должен назначать кларитромицин беременным женщинам без оценки соотношения польза-риск, особенно в первом триместре беременности.

Длительное использование (как и в случае других антибиотиков) может приводить к образованию колоний с повышенным количеством нечувствительных бактерий и грибов. При суперинфекции, следует начинать соответствующую терапию.

При использовании кларитромицина сообщалось о печеночной дисфункции, в том числе повышении уровня печеночных ферментов, а также гепатоцеллюлярном и (или) холестатическом гепатите (с желтухой или без нее). Печеночная дисфункция может быть тяжелой, и, как правило, обратима. В некоторых случаях сообщалось о печеночной недостаточности с летальным исходом, что, как правило, связано с серьезным основным заболеванием и (или) одновременным применением других лекарственных средств. При появлении признаков и симптомов гепатита, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд или болезненность живота при пальпации, необходимо немедленно прекратить терапию кларитромицином.

Сообщения о псевдомембранозном колите поступали при использовании почти всех антибактериальных средств, в том числе макролидов; тяжесть такого колита может колебаться от незначительного до опасного для жизни. При использовании почти всех антибактериальных средств (включая кларитромицин) сообщалось о диарее, связанной с *Clostridium difficile* (ДСКД); ее тяжесть может колебаться от незначительной диареи до летального колита. Лечение антибактериальными средствами изменяет нормальную флору толстой кишки, что может вести к чрезмерному росту *C. difficile*. Вопрос о ДСКД нужно рассматривать у всех пациентов с диареей после использования антибиотиков. Необходим тщательный сбор анамнеза, так как есть сообщения о появлении ДСКД более чем через два месяца после приема антибактериальных средств.

Кларитромицин выводится, главным образом, через печень. Поэтому следует соблюдать осторожность при применении у пациентов с нарушением функции печени. Также следует соблюдать осторожность при применении кларитромицина у пациентов с умеренным или тяжелым поражением почек.

Колхицин

Во время постмаркетингового применения сообщалось о токсичности колхицина при его одновременном применении с кларитромицином (особенно у пожилых пациентов); некоторые случаи отмечены у пациентов, страдающих почечной недостаточностью. Как сообщалось, у некоторых пациентов случаи заканчивались летальным исходом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Одновременное применение кларитромицина и колхицина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Рекомендуется проявлять осторожность при совместном приеме кларитромицина и триазолобензодиазепинов, таких как триазолам и мидазолам для внутривенного применения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

С осторожностью следует применять одновременно кларитромицин и другие ототоксические лекарственные средства, в частности аминогликозиды. Поэтому во время лечения, а так же после лечения, рекомендуется периодический мониторинг слуховой и вестибулярной функций.

В связи с риском удлинения интервала QT, кларитромицин следует применять с осторожностью у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), тяжелой сердечной недостаточностью, гипомagneмией, выраженной брадикардией (менее 50 уд/мин), а также при одновременном приеме с препаратами, которые могут вызывать удлинение интервала QT. Не следует применять кларитромицин у пациентов с врожденным или приобретенным удлинением интервала QT или желудочковой аритмией в анамнезе (см. раздел «Противопоказания»).

Пневмония

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 умеренной степени тяжести

Эти инфекции чаще всего вызваны *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, при том, что оба возбудителя могут быть устойчивыми к макролидам. Поэтому важно проводить тест на чувствительность. В тех случаях, когда нельзя использовать бета-лактамы антибиотиками (например, при аллергии), препаратами первой линии могут быть другие антибиотики, такие как клиндамицин. В настоящее время считается, что макролиды играют роль только при некоторых инфекциях кожи и мягких тканей, таких как вызываемые *Corynebacterium minutissimum*, заболеваниях *acne vulgaris* и роже, а также в тех ситуациях, когда нельзя применять пенициллин.

В случае появления острых реакций гиперчувствительности, таких как анафилактическая реакция, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, и лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром), необходимо немедленно прекратить терапию кларитромицином и начать соответствующее лечение.

Кларитромицин следует с осторожностью применять при совместном приеме с препаратами, индуцирующими изофермент CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Следует обратить внимание на возможность перекрестной резистентности к кларитромицину и другим антибиотикам группы макролидов, а также линкомицину и клиндамицину.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Комбинированное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Следует с осторожностью назначать кларитромицин одновременно с другими статинами. Были сообщения о развитии рабдомиолиза у пациентов при одновременном применении кларитромицина и статинов. Пациентов необходимо контролировать на наличие признаков и симптомов миопатии. В ситуациях, когда одновременного применения кларитромицина со статинами избежать невозможно, рекомендуется назначать наименьшую зарегистрированную дозу статина. Возможно применение статина, не зависящего от метаболизма CYP3A (например, флувастатина) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Пероральные гипогликемические средства/инсулин

Совместный прием кларитромицина и пероральных гипогликемических средств (таких как сульфонилмочевина) и/или инсулина может привести к выраженной гипогликемии. Рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы.

Непрямые антикоагулянты

При совместном приеме варфарина и кларитромицина существует риск серьезных геморрагий, выраженного увеличения МНО и протромбинового времени. При совместном приеме кларитромицина и непрямых антикоагулянтов следует регулярно контролировать МНО и протромбиновое время.

Вспомогательные вещества

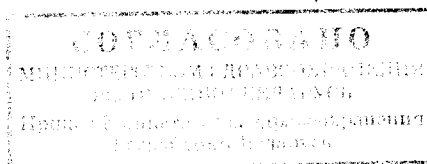
Кларитромицин таблетки модифицированного высвобождения содержат лактозу. Пациентам с врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать данный препарат.

Данный препарат содержит 15.297 мг (0.6654 ммоль) натрия на одну таблетку, что должно учитываться при назначении препарата пациентам, находящимся на диете с контролируемым содержанием натрия.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Безопасность использования кларитромицина во время беременности не установлена. Поэтому применение во время беременности возможно только после тщательного взвешивания соотношения польза/риск.



Период грудного вскармливания

Безопасность использования кларитромицина во время кормления грудью не установлена. Кларитромицин выводится с грудным молоком.

Влияние на способность управлять автотранспортом и механизмами

Данных, относительно влияния кларитромицина на способность управлять автомобилем или использовать механизмы, нет. Следует принимать во внимание потенциальную возможность головокружения, вертиго, спутанности сознания и дезориентации, которые могут иметь место при использовании данного препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Использование следующих препаратов совместно с кларитромицином противопоказано в связи с возможностью развития серьезных последствий взаимодействия:

Цизаприд, пимозид, астемизол и терфенадин

Сообщалось об увеличении концентрации цизаприда при совместном применении кларитромицина и цизаприда. Это может приводить к удлинению интервала QT и сердечным аритмиям, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и желудочковую тахикардию типа «пируэт». Подобные эффекты наблюдались при совместном применении кларитромицина и пимозиды (см. раздел «Противопоказания»).

Сообщалось, что макролиды изменяют метаболизм терфенадина, приводя к повышенному уровню терфенадина, который иногда был связан с сердечными аритмиями, такими как удлинение интервала QT, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков и желудочковая тахикардия типа «пируэт» (см. раздел «Противопоказания»). В одном из исследований с участием 14 здоровых добровольцев, параллельный прием кларитромицина и терфенадина привел к двух-трехкратному повышению сывороточного уровня кислотного метаболита терфенадина и удлинению интервала QT, что не привело к какому-либо клинически определяемому эффекту. Подобные эффекты наблюдались при параллельном приеме астемизола и других макролидов.

Алкалоиды спорыньи

Сообщения в постмаркетинговый период указывают на то, что совместный прием кларитромицина с эрготамином или дигидроэрготамином связан с острой токсичностью спорыньи, характеризующейся спазмом сосудов, а также ишемией конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему. Одновременный прием кларитромицина и алкалоидов спорыньи противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

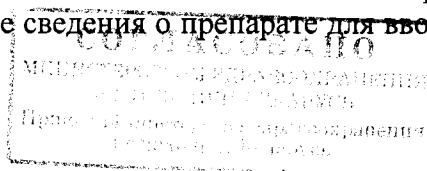
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Комбинированное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»), поскольку эти статины в значительной мере метаболизируются CYP3A4 и одновременное применение с кларитромицином повышает их концентрацию в плазме крови, что, в свою очередь, повышает риск возникновения миопатии, включая рабдомиолиз. Были сообщения о развитии рабдомиолиза у пациентов при одновременном применении кларитромицина и этих статинов. Если лечения кларитромицином избежать невозможно, терапию ловастатином или симвастатином необходимо прекратить на время курса лечения.

Следует с осторожностью назначать кларитромицин одновременно со статинами. В ситуациях, когда одновременного применения кларитромицина со статинами избежать невозможно, рекомендуется назначать наименьшую зарегистрированную дозу статина. Возможно применение статина, не зависящего от метаболизма CYP3A (например, флувастатина). Пациентов необходимо контролировать на наличие признаков и симптомов миопатии.

Влияние других лекарственных средств на кларитромицин

Препараты, являющиеся индукторами CYP3A (напр., рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтическому уровню кларитромицина, приводящему к снижению эффективности. К тому же, может потребоваться наблюдение за концентрацией CYP3A-индуктора в плазме крови, которая может повыситься из-за ингибирования CYP3A кларитромицином (см. также соответствующие сведения о препарате для вводимого ингиби-



тора СУР3А4). Одновременный прием рифабутина и кларитромицина приводил к повышению плазменной концентрации рифабутина и снижению концентрации кларитромицина с повышенным риском развития увеита.

Следующие препараты обладают доказанным или предполагаемым влиянием на концентрацию кларитромицина в плазме крови; может потребоваться коррекция дозы кларитромицина или рассмотрение вопроса об альтернативной терапии.

Эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Мощные индукторы системы цитохрома Р450, такие как эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин, могут ускорять метаболизм кларитромицина и, таким образом, снижать плазменный уровень кларитромицина, повышая, в то же время, концентрацию 14(R)-гидрокси-кларитромицина (14-ОН-кларитромицина) – метаболита, который тоже активен микробиологически. Так как микробиологическая активность кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина разная, относительно различных бактерий, ожидаемый терапевтический эффект может быть снижен из-за совместного применения кларитромицина и индукторов ферментов.

Этравирин

Воздействие кларитромицина снижалось при использовании этравирин, однако, повышалась концентрация активного метаболита 14-ОН-кларитромицина. Поскольку 14-ОН-кларитромицин обладает низкой активностью в отношении комплекса *Mycobacterium avium* (МАК), может меняться общая активность в отношении этого патогенного фактора; поэтому для лечения МАК следует рассматривать вопрос об альтернативной терапии.

Флуконазол

Совместный прием флуконазола 200 мг ежедневно и кларитромицина 500 мг дважды в день 21 здоровым добровольцем привел к повышению средней минимальной равновесной концентрации кларитромицина (C_{min}) и площади под кривой (AUC) на 33% и 18%, соответственно. При этом совместный прием существенно не влиял на среднюю равновесную концентрацию активного метаболита 14-ОН-кларитромицина. Коррекция дозы кларитромицина не требуется.

Ритонавир

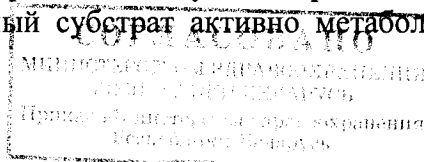
Фармакокинетическое исследование показало, что совместный прием ритонавира в дозе 200 мг каждые восемь часов и кларитромицина 500 мг каждые 12 часов вел к заметному ингибированию метаболизма кларитромицина. При совместном приеме ритонавира C_{max} кларитромицина повышалась на 31%, C_{min} повышалась на 182%, а AUC возрастала на 77%. Было отмечено по существу полное ингибирование образования 14-ОН-кларитромицина. Благодаря большому терапевтическому диапазону кларитромицина, снижение дозы у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. Однако у пациентов с почечной недостаточностью следует рассматривать вопрос о коррекции дозы. Для пациентов с CL_{CR} от 30 до 60 мл/мин доза кларитромицина должна быть снижена на 50%. Для пациентов с $CL_{CR} < 30$ мл/мин – доза кларитромицина должна быть снижена на 75%. Дозы кларитромицина, превышающие 1 г/сут, не следует принимать совместно с ритонавиром.

Вопрос о сходной коррекции доз следует рассматривать у пациентов со сниженной функцией почек, когда ритонавир применяют в качестве фармакокинетического усилителя при применении с другими ингибиторами протеазы ВИЧ, включая атазанавир и саквинавир (см. раздел «Двунаправленное взаимодействие лекарств»).

Действие кларитромицина на другие лекарственные препараты

Взаимодействия, обусловленные СУР3А

Совместное применение кларитромицина, известного ингибитора фермента СУР3А, и препарата, в основном метаболизирующегося СУР3А, 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. Кларитромицин следует с осторожностью применять пациентам, получающим препараты, являющиеся субстратами фермента СУР3А, особенно если СУР3А-субстрат обладает узким терапевтическим диапазоном (например, карбамазепин), и (или) данный субстрат активно метаболизируется этим



ферментом. Может проводиться коррекция дозы препарата, и, когда это возможно, должен проводиться мониторинг сывороточных концентраций препаратов, первично метаболизирующихся СYP3A.

Следующие препараты или классы препаратов известны тем (или вызывают подозрения в том), что метаболизируются одним и тем же изоферментом СYP3A: алпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды спорыньи, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, пероральные антикоагулянты (например, варфарин), пимозид, хинин, рифабутин, силденафил, симвастатин, такролимус, терфенадин, триазолам и винбластин. К препаратам, взаимодействующим с помощью подобных механизмов через другие изоферменты в рамках системы цитохрома P450, относятся фенитоин, теофиллин и вальпроевая кислота.

Антиаритмические препараты

В постмаркетинговый период сообщалось о желудочковой тахикардии типа «пируэт» при совместном применении кларитромицина и хинина или дизопирамида. Во время совместного приема кларитромицина и этих препаратов следует следить за электрокардиограммой с точки зрения удлинения интервала QT. Сывороточные концентрации этих препаратов должны контролироваться во время их совместного применения с кларитромицином.

В постмаркетинговый период сообщалось о развитии гипогликемии при одновременном применении кларитромицина и дизопирамида. Таким образом, требуется тщательное наблюдение за уровнями глюкозы в крови при совместном применении кларитромицина и дизопирамида.

Пероральные гипогликемические средства/инсулин

При одновременном применении с некоторыми гипогликемическими средствами, такими как натеглинид и репаглинид, кларитромицин может ингибировать СYP3A, что может вызвать гипогликемию. Рекомендован тщательный мониторинг уровня глюкозы.

Омепразол

В исследовании с участием здоровых пациентов кларитромицин (500 мг каждые 8 часов) принимали с омепразолом (40 мг ежедневно). При совместном приеме кларитромицина и омепразола повысились равновесные плазменные концентрации омепразола (C_{max} , AUC₀₋₂₄ и T_{1/2} увеличились на 30%, 89% и 34%, соответственно). Среднее значение pH желудка составляло 5.2 при приеме одного омепразола, и 5.7, при приеме омепразола совместно с кларитромицином.

Силденафил, тадалафил и варденафил

Каждый из этих ингибиторов фосфодиэстеразы метаболизируется (по крайней мере, частично) с участием СYP3A, а СYP3A может ингибироваться совместно принимаемым кларитромицином. Одновременный прием кларитромицина и силденафила, тадалафила или варденафила может приводить к увеличению ингибирующего воздействия на фосфодиэстеразу. При применении этих препаратов совместно с кларитромицином следует рассматривать вопрос о снижении дозы силденафила, тадалафила или варденафила.

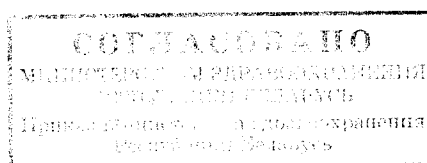
Теофиллин, карбамазепин

Результаты клинических исследований указывают на то, что имело место незначительное, но статистически существенное ($p \leq 0.05$) повышение концентраций циркулирующих теофиллина и карбамазепина, когда эти препараты принимали совместно с кларитромицином. Может потребоваться уменьшение дозировки.

Толтеродин

Первичный метаболизм толтеролина осуществляется через 2D6 изоформу цитохрома P450 (СYP2D6). Однако в популяционной подгруппе, лишенной СYP2D6, установлен механизм метаболизма с участием СYP3A. В этой популяционной подгруппе ингибирование СYP3A ведет к существенно более высокой концентрации толтеролина. В присутствии ингибиторов СYP3A (таких как кларитромицин), в популяции с низким уровнем метаболизма через СYP2D6 может потребоваться снижение дозы толтеролина.

Триазолбензодиазепины (в частности, алпразолам, мидазолам, триазолам)



Когда мидазолам принимали совместно с таблетками кларитромицина (500 мг дважды в день), AUC мидазолама увеличивалась в 2.7 раза при внутривенном введении мидазолама и в 7 раз при пероральном приеме. Следует избегать одновременного приема перорального мидазолама и кларитромицина. Если внутривенный мидазолам вводится параллельно с кларитромицином, то нужно тщательно следить за пациентом, делая возможной коррекцию дозы. Те же меры предосторожности следует также распространять и на другие бензодиазепины, метаболизируемые с помощью CYP3A (в том числе триазолам и алпразолам). Что касается бензодиазепинов, которые не зависят от CYP3A с точки зрения выведения из организма (темазепам, нитразепам, лоразепам), то их клинически значимое взаимодействие с кларитромицином представляется маловероятным.

Есть постмаркетинговые сообщения о лекарственных взаимодействиях и эффектах со стороны центральной нервной системы (например, сонливость и спутанность сознания) при совместном использовании кларитромицина и триазолама. Рекомендуется наблюдение за пациентом на предмет повышения фармакологических эффектов в ЦНС.

Другие взаимодействия с препаратами

Аминогликозиды

Рекомендуется осторожность при совместном применении кларитромицина с другими ототоксическими препаратами, особенно аминогликозидами (см. раздел «Меры предосторожности»).

Колхицин

Колхицин является субстратом как изофермента CYP3A, так и белка-переносчика, P-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. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

Дигоксин

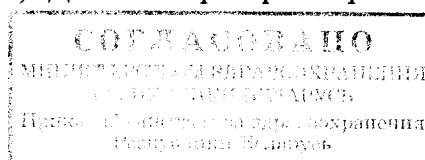
Считается, что дигоксин является субстратом для белка-переносчика P-гликопротеина (Pgp). Известно, что кларитромицин ингибирует P-гликопротеин. Когда кларитромицин и дигоксин принимают совместно, ингибирование Pgp кларитромицином может приводить к повышению воздействия дигоксина. Во время постмаркетингового применения также сообщали о повышенной концентрации дигоксина в сыворотке пациентов, получавших кларитромицин и дигоксин параллельно. У некоторых пациентов отмечались клинические симптомы отравления дигоксином, в том числе потенциально летальные аритмии. При одновременном применении дигоксина и кларитромицина следует тщательно контролировать концентрацию дигоксина в сыворотке.

Зидовудин

Одновременный пероральный прием таблеток кларитромицина и зидовудина ВИЧ-инфицированными взрослыми пациентами может привести к снижению равновесной концентрации зидовудина. В связи с тем, что кларитромицин влияет на всасывание зидовудина при пероральном приеме, этого взаимодействия можно в значительной степени избежать, принимая кларитромицин и зидовудин с интервалом в 4 часа. Это взаимодействие не наблюдали у ВИЧ-инфицированных детей, принимающих суспензию кларитромицина с зидовудином или дидезоксиинозином. Данное взаимодействие представляется маловероятным, когда кларитромицин вводят путем внутривенной инфузии.

Фенитоин и вальпроевая кислота

Имеются спонтанные или опубликованные сообщения о взаимодействии ингибиторов CYP3A (включая кларитромицин) с препаратами, которые, не метаболизируются с помощью CYP3A (фенитоин и вальпроевой кислотой). Для этих препаратов рекомендуется опреде-



ление их сывороточных концентраций при совместном приеме с кларитромицином. Имеются сообщения о повышении сывороточных концентраций.

Двунаправленное взаимодействие лекарств

Атазанавир

Кларитромицин и атазанавир являются субстратами и ингибиторами CYP3A, и есть свидетельства двунаправленного характера лекарственного взаимодействия. Совместный прием кларитромицина (500 мг дважды в день) и атазанавира (400 мг раз в день) приводил к двукратному увеличению воздействия кларитромицина и снижению на 70% воздействия 14-ОН-кларитромицина (с увеличением AUC атазанавира на 28%). Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина снижения дозы у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина – от 30 до 60 мл/мин) доза кларитромицина должна быть снижена на 50%. У пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин дозу кларитромицина следует снизить на 75%, используя для этого соответствующую форму выпуска кларитромицина. Дозы кларитромицина, превышающие 1000 мг/сут, не следует вводить вместе с ингибиторами протеазы.

Блокаторы кальциевых каналов

При одновременном применении кларитромицина и блокаторов 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 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 CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. Кларитромицин может повышать концентрацию итраконазола в плазме, в то же время итраконазол может повышать концентрацию кларитромицина в плазме. Пациентов, принимающих итраконазол и кларитромицин совместно, следует тщательно обследовать на наличие симптомов усиления или увеличения длительности фармакологических эффектов этих препаратов.

Саквинавир

Кларитромицин и саквинавир являются субстратами и ингибиторами CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. Совместный прием кларитромицина (500 мг дважды в день) и саквинавира (мягкие желатиновые капсулы, 1200 мг трижды в день) двенадцатью здоровыми добровольцами вызывал увеличение AUC и C_{max} саквинавира на 177% и 187% соответственно в сравнении с приемом саквинавира в отдельности. Значения AUC и C_{max} кларитромицина были приблизительно на 40% выше, чем при монотерапии кларитромицином. При совместном применении этих двух препаратов в течение ограниченного времени в дозах/формах выпуска, указанных выше, никакой коррекции 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 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25°C.

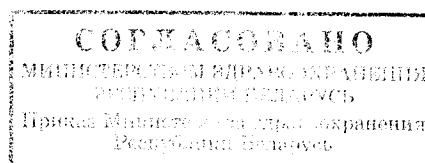
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска



По рецепту.

Упаковка

Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг.

По 5 или 14 таблеток в ПВХ/ПВДХ/Ал блистер.

По 1 блистеру вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

Информация о производителе

Владелец регистрационного удостоверения

Эбботт Лабораториз ГмБХ

Фройндаллее 9А, 30173 Ганновер, Германия.

Производитель

Аесика Квинборо Лимитед,

Квинборо, Кент ME11 5ЕЛ, Великобритания.

Сообщить в Abbott о нежелательном явлении или о жалобе на качество при применении лекарственного препарата Вы можете по телефонам (круглосуточно) или по адресу:

Украина, 01032, Киев, ул. Жилианская 110, 2 этаж, тел. +380 44 498 6080 (для Украины и других стран СНГ);

Республика Беларусь, 220035, Минск, 1-ый Загородный пер., д.20, офис 1503, представительство АО «Abbott Laboratories S.A.» (Швейцарская Конфедерация), тел +375 17 256 7920;

Республика Узбекистан, 100015, Ташкент, ул. Ойбек, 38а; тел. +998 71 129 0550.

