

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитета медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от 17.07.2024 г.
№ N076965

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

КЛАБЕЛ®

Международное непатентованное название

Кларитромицин

Лекарственная форма, дозировка

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, 250 мг/5 мл, 70 мл

Фармакотерапевтическая группа

Противоинфекционные препараты для системного использования. Антибактериальные препараты системного применения. Макролиды, линкозамиды и стрептограммины. Макролиды. Кларитромицин.
Код АТХ J01FA09

Показания к применению

КЛАБЕЛ® показан для лечения инфекций, вызванных чувствительными микроорганизмами, детям от 6 месяцев до 12 лет.

Такие инфекции включают:

- инфекции нижних дыхательных путей (например, бронхит, пневмония)
- инфекции верхних дыхательных путей (например, синусит, фарингит)
- инфекции кожи и мягких тканей (например, фолликулит, целлюлит/флегмона, рожистое воспаление)
- острый средний отит

Необходимо учитывать официальные национальные рекомендации относительно соответствующего применения антибактериальных средств.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

Повышенная чувствительность к макролидным антибиотикам или к любому из вспомогательных веществ.

Одновременный прием кларитромицина и алкалоидов спорыньи (например, эрготамина или дигидроэрготамина) противопоказан, так как это может привести к токсичности спорыньи.

Одновременный прием кларитромицина и мидазолама перорально противопоказан.

Противопоказано одновременное применение кларитромицина и любого из следующих препаратов: астемизола, цизаприда, домперидона, пимозиды и терфенадина, так как это может привести к удлинению интервала QT и сердечным аритмиям, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и полиморфную желудочковую тахикардию типа "пируэт".

Кларитромицин не следует назначать пациентам с удлинением интервала QT в анамнезе (врожденное или приобретенное удлинение интервала QT) или с желудочковой аритмией сердца, включая полиморфную желудочковую тахикардию типа "пируэт".

Одновременный прием с тикагрелором, ивабрадином или ранолазином противопоказан.

Кларитромицин не следует применять одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые интенсивно метаболизируются CYP3A4 (ловастатин или симвастатин), из-за повышенного риска миопатии, включая рабдомиолиз.

Как и другие сильные ингибиторы CYP3A4, кларитромицин не следует применять пациентам, принимающим колхицин.

Кларитромицин не следует назначать пациентам с электролитными нарушениями (гипокалиемия или гипомагниемия, из-за риска пролонгации на QT интервала).

Кларитромицин не следует применять пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью в сочетании с почечной недостаточностью.

Одновременный прием кларитромицина и ломитапида противопоказан.

Противопоказано лицам с наследственной непереносимостью фруктозы или мальабсорбцией глюкозы-галактозы.

Необходимые меры предосторожности при применении

КЛАБЕЛ® не следует назначать беременным женщинам без тщательной оценки соотношения польза/риск, особенно в первые три месяца беременности. Длительное применение, как и в случае с другими антибиотиками, может вызвать избыточный рост нечувствительных к препарату бактерий и грибов. При возникновении суперинфекции следует начать соответствующую терапию. КЛАБЕЛ® выводится главным образом печенью. Поэтому следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с нарушением функции печени, а также у пациентов с нарушением функции почек средней или тяжелой степени.

С осторожностью следует применять препарат у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. При приеме КЛАБЕЛ® сообщалось о нарушении функции печени, включая повышенный уровень печеночных ферментов, гепатоцеллюлярный и/или холестатический гепатит, с желтухой или без нее. Подобная дисфункция печени может быть тяжелой и обычно

обратима. Также были зафиксированы случаи печеночной недостаточности со смертельным исходом, которые были связаны с серьезными сопутствующими заболеваниями и/или одновременным приемом лекарственных препаратов. При возникновении симптомов гепатита, таких как анорексия, желтуха, темная моча, зуд или чувствительность живота, следует немедленно прекратить применение КЛАБЕЛ®.

Сообщения о псевдомембранозном колите, варьирующем по тяжести от легкой степени до угрожающего жизни, поступали при применении практически всех антибактериальных препаратов, включая макролиды. При использовании практически всех антибактериальных препаратов, в том числе кларитромицина, сообщалось о развитии диареи, вызванной *Clostridium difficile* (CDAD) и варьирующей по тяжести от диареи легкой степени до колита с летальным исходом. Прием антибактериальных препаратов изменяет нормальную флору кишечника, что приводит к повышенному росту *Clostridium difficile*. Необходимо учитывать возможность возникновения CDAD у всех пациентов, которые страдают от диареи после приема антибиотиков. Необходимо тщательно собирать анамнез, поскольку были зафиксированы случаи возникновения CDAD спустя два месяца после приема антибактериальных препаратов.

Колхицин. В постмаркетинговых отчетах сообщается о токсичности колхицина при одновременном приеме кларитромицина и колхицина, особенно у пациентов пожилого возраста, некоторые из таких случаев возникали у пациентов с почечной недостаточностью. У некоторых таких пациентов были зафиксированы случаи летального исхода (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»). Одновременный прием КЛАБЕЛ® и колхицина противопоказан (см. раздел «Противопоказания»). Следует с осторожностью назначать КЛАБЕЛ® одновременно с триазолобензодиазепинами, такими как триазолам и мидазолам для внутривенного или орального введения.

Сердечно-сосудистые события.

При лечении макролидами, включая кларитромицин, наблюдалось удлинение реполяризации миокарда и интервала QT, сопряженных с риском развития сердечной аритмии и желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsades de pointes*) (см. раздел «Нежелательные реакции»). Вследствие того, что следующие ситуации могут приводить к повышенному риску развития вентрикулярной аритмии (включая желудочковую тахикардию типа «пируэт»), необходимо использовать КЛАБЕЛ® с осторожностью у следующих пациентов:

- у пациентов с ишемической болезнью сердца, тяжелой сердечной недостаточностью, нарушениями проводимости или клинически значимой брадикардией; у пациентов с нарушениями электролитного баланса. КЛАБЕЛ® не должен применяться у пациентов с гипокалиемией (см. раздел «Противопоказания»); у пациентов, одновременно принимающих другие лекарственные препараты, которые могут вызвать увеличение QT (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»); одновременное назначение

КЛАБЕЛ® с астемизолом, цизапридом, пимозидом и терфенадином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). КЛАБЕЛ® нельзя применять пациентам с врожденным или установленным приобретенным удлинением интервала *QT* или желудочковой аритмией в анамнезе (см. раздел «Противопоказания»).

Эпидемиологические исследования, изучающие риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов вследствие применения макролидов, показали переменные результаты. В ходе некоторых неэкспериментальных исследований выявлен редкий краткосрочный риск развития аритмии, инфаркта миокарда и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний вследствие применения макролидов, включая кларитромицин. Рассмотрение этих результатов должно быть уравновешено преимуществами лечения при назначении кларитромицина.

Пневмония. В связи с развивающейся резистентностью *Streptococcus pneumoniae* к макролидам, важно проводить тест на чувствительность при назначении КЛАБЕЛ® для лечения негоспитальной пневмонии. В случае госпитальной пневмонии КЛАБЕЛ® нужно применять в комбинации с другими соответствующими антибиотиками.

Инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести.

Наиболее частыми возбудителями подобных инфекций являются *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, которые также могут быть резистентными к макролидам. Следовательно, необходимо проводить исследование на чувствительность. В случаях, если использование бета-лактамов антибиотиков невозможно (например, из-за аллергии), другие антибиотики, такие как клиндамицин могут быть препаратом первого выбора. В настоящее время макролиды используются лишь для лечения отдельных видов инфекций кожи и мягких тканей, таких как инфекции, вызванные *Corynebacterium minutissimum*, угри обыкновенные и рожистое воспаление, и в ситуациях, когда невозможно лечение пенициллином. В случае если наблюдаются серьезные острые реакции гиперчувствительности, такие как анафилаксия, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз или лекарственная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями, применение КЛАБЕЛ® следует немедленно прекратить и срочно начать соответствующее лечение. КЛАБЕЛ® следует с осторожностью назначать одновременно с индукторами фермента цитохрома СУР3А4 (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»). Также следует учитывать возможную перекрестную резистентность между кларитромицином и другими макролидными препаратами, так же как линкомицином и клиндамицином.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины). Одновременное применение КЛАБЕЛ® с ловастатином или симвастатином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Следует соблюдать осторожность при назначении КЛАБЕЛ® с другими статинами. Есть сведения о возникновении рабдомиолиза у пациентов, одновременно принимавших КЛАБЕЛ® и

статины. Необходимо мониторировать состояние пациентов с целью выявления признаков и симптомов миопатии. В случае если одновременное применение кларитромицина и статинов неизбежно, рекомендуется выписывать минимальную зарегистрированную дозу статина. Следует рассмотреть возможность назначения статина, который не зависит от метаболизма СУРЗА, например, флувастатина (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Пероральные гипогликемические средства/инсулин. При одновременном применении КЛАБЕЛ® и пероральных гипогликемических средств (таких как производные сульфонилмочевины) и/или инсулина может возникнуть значительная гипогликемия. Рекомендуется тщательный контроль уровня глюкозы.

Пероральные антикоагулянты. При одновременном применении КЛАБЕЛ® с варфарином существует риск возникновения серьезного кровотечения и значительного повышения показателя МНО (международное нормализованное отношение) и протромбинового времени. При одновременном применении КЛАБЕЛ® и пероральных антикоагулянтов необходимо часто контролировать показатель МНО и протромбиновое время. Сообщите своему врачу или фармацевту, если вы принимаете варфарин или любой другой антикоагулянт, например дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан (используется для разжижения крови). Не принимайте КЛАБЕЛ®, если вы принимаете лекарство, содержащее ломитапид.

Не принимайте КЛАБЕЛ®, если у вас аномально низкий уровень калия или магния в крови (гипокалиемия или гипوماгнемия).

Вспомогательные вещества.

КЛАБЕЛ® гранулы для оральной суспензии содержит сахарозу. Пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции или сахарозо-изомальтазной недостаточности не должны принимать этот препарат. Содержание сахарозы необходимо принимать во внимание при назначении пациентам с диабетом.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Применение следующих лекарственных препаратов строго противопоказано из-за возможного развития тяжелых последствий взаимодействия

Цизаприд, пимозид, астемизол и терфенадин.

Сообщалось о повышении уровней цизаприда у пациентов, получающих кларитромицин и цизаприд одновременно. Это может привести к удлинению интервала QT и появлению аритмий, в том числе желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsades de pointes*). Подобные эффекты отмечались у пациентов, принимающих кларитромицин и пимозид одновременно.

Макролиды влияют на метаболизм терфенадина, вызывая повышение уровней терфенадина в крови, что иногда сопровождалось аритмиями,

такими как увеличение интервала QT , желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков и желудочковая тахикардия типа «пируэт» (*torsades de pointes*) (см. раздел «Противопоказания»).

Подобные эффекты отмечались и при одновременном применении астемизола и других макролидов.

Алкалоиды спорыньи. Одновременный прием кларитромицина и эрготамина или дигидроэрготамина приводит к токсическому действию спорыньи, проявляющемуся в виде спазма сосудов, ишемии конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему. Одновременное назначение КЛАБЕЛ® и алкалоидов спорыньи противопоказано.

Мидазолам для перорального применения

При одновременном применении мидазолама и кларитромицина в таблетках (500 мг два раза в сутки), AUC мидазолама увеличился в 7 раз после перорального приема мидазолама. Одновременное назначение мидазолама для перорального применения и кларитромицина противопоказано.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины). Одновременный прием КЛАБЕЛ® с ловастатином или симвастатином противопоказан, так как они в значительной степени метаболизируются CYP3A4, а наличие кларитромицина вызывает увеличение их концентрации в плазме, из-за чего увеличивается риск развития миопатии и рабдомиолиза. Есть сведения о случаях возникновения рабдомиолиза у пациентов, одновременно принимавших кларитромицин с данными статинами. Если применения КЛАБЕЛ® невозможно избежать, то прием ловастатина или симвастатина необходимо приостановить на время применения КЛАБЕЛ®

Следует с осторожностью назначать КЛАБЕЛ® со статинами. В случае, если одновременное применение КЛАБЕЛ® и статинов неизбежно, рекомендуется назначать наименьшую зарегистрированную дозу статина. Следует рассмотреть возможность назначения статина, который не метаболизируется CYP3A, например, флувастатин. Необходим мониторинг состояния пациентов с целью выявления признаков и симптомов миопатии.

Влияние других лекарственных препаратов на кларитромицин

Препараты, индуцирующие CYP3A (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой) могут ускорить метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтическим уровням кларитромицина и снижению его эффективности. Кроме того, может потребоваться отслеживание уровней других лекарственных средств, индуцирующих CYP3A, которые могут повышаться вследствие ингибирующего действия кларитромицина на CYP3A (см. также инструкцию по медицинскому применению соответствующего ингибитора CYP3A4). Одновременный прием рифабутина и кларитромицина приводил к повышению уровня рифабутина и снижению концентрации кларитромицина в сыворотке с повышением риска увеита.

Нижеуказанные препараты влияют или предполагается, что влияют на концентрацию кларитромицина в сыворотке крови. Может потребоваться корректировка дозы КЛАБЕЛ® или рассмотрение альтернативных вариантов лечения.

Эфавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин. Сильные индукторы метаболической системы цитохрома Р450, такие как эфавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин, могут ускорять метаболизм кларитромицина, таким образом снижать его концентрацию в плазме, одновременно повышая концентрацию его активного метаболита (14-ОН-кларитромицина). Так как микробиологическая активность кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина в отношении различных бактерий отличается, то одновременный прием и индукторов ферментов цитохрома Р450 может препятствовать достижению желаемого терапевтического эффекта.

Этравирин. При приеме этравирина, экспозиция кларитромицина снижается, а концентрация его активного метаболита, 14-ОН-кларитромицина, повышается. Так как 14-ОН-кларитромицин является менее эффективным средством против микобактериального комплекса (МАС), общая эффективность препарата в отношении данного патогена может измениться. По этой причине, для лечения МАС следует рассмотреть альтернативные варианты лечения.

Флуконазол. Одновременный прием 200 мг флуконазола в день и 500 мг кларитромицина дважды в день у 21 здорового добровольца привел к повышению средней равновесной минимальной концентрации кларитромицина (C_{\min}) и площади под кривой (AUC) на 33% и 18%, соответственно. Равновесные концентрации активного метаболита 14-ОН-кларитромицина значительно не изменялись при одновременном применении флуконазола. Коррекция дозы КЛАБЕЛ® не требуется.

Ритонавир. Исследование фармакокинетики показало, что одновременный прием 200 мг ритонавира каждые восемь часов и кларитромицина 500 мг каждые 12 часов, приводит к заметному снижению метаболизма кларитромицина. При этом C_{\max} кларитромицина увеличилась на 31%, C_{\min} увеличилась на 182%, AUC увеличилась на 77% при одновременном назначении ритонавира. Было отмечено практически полное торможение образования 14-ОН-кларитромицина. Из-за широкого терапевтического диапазона уменьшение дозы КЛАБЕЛ® у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы: для пациентов с клиренсом креатинина (КК) 30–60 мл/мин дозу КЛАБЕЛ® необходимо снизить на 50 %. Для пациентов с КК <30 мл/мин дозу КЛАБЕЛ® необходимо снизить на 75 %. Дозы КЛАБЕЛ®, превышающие 1 г/день, не следует применять вместе с ритонавиром. Аналогичные корректировки дозы следует проводить у пациентов с нарушением функции почек при применении ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя вместе с другими ингибиторами

ВИЧ-протеазы, включая атазанавир и саквинавир (см. раздел «Двусторонне направленные лекарственные взаимодействия»).

Влияние кларитромицина на другие лекарственные препараты

Антиаритмические препараты. В постмаркетинговой практике зафиксированы случаи желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsades de pointes*) при одновременном приеме кларитромицина и хинидина или дизопирамида.

При одновременном приеме КЛАБЕЛ® с данными препаратами рекомендуется проводить ЭКГ-мониторинг для своевременного выявления удлинения интервала QT. Во время терапии КЛАБЕЛ® следует следить за концентрациями данных препаратов в сыворотке крови. Также существуют сообщения о случаях гипогликемии при одновременном приеме кларитромицина и дизопирамида. При одновременном приеме КЛАБЕЛ® и дизопирамида следует мониторировать уровень глюкозы в крови.

Пероральные гипогликемические средства и инсулин. При одновременном применении с определенными гипогликемическими средствами, такими как натеглинид и репаглинид и КЛАБЕЛ® может наблюдаться ингибирование энзима СУР3А, что может вызвать гипогликемию. Рекомендуется тщательный мониторинг уровня глюкозы.

СУР3А-связанные взаимодействия. Одновременное применение кларитромицина, известного как ингибитора фермента СУР3А, и любого другого препарата, первично метаболизирующегося СУР3А, может привести к повышению концентрации последнего в плазме крови, что, в свою очередь, может усилить или продлить его терапевтический эффект и нежелательные реакции. Следует соблюдать осторожность при применении КЛАБЕЛ® у пациентов, получающих лекарственные средства – субстраты СУР3А, особенно если последние имеют узкий терапевтический диапазон (например, карбамазепин) и/или экстенсивно метаболизируются этим ферментом. Может потребоваться изменение дозы и, по возможности, тщательный мониторинг сывороточных концентраций лекарственных средств, метаболизирующихся СУР3А у пациентов, которые одновременно применяют КЛАБЕЛ®.

Известно или предполагается, что следующие лекарственные препараты или группы препаратов метаболизируются одним и тем же СУР3А изоферментом: альпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды спорыньи, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, пероральные антикоагулянты (например, варфарин, ривароксабан, апиксабан), атипичные антипсихотические препараты (например, кветиапин), пимозид, хинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин, такролимус, терфенадин, триазолам и винбластин, но этот список не полный. Подобный механизм взаимодействия отмечен при применении фенитоина, теофиллина и вальпроата, которые метаболизируются другим изоферментом системы цитохрома P₄₅₀.

Пероральные антикоагулянты прямого действия (DOAC). Дабигатран и эдоксабан является субстратом для переносчика оттока Р-гр. Ривароксабан и аписабан метаболизируются через СYP3A и также являются субстратами для Р-гр. Следует проявлять осторожность при одновременном применении КЛАБЕЛ® с данными агентами, особенно пациентам с высоким риском кровотечения.

Омепразол. Имеются результаты исследования на взрослых здоровых добровольцах, которые принимали одновременно кларитромицин (500 мг каждые 8 часов) и омепразол (40 мг ежедневно). При приеме одновременно с кларитромицином было отмечено увеличение равновесной концентрации омепразола в плазме (C_{max} , AUC_{0-24} и $t_{1/2}$ увеличились на 30%, 89% и 34%, соответственно). Среднее значение показателя рН за 24 часа в желудке составило 5.2 при приеме омепразола отдельно и 5.7 при приеме омепразола одновременно с кларитромицином.

Силденафил, тадалафил и варденафил. Каждый из этих ингибиторов фосфодиэстеразы метаболизируется, по крайней мере, частично, с участием СYP3A, а СYP3A может ингибироваться одновременно принимаемым кларитромицином. Одновременный прием кларитромицина и силденафила, тадалафила или варденафила может приводить к увеличению экспозиции ингибитора фосфодиэстеразы. При применении этих препаратов одновременно с кларитромицином следует рассматривать вопрос о снижении дозы силденафила, тадалафила или варденафила.

Теofilлин, карбамазепин. Результаты клинических исследований показывают, что присутствует небольшое, но статистически значимое ($p \leq 0.05$) увеличение циркулирующей концентрации теofilлина или карбамазепина при одновременном приеме любого из этих препаратов с кларитромицином.

Толтеродин главным образом метаболизируется 2D6-изоформой цитохрома P450 (СYP2D6). Однако у пациентов без СYP2D6 метаболизм происходит через СYP3A. В данной популяции угнетение СYP3A приводит к значительному повышению плазменных концентраций толтеролина. Для таких пациентов понижение дозы толтеролина может быть необходимым при его применении с ингибиторами СYP3A, такими как кларитромицин.

Триазолобензодиазепины (например, алпразолам, мидазолам, триазолам).

При одновременном назначении мидазолама и таблеток кларитромицина (500 мг дважды в день), AUC мидазолама увеличивалась в 2.7 раза при внутривенном введении мидазолама. При внутривенном применении мидазолама с кларитромицином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента для своевременной коррекции дозы. При оромукозальном пути введения мидазолама может исключаться предсистемная элиминация препарата, что наиболее вероятно приведет к взаимодействию подобному тому, которое наблюдается при внутривенном введении мидазолама, а не при пероральном. Следует соблюдать те же меры предосторожности при применении других бензодиазепинов, которые метаболизируются СYP3A, включая триазолам и альпразолам. Для

бензодиазепинов, элиминация которых не зависит от СYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), развитие клинически значимого взаимодействия с кларитромицином маловероятно.

Имеются постмаркетинговые сообщения о лекарственном взаимодействии и развитии нежелательных явлений со стороны центральной нервной системы (таких как сонливость и спутанность сознания) при одновременном применении кларитромицина и триазолама. Следует наблюдать за состоянием пациента, учитывая возможность увеличения фармакологических эффектов со стороны ЦНС.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Колхицин. Колхицин является субстратом как для СYP3A, так и для эффлюксного переносчика Р-гликопротеина (Р_{gp}). Известно, что КЛАБЕЛ® и другие макролиды являются ингибиторами СYP3A и Р-гликопротеина. В случае одновременного применения кларитромицина и колхицина, ингибирование кларитромицином Р-гликопротеина и/или СYP3A может привести к увеличению экспозиции колхицина. Одновременный прием КЛАБЕЛ® и колхицина противопоказан.

Дигоксин. Дигоксин считается субстратом эффлюксного переносчика Р-гликопротеина (Р_{gp}). Известно, что кларитромицин способен угнетать Р_{gp}. При одновременном применении кларитромицина и дигоксина, угнетение Р_{gp} кларитромицином может привести к повышению экспозиции дигоксина. При постмаркетинговом наблюдении было выявлено повышение концентраций дигоксина в сыворотке крови пациентов, получающих кларитромицин одновременно с дигоксином. У некоторых пациентов развились признаки дигиталисной токсичности, в том числе потенциально фатальные аритмии. Следует тщательно контролировать концентрации дигоксина в сыворотке крови пациентов, получающих дигоксин и кларитромицин одновременно.

Зидовудин. Одновременный пероральный прием кларитромицина в таблетках и зидовудина взрослыми ВИЧ-инфицированными пациентами может привести к снижению равновесной концентрации зидовудина. Кларитромицин оказывает воздействие на абсорбцию одновременно назначенного перорально зидовудина, этого в существенной степени можно избежать путем соблюдения 4-часового интервала между приемами кларитромицина и зидовудина. Данное взаимодействие не возникает у ВИЧ-инфицированных детей, получающих суспензию кларитромицина одновременно с зидовудином или дидеоксиинозином. Такое взаимодействие маловероятно в случае назначения кларитромицина в виде внутривенной инфузии.

Фенитоин и вальпроат. Были спонтанные или опубликованные сообщения о взаимодействии ингибиторов СYP3A, включая кларитромицин, с лекарственными средствами, которые не считаются метаболизируемыми СYP3A (например, фенитоином и вальпроатом). При одновременном назначении таких препаратов с кларитромицином рекомендуется

проводить определение их уровня в сыворотке. Сообщалось об увеличении концентрации этих препаратов в сыворотке.

Ломитапид. Одновременный прием кларитромицина с ломитапидом противопоказан из-за вероятного повышения уровня трансаминаз.

Двусторонне направленные лекарственные взаимодействия

Атазанавир и кларитромицин являются субстратами и ингибиторами СYP3A. Есть подтверждение двусторонне направленного взаимодействия между этими препаратами. Одновременное применение кларитромицина (500 мг два раза в день) с атазанавиром (400 мг один раз в день) приводило к увеличению экспозиции кларитромицина в два раза, к снижению экспозиции 14-ОН-кларитромицина на 70% и увеличению AUC атазанавира на 28%. Из-за широкого терапевтического диапазона снижение дозы кларитромицина у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. Для пациентов со средней степенью почечной недостаточности (КК от 30 до 60 мл/мин) доза кларитромицина должна быть снижена на 50%. Для пациентов с КК менее 30 мл/мин доза кларитромицина должна быть снижена на 75% путем использования соответствующей лекарственной формы. Дозы кларитромицина выше, чем 1000 мг в сутки не следует применять одновременно с ингибиторами протеазы.

Блокаторы кальциевых каналов. Из-за риска развития артериальной гипотензии следует с осторожностью применять кларитромицин одновременно с блокаторами кальциевых каналов, метаболизирующимися СYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем). При взаимодействии могут повышаться плазменные концентрации как кларитромицина, так и блокаторов кальциевых каналов. У пациентов, получавших кларитромицин и верапамил одновременно, наблюдались артериальная гипотензия, брадикардия и лактоацидоз.

Итраконазол. Итраконазол и кларитромицин являются субстратами и ингибиторами СYP3A, приводя к двусторонне направленному лекарственному взаимодействию. Кларитромицин может повышать плазменные уровни итраконазола, тогда как итраконазол может увеличивать уровни кларитромицина в плазме крови. При применении итраконазола и кларитромицина одновременно пациенты должны находиться под пристальным наблюдением врача для выявления проявлений и симптомов усиленного или пролонгированного фармакологического эффекта.

Саквинавир. Саквинавир и кларитромицин являются субстратами и ингибиторами СYP3A, и есть подтверждение двусторонне направленного взаимодействия между этими препаратами. Исследование на 12 здоровых добровольцах показало, что одновременный прием кларитромицина (500 мг два раза в день) и саквинавира (в мягких желатиновых капсулах, 1200 мг три раза в день) вызывает увеличение равновесных показателей саквинавира AUC и C_{max} на 177% и 187% по сравнению с приемом саквинавира отдельно. AUC и C_{max} кларитромицина увеличились примерно на 40% по сравнению с показателями, наблюдавшимися при приеме кларитромицина отдельно.

Нет необходимости корректировать дозы, если оба лекарственных средства применяют одновременно на протяжении ограниченного промежутка времени и в исследованных дозах/ лекарственных формах. Результаты исследования лекарственного взаимодействия с применением мягких желатиновых капсул могут не соответствовать эффектам, наблюдающимся при применении саквинавира в форме твердых желатиновых капсул. Результаты исследования лекарственного взаимодействия с применением только саквинавира могут не соответствовать эффектам, наблюдающимся при терапии саквинавиром/ритонавиром. Когда саквинавир применяют вместе с ритонавиром, необходимо учитывать возможные эффекты ритонавира на кларитромицин.

Пациентов, принимающих оральные контрацептивы, следует предупредить о том, что в случае диареи, рвоты или внезапного кровотечения существует вероятность неэффективности контрацепции.

Гидроксихлорохин и хлорохин. Кларитромицин следует использовать с осторожностью у пациентов, получающих эти препараты, которые, как известно, удлиняют интервал *QT* из-за потенциальной возможности вызвать сердечную аритмию и серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события.

Применение кларитромицина также противопоказано при приеме тикагрелора, ивабрадина и ранолазина.

Кортикостероиды. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кларитромицина с системными и ингаляционными кортикостероидами, которые метаболизируются преимущественно CYP3A из-за потенциального усиления системного воздействия кортикостероидов. При одновременном применении пациенты должны находиться под пристальным наблюдением на предмет нежелательных эффектов системных кортикостероидов.

Специальные предупреждения

Вспомогательные вещества

КЛАБЕЛ[®] гранулы для оральной суспензии содержит сахарозу. Пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции или сахарозо-изомальтазной недостаточности не должны принимать этот препарат. Содержание сахарозы необходимо принимать во внимание при назначении пациентам с диабетом.

Во время беременности или лактации

Безопасность применения кларитромицина во время беременности не установлена. По этой причине, применение КЛАБЕЛ[®] во время беременности не рекомендуется без тщательного анализа соотношения пользы и риска.

Безопасность применения кларитромицина во время грудного вскармливания не была установлена. Кларитромицин выводится с материнским молоком.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Данные о влиянии кларитромицина на способность управлять транспортными средствами и механизмами отсутствуют. Перед управлением транспортными средствами и механизмами следует принимать во внимание возможное возникновение головокружения, вертиго, спутанности сознания и дезориентации, которые могут возникать при применении КЛАБЕЛ®.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Рекомендованная суточная доза педиатрической суспензии КЛАБЕЛ® у детей составляет 7.5 мг/кг два раза в день, до максимальной дозы 500 мг два раза в день. Продолжительность лечения обычно составляет 5–10 дней в зависимости от вида возбудителя и тяжести состояния.

В таблице содержатся указания по определению дозы, основанные на массе тела ребенка и концентрации суспензии

Рекомендации по дозированию для детей Основаны на массе тела Доза 7.5 мг/кг 2 раза в сутки в мл		
Масса тела* ребенка (кг)	250 мг/5 мл	
	доза суспензии (мл) на 1 прием	соответствует кларитромицину (мг)
8 – 11	1.25 мл	62.5 мг
12 – 19	2.5 мл	125 мг
20 – 29	3.75 мл	187.5 мг
30 – 40	5.0 мл	250 мг

* Детям с массой тела до 8 кг дозу необходимо рассчитывать на килограмм массы тела (приблизительно 7.5 мг/кг 2 раза в сутки).

Почечная недостаточность. У детей с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин/ 1.73 м² дозу КЛАБЕЛ® следует снизить до 7,5 мг/кг в сутки. У подобных пациентов лечение не должно длиться более 14 дней.

Метод и путь введения

Перорально. Суспензию применяют независимо от приема пищи (можно принимать с молоком).

Способ приготовления суспензии. Для приготовления суспензии необходимо добавить соответствующее количество воды до метки на флаконе и встряхнуть. Перед каждым применением препарата следует встряхивать флакон для восстановления суспензии. Концентрация кларитромицина в приготовленной суспензии 250 мг/5 мл. После приготовления суспензии хранить при комнатной температуре (15°-25°С) и использовать в течение 14 дней. Не хранить в холодильнике.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы

Существующие отчеты указывают на то, что прием большого количества кларитромицина внутрь может вызвать появление нежелательных симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта. Есть сведения об одном пациенте с биполярным расстройством в анамнезе, который принял 8 г кларитромицина, после чего у него развились изменения психического состояния, параноидальное поведение, гипокалиемия и гипоксемия.

Лечение

Нежелательные реакции, сопровождающие передозировку следует лечить путем немедленной элиминации неабсорбированного препарата и поддерживающей терапии. Как и в отношении других макролидов, маловероятно, что гемодиализ или перитонеальный диализ существенно влияют на содержание кларитромицина в сыворотке крови.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

При возникновении вопросов по приему препарата рекомендовано обратиться за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

а. Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с терапией кларитромицином, как у взрослых, так и у детей, являются боль в животе, диарея, тошнота, рвота и извращение вкуса. Эти нежелательными реакции обычно слабо выражены и соответствуют известному профилю безопасности макролидных антибиотиков.

Не было значительных различий в частоте этих нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта между популяцией пациентов с или без ранее существовавших микобактериальных инфекций.

б. Сводная таблица нежелательных реакций

В таблице показаны нежелательные реакции, о которых сообщалось в ходе клинических испытаний и постмаркетингового опыта с таблетками кларитромицина с немедленным высвобождением, гранулами для пероральной суспензии, порошком для раствора для инъекций, таблетками с пролонгированным высвобождением и таблетками с модифицированным высвобождением.

Реакции, которые считаются, по крайней мере, возможно связанными с кларитромицином, отображаются по классам и частоте системного органа с использованием следующего соглашения: очень часто ($\geq 1 / 10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто ($\geq 1 / 1000$), до $<1/100$) и неизвестно (нежелательные реакции из постмаркетингового опыта; невозможно оценить на основе имеющихся данных). В каждой частотной группе нежелательные реакции

представлены в порядке убывания серьезности, когда серьезность могла быть оценена.

Очень часто

- флебит в месте введения¹

Часто

- бессонница
- дисгевзия, головная боль
- расширение сосудов¹
- диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боли в животе
- тест функции печени ненормальный
- сыпь, гипергидроз
- боль в месте инъекции¹, воспаление в месте инъекции¹

Нечасто

- целлюлит¹, кандидоз, гастроэнтерит², инфекция³, вагинальная инфекция
- лейкопения, нейтропения⁴, тромбоцитемия³, эозинофилия⁴
- анафилактоидная реакция¹, гиперчувствительность
- анорексия, снижение аппетита
- беспокойство, нервозность³,
- потеря сознания¹, дискинезия¹, головокружение, сонливость⁵, тремор
- головокружение, нарушение слуха, шум в ушах
- остановка сердца¹, фибрилляция предсердий¹, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, экстрасистолия¹, сердцебиение
- астма¹, носовое кровотечение², тромбоэмболия легочной артерии¹
- эзофагит¹, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь², гастрит, прокталгия², стоматит, глоссит, вздутие живота⁴, запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм,
- холестаза⁴, гепатит⁴, повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы⁴
- буллезный дерматит¹, кожный зуд, крапивница, пятнисто-папулезная сыпь³
- мышечные спазмы³, скелетно-мышечная скованность¹, миалгия²
- повышение креатинина крови¹, повышение мочевины крови¹¹
- недомогание⁴, гипертермия³, астения, боль в груди⁴, озноб⁴, утомляемость⁴
- изменение соотношения альбумин-глобулин¹, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови⁴, повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови⁴

*Неизвестно**

- псевдомембранозный колит, рожа,
- агранулоцитоз, тромбоцитопения
- анафилактическая реакция, ангионевротический отек
- психотическое расстройство, состояние спутанности сознания⁵, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, ненормальные сны, мания

- судороги, агевзия, паросмия, аносмия, парестезия
- глухота
- *torsades de pointes*, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков
- кровотечение
- острый панкреатит, изменение цвета языка, изменение цвета зубов
- печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярная желтуха
- тяжелые кожные нежелательные реакции (SCAR) (например, острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP), синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS)), акне
- рабдомиолиз^{2,6}, миопатия
- почечная недостаточность, интерстициальный нефрит
- повышение международного нормализованного отношения, удлинение протромбинового времени, нарушение цвета мочи

¹ Сообщения о нежелательных реакциях были только для формы выпуска порошок для приготовления раствора для инфузий.

² Сообщения о нежелательных реакциях были только для формы выпуска таблетки пролонгированного действия.

³ Сообщения о нежелательных реакциях были только для формы выпуска гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь.

⁴ Сообщения о нежелательных реакциях были только для формы выпуска таблетки немедленного высвобождения.

** Поскольку об этих реакциях сообщается добровольно из популяции неопределенного размера, не всегда возможно надежно оценить их частоту или установить причинную связь с воздействием препаратов. По оценкам, воздействие кларитромицина на пациента составляет более 1 миллиарда дней лечения.*

с. Описание избранных нежелательных реакций

Флебит в месте инъекции, боль в месте инъекции и воспаление в месте инъекции являются специфическими для внутривенного препарата кларитромицина.

В некоторых сообщениях о рабдомиолизе кларитромицин назначался одновременно со статинами, фибратами, колхицином или аллопуринолом. Были постмаркетинговые сообщения о лекарственных взаимодействиях и эффектах центральной нервной системы (ЦНС) (например, сонливость и спутанность сознания) при одновременном применении кларитромицина и триазолама. Рекомендуются наблюдение за пациентом на предмет усиления фармакологического воздействия на ЦНС.

Были редкие сообщения о наличии таблеток кларитромицина в стуле, многие из которых произошли у пациентов с анатомическими (включая илеостомию или колостомию) или функциональными желудочно-кишечными расстройствами с сокращенным временем прохождения через ЖКТ. В нескольких сообщениях остатки таблеток наблюдались в контексте диареи. Пациентам, у которых наблюдается остаток таблеток в стуле и не наблюдается улучшения их состояния, рекомендуется перевести на другой препарат кларитромицина (например, суспензию) или другой антибиотик.

Особая группа населения: нежелательные реакции у пациентов с ослабленным иммунитетом.

d. Педиатрические популяции

Клинические испытания проводились у детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет с использованием детской суспензии кларитромицина. Поэтому детям до 12 лет желательно использовать педиатрическую суспензию кларитромицина.

Ожидается, что частота, тип и тяжесть нежелательных реакций у детей будут такими же, как и у взрослых.

e. Другие особые группы населения

Пациенты с ослабленным иммунитетом

У больных СПИДом и других пациентов с ослабленным иммунитетом, получавших более высокие дозы кларитромицина в течение длительных периодов времени по поводу микобактериальных инфекций, часто было трудно отличить нежелательные эффекты, возможно, связанные с введением кларитромицина, от основных признаков заболевания, вызванного вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), или сопутствующего заболевания.

У взрослых пациентов наиболее частыми нежелательными реакциями пациентов, получавших общие суточные дозы 1000 мг и 2000 мг кларитромицина, были: тошнота, рвота, извращение вкуса, боль в животе, диарея, сыпь, метеоризм, головная боль, запор, нарушение слуха, сывороточной глутаминовой оксалоуксусной трансаминазы (SGOT) и сывороточной глутаминовой пируваттрансаминазы (SGPT). Дополнительные низкочастотные явления включали одышку, бессонницу и сухость во рту. Частота встречаемости была сопоставимой для пациентов, получавших 1000 мг и 2000 мг, но обычно была примерно в 3-4 раза чаще для тех пациентов, которые получали общую суточную дозу кларитромицина в размере 4000 мг.

У этих пациентов с ослабленным иммунитетом оценка лабораторных показателей проводилась путем анализа этих значений за пределами серьезно ненормального уровня (то есть чрезвычайно высокого или низкого предела) для указанного теста. На основании этих критериев примерно от 2% до 3% пациентов, которые получали 1000 мг или 2000 мг кларитромицина ежедневно, имели серьезно аномально повышенные уровни SGOT и SGPT и аномально низкие количества лейкоцитов и тромбоцитов. Более низкий процент пациентов в этих двух группах дозирования также имел повышенный уровень азота мочевины в крови. Несколько более высокая частота аномальных значений была отмечена у пациентов, которые получали 4000 мг ежедневно по всем параметрам, кроме лейкоцитов.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по

нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов
РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Состав на один флакон, в граммах

активное вещество - кларитромицина гранулы* 11.136 гр
(кларитромицина, 3.675 гр)

вспомогательные вещества: мальтодекстрин, кремния диоксид коллоидный (Аэросил 200), камедь ксантановая, калия сорбат, кислота лимонная безводная, титана диоксид (Е 171), сахар (сахарная пудра)**, ароматизатор клубничный, ароматизатор ванильный.

* кларитромицина гранулы добавляется в избытке 5 %

**количество сахарной пудры корректируется в соответствие с количеством кларитромицина в грануле.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Гранулированный порошок кремово-белого цвета, с характерным запахом клубники и ванили.

Форма выпуска и упаковка

По 49.35 г порошка помещают во флаконы из темного стекла с меткой, закупоренные завинчивающейся полипропиленовой крышечкой с контролем первого вскрытия.

1 флакон вместе с мерной ложкой и инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку картонную.

Срок хранения

Срок годности 2 года

Срок хранения приготовленной суспензии – 14 дней

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С в сухом, защищённом от света месте

Хранить в недоступном для детей месте!

Предупреждения о признаках непригодности препарата к применению (в соответствующих случаях)

Не применяйте препарат, если вы заметили видимые признаки непригодности препарата для применения: срок годности истек, изменили цвет, консистенцию.

Не выбрасывайте препараты в канализацию или в домашний мусор. Уточните у работника аптеки, как избавиться от препаратов, которые больше не потребуются. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Адрес электронной почты: nobel@nobel.kz

Держатель регистрационного удостоверения

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Адрес электронной почты: nobel@nobel.kz

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Адрес электронной почты: nobel@nobel.kz