

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от 22.10.2024г.
№ N080397

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

КЛАБЕЛ®

Международное непатентованное название

Кларитромицин

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг, 500 мг

Фармакотерапевтическая группа

Противоинфекционные препараты для системного использования.
Антибактериальные препараты для системного использования.
Макролиды, линкозамиды и стрептограмины. Макролиды.
Кларитромицин.

Код АТХ J01FA09

Показания к применению

Необходимо учитывать официальные национальные рекомендации относительно соответствующего применения антибактериальных средств.

Кларитромицин показан к применению у взрослых и подростков старше 12 лет для лечения инфекций, вызванных микроорганизмами, чувствительных к кларитромицину:

- инфекции верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит) и инфекции придаточных пазух носа.
- инфекции нижних дыхательных путей (бронхит, бактериальная и атипичная пневмония)
- инфекции кожи и мягких тканей (импетиго, рожа, фолликулит, фурункулез и инфицированные раны)

КЛАБЕЛ®, 250 мг, показан к применению при:

- острые и хронические одонтогенные инфекции

КЛАБЕЛ® , 500 мг, показан к применению при:

- диссеминированные или локализованные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* или *Mycobacterium intracellulare*,
- локализованные инфекции, вызванные *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium kansasii*
- для эрадикации *H. Pylori*, способствуя снижению рецидивов язвенной болезни 12-перстной кишки

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к макролидным антибиотикам или любому из вспомогательных веществ
- одновременное применение кларитромицина и алкалоидов спорыньи (например, эрготамин или дигидроэрготамин) противопоказано, поскольку это может привести к отравлению алкалоидами спорыньи
- одновременное применение кларитромицина и какого-либо из следующих препаратов противопоказано: астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид или терфенадин, так как это может привести к удлинению интервала QT и нарушениям ритма сердца, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и желудочковую тахикардию типа «пируэт» (torsades de pointes)
- одновременный прием кларитромицина и перорального мидазолама противопоказан
- кларитромицин не следует назначать пациентам с наличием в анамнезе удлинения интервала QT (врожденное или установленное приобретенное удлинение интервала QT) или вентрикулярной аритмии сердца, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт» (torsades de pointes)
- одновременный прием с тикагрелором, ивабрадином или ранолазином противопоказан
- кларитромицин не следует использовать одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые в значительной степени метаболизируются CYP3A4 (ловастатин или симвастатин), из-за повышенного риска развития миопатии, включая рабдомиолиз
- кларитромицин (и другие сильные ингибиторы CYP3A4) не следует использовать одновременно с колхицином
- кларитромицин не следует назначать пациентам с электролитными нарушениями (гипокалиемия или гипомагниемия, из-за риска пролонгации на QT интервала)
- кларитромицин не следует назначать пациентам, которые страдают тяжелой печеночной недостаточностью с сопутствующей почечной недостаточностью.
- одновременный прием кларитромицина и ломитапида
- детский возраст до 12 лет (дозировка 250 мг)
- детский и подростковый возраст до 18 лет (дозировка 500 мг)

Необходимые меры предосторожности при применении

Использование любой антимикробной терапии, в частности кларитромицина, для лечения *H. Pylori* - инфекции может вызывать селекцию резистентных микроорганизмов.

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.

Кларитромицин 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 кларитромицина 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 кларитромицина.

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 и 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 *C. 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. Одновременный прием кларитромицина и колхицина противопоказан.

Следует с осторожностью назначать кларитромицин одновременно с триазолобензодиазепинами, такими как триазолам и мидазолам для внутривенного или орально-интубационного введения.

Сердечно-сосудистые события

Удлинение реполяризации миокарда и интервала QT, свидетельствующие о риске развития сердечной аритмии и двунаправленной тахикардии (torsades de pointes), наблюдались при лечении макролидами, включая кларитромицин. Вследствие того, что следующие ситуации могут привести к повышенному риску желудочковых аритмий (включая двунаправленную тахикардию (torsades de pointes)), кларитромицин следует применять с осторожностью следующим группам пациентов:

- Пациенты с заболеваниями коронарных артерий, тяжелой сердечной недостаточностью, нарушениями проводимости и клинически значимой брадикардией
 - Пациенты с нарушением электролитного баланса. Кларитромицин не следует назначать пациентам с гипокалиемией.
 - Пациенты, параллельно принимающие другие медицинские препараты, действие которых сопровождается удлинением интервала QT
- противопоказано одновременное применение кларитромицина с лекарственными средствами астемизол, цизаприд, пимозид или терфенадин.
- кларитромицин не следует применять у пациентов с врожденным или приобретенным удлинением интервалом QT или желудочковой аритмией в анамнезе.

Эпидемиологические исследования по оценке риска сердечно-сосудистых неблагоприятных исходов показали переменные результаты. В некоторых наблюдательных исследованиях выявлен риск развития аритмии, инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности, связанный с применением макролидов, включая кларитромицин. При назначении кларитромицина необходимо принимать во внимание полученную информацию и учитывать преимущества лечения.

Пневмония

В связи с развивающейся резистентностью *Streptococcus pneumoniae* к макролидам, важно проводить тест на чувствительность при назначении кларитромицина для лечения негоспитальной пневмонии. В случае госпитальной пневмонии кларитромицин 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 тяжелые острые реакции гиперчувствительности, такие как анафилаксия, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и лекарственная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS), применение препарата КЛАБЕЛ® следует немедленно прекратить и срочно начать соответствующее лечение.

КЛАБЕЛ® следует с осторожностью назначать одновременно с индукторами фермента цитохрома СYP3A4.

Также следует учитывать возможную перекрестную резистентность между кларитромицином и другими макролидными препаратами, так же как линкомицином и клиндамицином.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

Одновременное применение препарата КЛАБЕЛ® с ловастатином или симвастатином противопоказано. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата КЛАБЕЛ® с другими статинами. Есть сведения о возникновении рабдомиолиза у пациентов, одновременно принимавших кларитромицин 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 СYP3A, например, флувастатина.

Пероральные гипогликемические средства/инсулин

При одновременном применении препарата 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 препарата 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.

Следует проявлять осторожность при одновременном применении кларитромицина с пероральными препаратами прямого действия, антикоагулянты, такие как дабигатран, ривароксабан, аписабан и эдоксабан, особенно для пациентов с высоким риском кровотечения.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

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

Астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид 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). При проведении исследования с участием 14 здоровых добровольцев, одновременное применение кларитромицина и терфенадина привело к 2-3-х кратному увеличению уровня кислотного метаболита терфенадина в сыворотке крови и удлинению интервала QT, что не вызвало какого-либо клинически значимого эффекта.

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

Эрготамин/дигидроэрготамин. Постмаркетинговые исследования показывают, что 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 препарата КЛАБЕЛ® и алкалоидов спорыньи противопоказано.

Мидазолам для перорального применения. При одновременном применении мидазолама и кларитромицина в таблетках (500мг 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. Одновременный прием препарата КЛАБЕЛ® с ловастатином или симвастатином противопоказан, так как они в значительной степени метаболизируются СУР3А4, и одновременное лечение кларитромицином 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 препарата КЛАБЕЛ® невозможно избежать, то прием ловастатина или симвастатина необходимо приостановить на время применения препарата КЛАБЕЛ®.

Следует с осторожностью назначать КЛАБЕЛ® со статинами. В случае если одновременное применение препарата КЛАБЕЛ® и статинов неизбежно, рекомендуется назначать наименьшую зарегистрированную

дозу статина. Следует рассмотреть возможность назначения статина который не метаболизируется СУРЗА, например, флувастатина. Необходим мониторинг состояния пациентов с целью выявления признаков и симптомов миопатии.

Ломитапид

Противопоказан одновременный прием кларитромицина с ломитапидом из-за возможности значительного повышения уровня трансаминаз.

Влияние других лекарственных препаратов на КЛАБЕЛ®

Препараты, индуцирующие СУРЗА (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 СУРЗА, которые могут повышаться вследствие ингибирующего действия кларитромицина на СУРЗА (см. также инструкцию по медицинскому применению соответствующего ингибитора СУРЗА4). Одновременный прием рифабутина и кларитромицина приводит 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 препарата КЛАБЕЛ® или рассмотрение альтернативных вариантов лечения

Эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин. Сильные индукторы метаболической системы цитохрома Р450, такие как эфавиренз, 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 препарата КЛАБЕЛ® 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 менее активен в отношении *Mycobacterium avium* комплекс (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-klarитромицина значительно не изменялись при одновременном применении флуконазола. Коррекция дозы препарата КЛАБЕЛ® не требуется.

Ритонавир. Исследование фармакокинетики показало, что одновременный прием 200 мг ритонавира каждые восемь часов klarитромицина 500 мг каждые 12 часов, приводит к заметному снижению метаболизма klarитромицина. При этом C_{max} klarитромицина увеличилась на 31%, C_{min} увеличилась на 182%, AUC увеличилась на 77% при одновременном назначении ритонавира. Было отмечено практически полное ингибирование образования 14-ОН-klarитромицина. Из-за широкого терапевтического диапазона уменьшение дозы препарата 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 препарата КЛАБЕЛ® необходимо снизить на 50 %. Для пациентов с КК < 30 мл/мин дозу КЛАБЕЛ® необходимо снизить на 75 %. Дозы препарата 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.

СУРЗА-связанные взаимодействия. Одновременное применение препарата КЛАБЕЛ®, известного как ингибитора фермента СУРЗА, и препарата, первично метаболизирующегося СУРЗА, может привести к повышению концентрации последнего в плазме крови, что, в свою очередь, может усилить или продлить его терапевтический эффект и побочные реакции.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата КЛАБЕЛ® у пациентов, получающих лекарственные средства – субстраты СУРЗА, особенно если последние имеют узкий терапевтический диапазон (например, карбамазепин) и/или экстенсивно метаболизируются этим энзимом.

Может понадобиться изменение дозы и, по возможности, тщательный мониторинг сывороточных концентраций лекарственных средств, метаболизирующихся СУРЗА у пациентов, которые одновременно применяют КЛАБЕЛ®.

Известно или предполагается, что следующие лекарственные препараты или группы препаратов метаболизируются одним и тем же СУРЗА изоферментом: альпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды рожков, 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 являются субстратом для переносчика оттока P-гр. Ривароксабан и апиксабан метаболизируются через CYP3A и также являются субстратами для P-гр. Следует проявлять осторожность при одновременном назначении КЛАБЕЛ® с данными агентами, особенно пациентам с высоким риском кровотечения.

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 препарата КЛАБЕЛ® с данными препаратами рекомендуется проводить ЭКГ-мониторинг для своевременного выявления удлинения интервала QT. Во время терапии препаратом 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 препарата 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 препарата КЛАБЕЛ® может наблюдаться ингибирование энзима CYP3A кларитромицином, что может вызвать гипогликемию. Рекомендуется тщательный мониторинг уровня глюкозы.

Омепразол. Имеются результаты исследования на взрослых здоровых добровольцах, которые принимали одновременно кларитромицин (500 мг каждые 8 часов) и омепразол (40 мг в день). При приеме одновременно с кларитромицином было отмечено увеличение равновесной концентрации омепразола в плазме (C_{max}, AUC₀₋₂₄ и t_{1/2} увеличились на 30%, 89% и 34%, соответственно). Среднее значение показателя pH 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 CYP3A, а CYP3A может ингибироваться одновременно принимаемым кларитромицином. Одновременный прием КЛАБЕЛ® и силденафила, тадалафила или варденафила может приводить к увеличению экспозиции ингибитора фосфодиэстеразы. При применении этих препаратов одновременно с препаратом КЛАБЕЛ® 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 теофиллина или

карбамазепина при одновременном приеме любого из этих препаратов с кларитромицином.

Толтеродин. Толтеродин главным образом метаболизируется 2D6-изоформой цитохрома P450 (CYP2D6). Однако у пациентов без CYP2D6 метаболизм происходит через CYP3A. В данной популяции угнетение CYP3A приводит к значительному повышению плазменных концентраций толтероидина. Для таких пациентов понижение дозы толтероидина может быть необходимым при его применении с ингибиторами CYP3A, такими как КЛАБЕЛ®.

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 CYP3A, включая триазолам и альпразолам. Для бензодиазепинов, элиминация которых не зависит от CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), развитие клинически значимого взаимодействия с кларитромицином маловероятно.

Имеются постмаркетинговые сообщения о лекарственном взаимодействии и развитии побочных 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 CYP3A, так и для белка-переносчика Р-гликопротеина (Pgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды являются ингибиторами CYP3A и Р-гликопротеина. В случае одновременного применения препарата КЛАБЕЛ® и колхицина ингибирование кларитромицином Р-гликопротеина и/или CYP3A может привести к увеличению экспозиции колхицина. Одновременный прием препарата КЛАБЕЛ® и колхицина противопоказан.

Дигоксин. Дигоксин считается субстратом белка-переносчика Р-гликопротеина (Pgp). Известно, что кларитромицин способен угнетать Pgp. При одновременном применении кларитромицина и дигоксина, угнетение Pgp кларитромицином может привести к повышению экспозиции дигоксина. При постмаркетинговом наблюдении сообщалось о повышении концентраций дигоксина в сыворотке крови пациентов, получающих кларитромицин одновременно с дигоксином. У некоторых пациентов

развились признаки дигиталисной интоксикации, в том числе потенциально фатальные аритмии. Следует тщательно контролировать концентрации дигоксина в сыворотке крови пациентов, получающих дигоксин и КЛАБЕЛ® одновременно.

Зидовудин. Одновременный пероральный прием кларитромицина в таблетках и зидовудина взрослыми ВИЧ-инфицированными пациентами может привести к снижению равновесной концентрации зидовудина. В связи с тем, что КЛАБЕЛ® препятствует абсорбции 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 дидеоксинозином. 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 препаратом КЛАБЕЛ® 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. 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, снижению экспозиции 14-ОН-кларитромицина на 70% и увеличению АUC атазанавира на 28%. Из-за широкого терапевтического диапазона снижение дозы препарата КЛАБЕЛ® у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. Для пациентов со средней степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина от 30 до 60 мл/мин) доза препарата КЛАБЕЛ® должна быть снижена на 50%. Для пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин доза препарата КЛАБЕЛ® должна быть снижена на 75% путем использования соответствующей лекарственной формы. Дозы КЛАБЕЛ® 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 КЛАБЕЛ® 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, брадиаритмия и лактоацидоз.

Итраконазол. Итраконазол и кларитромицин являются субстратами и ингибиторами CYP3A, 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 КЛАБЕЛ® 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 CYP3A, 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 AUC и C_{max} саквинавира 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.

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

Во время беременности или лактации

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

Нет данных о безопасности препарата КЛАБЕЛ® при грудном вскармливании. 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 препарата КЛАБЕЛ®.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Обычная рекомендованная доза кларитромицина – 250 мг два раза в сутки. При более тяжелых инфекциях дозировка может быть увеличена до 500 мг два раза в день. Продолжительность лечения составляет 5–14 дней, исключая лечение внебольничной пневмонии и синусита, для которых требуется 6–14 дней.

Микобактериальные инфекции

Рекомендуемая доза для взрослых с микобактериальной инфекцией составляет 500 мг 2 раза в сутки. Лечение диссеминированных МАС-инфекций у больных СПИДом должно продолжаться до тех пор, пока демонстрируется клинический и микробиологический эффект. Кларитромицин следует использовать в сочетании с другими антимиобактериальными препаратами.

Лечение других нетуберкулезных микобактериальных инфекций следует продолжать по усмотрению лечащего врача.

Доза для профилактики МАС: Рекомендуемая доза кларитромицина у взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки.

Эрадикация H. Pylori

У пациентов с пептической язвой, вызванной H. Pylori-инфекцией, кларитромицин может назначаться в дозе 500 мг 2 раза в сутки в комбинации с другими необходимыми антимиобактериальными препаратами и ингибиторами протонной помпы в течение 7-14 дней в соответствии с национальными или международными рекомендациями по эрадикации H. Pylori.

Особые группы пациентов

Дети

Применение кларитромицина в форме таблеток, у детей в возрасте до 12 лет не изучалось. Поэтому детям в возрасте 12 лет и младше следует применять педиатрическую суспензию кларитромицина (гранулы для пероральной суспензии).

КЛАБЕЛ[®], 500 мг, противопоказан детям и подросткам до 18 лет, учитывая наличие в его составе красителя - хинолиновый желтый.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин, дозу кларитромицина следует уменьшить наполовину, т.е. 250 мг один раз в день или 250 мг два раза в день при более тяжелых инфекциях.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациенты с почечной недостаточностью умеренной степени (клиренс креатинина 30–60 мл/мин) в коррекции дозы не нуждаются.

Метод и путь введения

Перорально

Длительность лечения

Продолжительность курса лечения определяется врачом.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы: Существующие отчеты показывают, что при пероральном приеме большого количества кларитромицина следует ожидать нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта. Есть сведения об одном пациенте с биполярным расстройством в анамнезе, который принял 8 граммов кларитромицина, после чего у него возникло изменение психического состояния, параноидальное поведение, гипокалиемия и гипоксемия.

Лечение: Побочные 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

Очень часто

- флебит в месте введения¹

Часто

- бессонница
- головная боль
- дисгевзия
- вазодилатация¹
- тошнота, боль в животе, рвота, диспепсия, диарея
- отклонение от нормы функциональных тестов печени
- сыпь, гипергидроз
- боль в месте введения¹, воспаление в месте введения¹

Нечасто

- целлюлит¹, кандидоз, гастроэнтерит²
- инфекция³, вагинальная инфекция
- лейкопения, нейтропения⁴, тромбоцитемия³, эозинофилия⁴
- анафилактоидные реакции¹, гиперчувствительность
- анорексия, снижение аппетита
- тревожность, беспокойство и возбуждение³
- потеря сознания¹, дискинезия¹, головокружение, сонливость, тремор
- вертиго, ухудшение слуха, звон в ушах
- остановка сердца¹, фибрилляция предсердий¹, удлинение интервала QT на ЭКГ, экстрасистолы¹, ощущение сердцебиения
- астма¹, носовое кровотечение², эмболия сосудов легких¹
- эзофагит¹, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь², гастрит, прокталгия², стоматит, глоссит, вздутие живота⁴, запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм
- холестаза⁴, гепатит⁴, повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТ⁴
- буллезный дерматит¹, зуд, крапивница, макуло-папулезная сыпь³
- мышечные спазмы³, скелетно-мышечная ригидность¹, миалгия²
- повышение креатинина крови¹, повышение мочевины крови¹
- недомогание⁴, лихорадка³, астения, боль в груди⁴, озноб⁴, усталость⁴
- изменение соотношения альбумин-глобулин¹, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови⁴, повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови⁴

Неизвестно

- псевдомембранозный колит, рожистое воспаление
- агранулоцитоз, тромбоцитопения
- анафилактические реакции, ангионевротический отек
- психозы, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, кошмарные сновидения, мания
- судороги, агевзия, паросмия, аносмия, парестезия
- потеря слуха
- пируэтная желудочковая тахикардия (*torsades de pointes*), желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков.
- геморрагия
- острый панкреатит, изменение цвета языка, изменение цвета зубов
- печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярная желтуха

- синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, медикаментозная кожная реакция, которая сопровождается эозинофилией и системными проявлениями (DRESS), акне
- рабдомиолиз^{2*}, миопатия
- почечная недостаточность, интерстициальный нефрит
- повышение международного нормализованного отношения, увеличение протромбинового времени, изменение цвета мочи.

*В некоторых сообщениях о рабдомиолизе кларитромицин был назначен одновременно с другими лекарственными препаратами, о которых известно, что они ассоциируются с рабдомиолизом (такие как статины, фибраты, колхицин или аллопуринол).

^{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.

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

Пациенты с нарушением иммунной системы

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

У взрослых больных, которые получали кларитромицин в суточной дозе 1000 мг, наиболее частыми нежелательными эффектами были тошнота, рвота, извращение вкуса, боль в животе, диарея, сыпь, вздутие живота, головная боль, запор, нарушение слуха, повышение содержания АСТ и АЛТ в сыворотке крови. Нечасто: диспноэ, бессонница и сухость во рту. У этих пациентов с нарушением иммунной системы проводили оценку лабораторных показателей, анализируя их значительные отклонения от нормативных показателей (т. е. крайнего верхнего или нижнего пределов) для определенных тестов. Согласно этого критерия, у 2–3 % пациентов, которые получали 1000 мг кларитромицина в день, наблюдалось значительное повышение уровней АСТ и АЛТ и значительное снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови. У меньшего процента пациентов наблюдалось также повышение уровней мочевины в крови.

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

Одна таблетка содержит

активное вещество – кларитромицин 250 мг, 500 мг

вспомогательные вещества: натрия кроскармеллоза, крахмал прежелатинизированный, кремния диоксид коллоидный безводный (Аэросил 200), повидон, кислота стеариновая, магния стеарат, тальк, целлюлоза микрокристаллическая,

состав пленочной оболочки (для дозировки 250 мг):

Опадрай белый 26H280000:

НРМС 2910/гипромеллоза 15 ср, НРМС 2910/ гипромеллоза 6 ср, титана диоксид (Е 171), пропиленгликоль, гидроксипропилцеллюлоза, полисорбат 80, кислота сорбиновая FCC, ванилин

состав пленочной оболочки (для дозировки 500 мг):

опадри желтый (OY-S 32924):

НРМС 2910/гипромеллоза 15 ср, НРМС 2910/ гипромеллоза 6 ср, титана диоксид (Е 171), пропиленгликоль, гидроксипропилцеллюлоза, полисорбат 80, хинолиновый желтый 18 - 24 % (Е 104), кислота сорбиновая FCC, ванилин.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, продолговатой формы, с риской на одной стороне и надписью «NOBEL» на другой стороне (250 мг).

Таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, двояковыпуклые, с гладкой поверхностью (500 мг)

Форма выпуска и упаковка

По 5 или 7 таблеток (для дозировки 250 мг) и по 7 или по 14 таблеток (для дозировки 500 мг) помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной.

Для дозировки 250 мг

По 1 (по 7 таблеток) или 2 (по 5 или 7 таблеток) контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона с голограммой фирмы – производителя.

Для дозировки 500 мг

По 1 (для 14 таблеток) или 2 (для 7 таблеток) контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку картонную с голограммой фирмы – производителя.

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25⁰ С.

Хранить в недоступном для детей месте!

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