Фромилид



Код АТХ:

- J01FA09

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Кларитромицин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг и 500 мг. По 7 шт. в блистере из ПВХ/ПВДХ — алюминиевой фольги; 2 бл. упакованы в картонную пачку.

Состав:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	1 табл.
активное вещество:	
кларитромицин	250 мг
	500 мг
вспомогательные вещества: крахмал кукурузный — 100/200 мг; МКЦ (тип 101) — 27/54 мг; МКЦ (тип 102) — 27,5/55 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 6,5/13 мг; крахмал прежелатинизированный — 50/100 мг; полакрилин калия — 15/30 мг; тальк — 16,5/33 мг;	

магния стеарат — 7,5/15 мг	
оболочка пленочная: гипромеллоза 6 cps — 14,4/28,87 мг; тальк — 1,2/2,33 мг; краситель железа оксид желтый (E172) — 0,2/0,4 мг; пропиленгликоль — 1,1/2,2 мг; титана диоксид (E171) — 3,1/6,2 мг	

Описание:

Таблетки, 250 мг: овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой светло-коричнево-желтого цвета.

Таблетки, 500 мг: овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой светло-коричнево-желтого цвета.

Вид на изломе: шероховатая масса белого цвета со слоем оболочки светло коричнево-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа:

- Противомикробные, противопаразитарные и противоглистные средства

Фармакологические свойства:

Фармакологическое действие — антибактериальное.

Фармакодинамика

Кларитромицин является полусинтетическим антибиотиком группы макролидов и оказывает 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. МПК кларитромицина для большинства возбудителей меньше, чем МПК эритромицина, в среднем на одно $\log_2$ разведение.

Кларитромицин в условиях *in vitro* высокоактивен в отношении *Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae*. Оказывает бактерицидное действие в отношении *Helicobacter pylori*, данная активность кларитромицина выше при нейтральном pH, чем при кислом.

Кроме того, данные в условиях *in vitro* и *in vivo* указывают на то, что кларитромицин действует на клинически значимые виды микобактерий. *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas spp.* также как и другие, не ферментирующие лактозу грамотрицательные бактерии, не чувствительны к кларитромицину.

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

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 влияние на активность кларитромицина. Большинство штаммов стафилококков, резистентных к метициллину и оксациллину, обладают устойчивостью и к кларитромицину.

Helicobacter pylori. Чувствительность *Helicobacter pylori* к кларитромицину изучалась на изолятах *Helicobacter pylori*, выделенных от 104 пациентов до начала терапии препаратом. У 4 пациентов были выделены резистентные к кларитромицину штаммы *Helicobacter pylori*, у 2 пациентов — штаммы с умеренной резистентностью, у остальных 98 пациентов изоляты *Helicobacter pylori* были чувствительны к кларитромицину.

Кларитромицин оказывает действие в условиях *in vitro* и в отношении большинства штаммов следующих микроорганизмов (однако безопасность и эффективность применения кларитромицина в клинической практике не подтверждена клиническими исследованиями, и практическое значение остается неясным):

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Streptococcus agalactiae, Streptococci* (группы *C, F, G*), *Viridans group streptococci*.

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: *Campilobacter jejuni.*

Основным метаболитом кларитромицина в организме человека является микробиологически активный метаболит 14-гидроксикларитромицин (14-OH-кларитромицин).

Микробиологическая активность метаболита такая же, как у исходного вещества, или в 2 раза слабее в отношении большинства микроорганизмов. Исключение составляет *Haemophilus influenzae*, в отношении которой эффективность метаболита в 2 раза выше. Исходное соединение и его основной метаболит оказывают аддитивный; синергический эффект в отношении *Haemophilus influenzae* в условиях *in vitro* и *in vivo* в зависимости от штамма бактерий.

Показания к применению:

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к препарату возбудителями, в т.ч.:

— инфекции верхних отделов дыхательных путей (острый и хронический тонзиллофарингит, острый и хронический рецидивирующий синусит, острый средний отит);

— инфекции нижних отделов дыхательных путей (острый бактериальный бронхит, обострение хронического бронхита, внебольничная бактериальная пневмония, в т.ч. пневмония, вызванная атипичными возбудителями);

— инфекции кожи и мягких тканей;

— инфекции, вызванные микобактериями (Mycobacterium avium complex, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium marinum, Mycobacterium leprae);

— профилактика распространения инфекций, обусловленных комплексом Mycobacterium avium (MAC), у ВИЧ-инфицированных больных с содержанием лимфоцитов CD4 (Т-хелперных лимфоцитов) не более 100/мм^3;

— эрадикация Helicobacter pylori у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки или желудка (всегда в составе комбинированной терапии).

Относится к болезням:

- Бронхит
- Инфекции
- Лимфома
- Отит
- Пневмония
- Синусит
- Тонзиллит
- Язвенная болезнь

Противопоказания:

— печеночная недостаточность тяжелой степени;

— гепатит (в анамнезе);

— порфирия;

— I триместр беременности;

— период лактации;

— одновременная терапия с терфенадином, цизапридом, пимозидом или астемизолом;

— детский возраст до 6 месяцев (для лекарственной формы - гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь) - не имеется достаточного опыта относительно эффективности и безопасности применения;

— детский возраст до 12 лет и/или дети с массой тела менее 33 кг (для лекарственной формы - таблетки, покрытые пленочной оболочкой);

— врожденная непереносимость фруктозы, синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы или дефицит фермента сахаразы-изомальтазы (только для лекарственной формы - гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь);

— повышенная чувствительность к компонентам препарата;

— повышенная чувствительность к другим антибиотикам из группы макролидов.

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени, при печеночной недостаточности, во II и III триместрах беременности.

Способ применения и дозы:

Препарат принимают внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, не разламывая, запивая небольшим количеством жидкости.

Взрослым и детям в возрасте старше 12 лет и/или с массой тела > 33 кг обычно назначают по 250 мг каждые 12 ч.

Для *лечения острого синусита, тяжелых инфекций и в случае, когда инфекция вызвана Haemophilus influenzae,* назначают по 500 мг кларитромицина каждые 12 ч. Курс лечения 7-14 дней.

С целью *эрадикации Helicobacter pylori* Фромилид назначают в дозе 250-500 мг 2 раза/сут, обычно в течение 7 дней, в комбинации с другими лекарственными средствами.

Детям в возрасте младше 12 лет и/или с массой тела < 33 кг препарат назначают в форме суспензии в дозе 15 мг/кг массы тела/сут, разделенной на 2 приема. После приема суспензии рекомендуется дать ребенку выпить немного жидкости. Суспензия содержит крошечные гранулы, которые не следует разжевывать, поскольку их содержимое имеет горький вкус. В комплекте имеется шприц для перорального введения препарата. Один наполненный шприц вмещает 5 мл суспензии, содержащей 125 мг кларитромицина. Шприц следует промывать после каждого использования.

Доза препарата для детей рассчитывается с учетом массы тела ребенка, как представлено в таблице.

Масса тела ребенка	Доза в мл (шприц)	Доза в мг
от 8 кг до 10 кг	2.5 -3 мл 2 раза/сут	62.5-75 мг
от 10 кг до 12 кг	3-3.6 мл 2 раза/сут	75-90 мг
от 12 кг до 14 кг	3.6-4.2 мл 2 раза/сут	90-105 мг
от 14 кг до 16 кг	4.2-4.8 мл 2 раза/сут	105-120 мг
от 16 кг до 18 кг	4.8-5.4 мл 2 раза/сут	120-135 мг
от 18 кг до 20 кг	5.4-6.0 мл 2 раза/сут	135-150 мг
от 20 кг до 22 кг	6.0-6.6 мл 2 раза/сут	150-165 мг
от 22 кг до 24 кг	6.6-7.2 мл 2 раза/сут	165-180 мг
от 24 кг до 26 кг	7.2-7.8 мл 2 раза/сут	180-195 мг
от 26 кг до 28 кг	7.8-8.4 мл 2 раза/сут	195-210 мг
от 28 кг до 30 кг	8.4-9.0 мл 2 раза/сут	210-225 мг
от 30 кг до 33 кг	9.0-10 мл 2 раза/сут	250 мг

Курс лечения обычно продолжается в течение 7-14 дней.

Для *лечения и профилактики распространения инфекции, вызванной Mycobacterium avium complex,* назначают по 500 мг каждые 12 ч. Дозу можно увеличивать. Максимальная суточная доза составляет 2 г.

Детям препарат назначают в дозе 15 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема. Доза препарата не должна превышать 500 мг каждые 12 ч. Максимальная суточная доза, рекомендуемая **детям**, составляет 1 г.

Лечение инфекции, вызванной Mycobacterium avium complex, продолжительное, длительность составляет 6 месяцев и более.

У **пациентов с почечной недостаточностью при КК менее 30 мл/мин, или содержанием сывороточного креатинина более 290 мкмоль/л (3.3 мг/дл),** дозу следует уменьшить в 2 раза или удвоить интервал между приемами. Максимальная длительность лечения у пациентов этой группы -14 дней.

Правила приготовления суспензии для приема внутрь

Для приготовления суспензии необходимо 42 мл воды. Предварительно встряхнуть флакон, чтобы гранулы в нем рассыпались. Добавить 1/4 объема воды во флакон и взбалтывать до растворения гранул. Добавить оставшуюся часть воды и хорошо встряхнуть. Объем готовой суспензии должен достигать линии отметки на флаконе.

Побочное действие:

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, стоматит, глоссит, кратковременное обесцвечивание зубов и языка, панкреатит, псевдомембранозный энтероколит, холестатическая желтуха, гепатит. Нарушения функции печени могут быть тяжелыми, но обычно обратимыми. Очень редко - случаи печеночной недостаточности и смертельного исхода в основном на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний и/или сопутствующей лекарственной терапии.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, вертиго, парестезии, сонливость, галлюцинации, судороги, психоз, головокружение, спутанность сознания, чувство страха, бессонница, кошмарные сновидения, деперсонализация, дезориентация.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

Со стороны органов чувств: изменение вкуса (дисгевзия), обоняния, звон в ушах, кратковременная потеря слуха, проходящая после отмены препарата.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: удлинение интервала QT на ЭКГ, желудочковая тахикардия типа "пируэт".

Со стороны дыхательной системы: одышка.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, миалгия.

Со стороны мочевыделительной системы: интерстициальный нефрит, почечная недостаточность.

Со стороны обмена веществ: гипогликемия у пациентов, принимающих гипогликемические лекарственные средства.

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, кожный зуд, отечность лица, анафилактический шок, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), ангионевротический отек Квинке.

Со стороны свертывающей системы крови: необычные кровотечения, кровоизлияния.

Со стороны лабораторных показателей: повышение активности печеночных трансаминаз и ЩФ, повышение сывороточных уровней билирубина, креатинина, мочевой кислоты, удлинение протромбинового времени.

Прочие: при длительном применении возможно развитие случаев суперинфекции, кандидоза, устойчивости микроорганизмов (псевдомембранозный колит, кандидоз полости рта).

Передозировка:

Симптомы: прием внутрь большой дозы кларитромицина может вызвать симптомы нарушений со стороны ЖКТ.

У одного пациента с биполярным расстройством в анамнезе после приема 8 г кларитромицина описаны изменения психического состояния, параноидальное поведение, гипокалиемия и гипоксемия.

Лечение: удалить неабсорбированный препарат из ЖКТ (промывание желудка, прием активированного угля) и провести симптоматическую терапию. Гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывают существенное влияние на концентрацию кларитромицина в сыворотке крови, что характерно и для других лекарственных препаратов группы макролидов.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Безопасность применения кларитромицина при беременности и в период грудного вскармливания не установлена.

Применение кларитромицина при беременности (особенно в I триместре) возможно только в случае, когда отсутствует альтернативная терапия, а потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Кларитромицин выводится с грудным молоком. При необходимости приема в период грудного вскармливания кормление грудью необходимо прекратить.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Применение следующих лекарственных препаратов одновременно с кларитромицином противопоказано в связи с возможностью развития серьезных побочных эффектов.

Цизаприд, пимозид, терфенадин и астемизол. При одновременном приеме кларитромицина с цизапридом, пимозидом, терфенадином или астемизолом сообщалось о повышении концентрации последних в плазме крови, что может привести к удлинению интервала QT на ЭКГ и появлению сердечных аритмий, включая желудочковую тахикардию (в т.ч. желудочковую тахикардию типа «пируэт») и фибрилляцию желудочков (см. «Противопоказания»).

Алкалоиды спорыньи. Постмаркетинговые исследования показывают, что при одновременном применении кларитромицина с эрготамином или дигидроэрготамином возможны следующие эффекты, связанные с острым отравлением препаратами группы эрготаминов: сосудистый спазм, ишемия конечностей и других тканей, включая ЦНС. Одновременное применение кларитромицина и алкалоидов спорыньи противопоказано (см. «Противопоказания»).

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины). Одновременный прием кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказан (см. «Противопоказания») в связи с тем, что данные статины в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4, и одновременное применение с кларитромицином повышает их сывороточные концентрации, что приводит к повышению риска развития миопатии, включая рабдомиолиз. Сообщалось о случаях рабдомиолиза у пациентов, принимавших кларитромицин одновременно с данными препаратами. В случае необходимости применения кларитромицина следует прекратить прием ловастатина или симвастатина на время терапии. Кларитромицин следует применять с осторожностью в случае комбинированной терапии с другими статинами. Рекомендуется применять статины, метаболизм которых не зависит от изофермента CYP3A (например флувастатин). В случае необходимости одновременного приема рекомендуется принимать наименьшую дозу статина. Следует контролировать развитие признаков и симптомов миопатии.

Влияние других лекарственных препаратов на кларитромицин

Лекарственные препараты, являющиеся индукторами изофермента CYP3A (например рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный) могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтической концентрации кларитромицина и, соответственно, к снижению его эффективности. Кроме того, необходимо наблюдать за концентрацией индуктора изофермента CYP3A в плазме крови, которая может повыситься из-за ингибирования изофермента CYP3A кларитромицином. При одновременном применении рифабутина и кларитромицина наблюдалось повышение концентрации рифабутина и снижение концентрации кларитромицина в плазме крови с повышенным риском развития увеита.

Следующие препараты обладают доказанным или предполагаемым влиянием на концентрацию кларитромицина в плазме крови, в случае их одновременного применения с кларитромицином может потребоваться коррекция дозы или переход на альтернативное лечение.

Эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин. Сильные индукторы системы цитохрома P450, такие как эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин могут ускорять метаболизм кларитромицина и, таким образом, понижать концентрацию кларитромицина в плазме крови и ослаблять терапевтический эффект, и вместе с тем повышать концентрацию в плазме крови 14-OH-кларитромицина — метаболита, также являющегося микробиологически активным. Поскольку микробиологическая активность кларитромицина и 14-OH-кларитромицина отличается в отношении различных бактерий, терапевтический эффект может снижаться при одновременном применении кларитромицина и индукторов системы цитохрома P450.

Этравирин. Концентрация кларитромицина в плазме крови снижается при одновременном применении с этравирином, но повышается концентрация в плазме крови активного метаболита 14-OH-кларитромицина. Поскольку 14-OH-кларитромицин обладает низкой активностью по отношению к инфекциям MAC, может изменяться общая активность в отношении этих возбудителей, поэтому для лечения MAC следует рассматривать альтернативное лечение.

Флуконазол. Одновременный прием флуконазола в дозе 200 мг ежедневно и кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза в день у 21 здорового добровольца привел к увеличению среднего значения равновесной C_{min} кларитромицина и AUC на 33 18 % соответственно. При этом одновременный прием значительно не влиял на среднюю C_{ss} активного метаболита 14-OH-кларитромицина. Коррекция дозы кларитромицина в случае одновременного приема флуконазола не требуется.

Ритонавир. Фармакокинетическое исследование показало, что одновременный прием ритонавира в дозе 200 мг каждые 8 ч и кларитромицина в дозе 500 мг каждые 12 ч привел к заметному подавлению метаболизма кларитромицина. При одновременном приеме ритонавира C_{max} кларитромицина увеличилась на 31%, C_{min} увеличилась на 182% и AUC увеличилась на 77%. Было отмечено полное подавление образования 14-OH-кларитромицина. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина уменьшение его дозы у пациентов с нормальной почечной функцией не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью целесообразно рассмотреть следующие варианты коррекции дозы: при Cl креатинина 30–60 мл/мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50%, при Cl креатинина менее 30 мл/мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 75%. Ритонавир не следует одновременно принимать с кларитромицином в дозах, превышающих 1 г/сут.

Действие кларитромицина на другие лекарственные препараты

Антиаритмические средства (хинидин и дизопирамид). Возможно возникновение желудочковой тахикардии типа «пируэт» при одновременном применении кларитромицина и хинидина или дизопирамида. При одновременном приеме кларитромицина с этими препаратами следует регулярно проводить контроль ЭКГ на предмет удлинения интервала QT, а также контролировать сывороточные концентрации этих препаратов.

При постмаркетинговом применении сообщалось о случаях развития гипогликемии при одновременном приеме кларитромицина и дизопирамида. Необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови при одновременном применении кларитромицина и дизопирамида.

Гипогликемические средства для приема внутрь/инсулин. При одновременном применении кларитромицина и гипогликемических средств для приема внутрь (например производные сульфонилмочевины) и/или инсулина может наблюдаться выраженная гипогликемия. Одновременное применение кларитромицина с некоторыми гипогликемическими препаратами (например нателинид, пиоглитазон, репаглинид и росиглитазон) может привести к ингибированию изофермента CYP3A кларитромицином, в результате чего может развиться гипогликемия. Рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы в крови.

Взаимодействия, обусловленные изоферментом CYP3A. Одновременный прием кларитромицина, который, как известно, ингибирует изофермент CYP3A, и препаратов, первично метаболизирующихся изоферментом CYP3A, может ассоциироваться с взаимным повышением их концентраций, что может усилить или продлить как терапевтические, так и побочные эффекты. Кларитромицин следует с осторожностью применять пациентам, получающим препараты, являющиеся субстратами изофермента CYP3A, особенно если эти препараты имеют узкий терапевтический диапазон (например карбамазепин), и/или препараты, которые интенсивно метаболизируются этим изоферментом. В случае необходимости должна проводиться коррекция дозы препарата, принимаемого одновременно с кларитромицином. Также по возможности, должен проводиться мониторинг сывороточных концентраций препаратов, первично метаболизирующихся изоферментом CYP3A.

Метаболизм следующих препаратов/классов осуществляется тем же изоферментом CYP3A, что и метаболизм кларитромицина: алпразолам, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, непрямые антикоагулянты (например варфарин), хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус, триазолам и винбластин. Также к ингибиторам изофермента CYP3A относятся следующие препараты, противопоказанные к одновременному применению с кларитромицином: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, ловастатин, симвастатин и алкалоиды спорыньи (см. «Противопоказания»). К препаратам, взаимодействующим подобным образом через другие изоферменты в рамках системы цитохрома P450, относятся: фенитоин, теофиллин и вальпроевая кислота.

Непрямые антикоагулянты. При одновременном приеме варфарина и кларитромицина возможно кровотечение, выраженное увеличение МНО и удлинение ПВ. В случае одновременного применения с варфарином или другими непрямыми антикоагулянтами необходимо контролировать МНО и ПВ.

Омепразол. Кларитромицин (по 500 мг каждые 8 ч) исследовался у здоровых взрослых добровольцев в комбинации с омепразолом (по 40 мг ежедневно). При одновременном применении кларитромицина и омепразола плазменные C_{ss} омепразола были увеличены (C_{max}, AUC_{0-24} и $T_{1/2}$ увеличились на 30, 89 и 34% соответственно). Среднее значение pH желудка в течение 24 ч составило 5,2 (при приеме омепразола в отдельности) и 5,7 (при приеме омепразола одновременно с кларитромицином).

Силденафил, тадалафил и варденафил. Каждый из этих ингибиторов ФДЭ метаболизируется по крайней мере частично, с участием изофермента CYP3A. В то же время изофермент CYP3A может ингибироваться в присутствии кларитромицина. Одновременное применение кларитромицина с силденафилом, тадалафилом или варденафилом может привести к увеличению ингибирующего воздействия на фосфодиэстеразу. При применении этих препаратов одновременно с кларитромицином следует рассмотреть возможность уменьшения дозы силденафила, тадалафила и варденафила.

Теофиллин, карбамазепин. При одновременном применении кларитромицина и теофиллина или карбамазепина возможно повышение концентрации данных препаратов в системном кровотоке.

Толтеродин. Первичный метаболизм толтеродина осуществляется через изофермент CYP2D6. Однако в части популяции, лишенной изофермента CYP2D6, метаболизм происходит через изофермент CYP3A. В этой группе населения подавление изофермента CYP3A приводит к значительно более высоким концентрациям толтеродина в сыворотке крови. В популяции с низким уровнем метаболизма через изофермент CYP2D6 может потребоваться снижение дозы толтеродина при одновременном применении ингибиторов изофермента CYP3A, таких как кларитромицин.

Бензодиазепины (например алпразолам, мидазолам, триазолам). При одновременном применении мидазолама и таблеток кларитромицина (500 мг 2 раза в день) отмечалось увеличение AUC мидазолама: в 2,7 раза после в/в введения мидазолама и в 7 раз после приема внутрь. Одновременное применение кларитромицина с мидазоламом для приема внутрь противопоказано. Если одновременно с кларитромицином применяется мидазолам, в лекарственной форме раствор для в/в введения, следует тщательно контролировать состояние пациента для возможной коррекции дозы мидазолама. Такие же меры предосторожности следует применять и к другим бензодиазепинам, которые метаболизируются изоферментом CYP3A, включая триазолам и алпразолам. Для бензодиазепинов, выведение которых не зависит от изофермента CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), маловероятно клинически значимое взаимодействие с кларитромицином.

При одновременном применении кларитромицина и триазолама возможно воздействие на ЦНС, например сонливость и спутанность сознания. В связи с этим, в случае одновременного применения рекомендуется следить за симптомами нарушения ЦНС.

Взаимодействие с другими препаратами

Аминогликозиды. При одновременном приеме кларитромицина с другими ототоксичными препаратами, особенно аминогликозидами, необходимо соблюдать осторожность и контролировать функции вестибулярного и слухового аппаратов, как во время терапии, так и после ее окончания.

Колхицин. Колхицин является субстратом как для изофермента CYP3A, так и белка-переносчика P-gp. Известно, что кларитромицин и другие макролиды являются ингибиторами изофермента CYP3A и P-gp. При одновременном применении кларитромицина и колхицина ингибирование P-gp и/или изофермента CYP3A может привести к усилению действия колхицина. Следует контролировать развитие клинических симптомов отравления колхицином. Зарегистрированы постмаркетинговые сообщения о случаях отравления колхицином при его одновременном приеме с кларитромицином, чаще у пациентов пожилого возраста. Некоторые из описанных случаев происходили с пациентами, страдающими почечной недостаточностью. Как сообщалось, некоторые случаи заканчивались летальным исходом. Одновременное применение кларитромицина и колхицина противопоказано (см. «Противопоказания»).

Дигоксин. Предполагается, что дигоксин является субстратом P-gp. Известно, что кларитромицин ингибирует P-gp. При одновременном применении кларитромицина и дигоксина ингибирование P-gp кларитромицином может привести к усилению действия дигоксина. Одновременный прием дигоксина и кларитромицина также может привести к повышению сывороточной концентрации дигоксина. У некоторых пациентов отмечались клинические симптомы отравления дигоксином, включая потенциально летальные аритмии. При одновременном приеме кларитромицина и дигоксина следует тщательно контролировать концентрацию дигоксина в сыворотке крови.

Зидовудин. Одновременный прием таблеток кларитромицина и зидовудина внутрь взрослыми ВИЧ-инфицированными пациентами может привести к снижению равновесной концентрации зидовудина в плазме крови. Поскольку кларитромицин влияет на всасывание зидовудина при приеме внутрь, взаимодействия можно в значительной степени избежать, принимая кларитромицин и зидовудин с интервалом в 4 ч. Подобного взаимодействия не наблюдали у ВИЧ-инфицированных детей, принимавших детскую суспензию кларитромицина с зидовудином или дидезоксиинозином. Поскольку кларитромицин может препятствовать всасыванию зидовудина при их одновременном приеме внутрь у взрослых пациентов, подобное взаимодействие вряд ли возможно при применении кларитромицина в/в.

Фенитоин и вальпроевая кислота. Имеются данные о взаимодействии ингибиторов изофермента CYP3A (включая кларитромицин) с препаратами, которые не метаболизируются с помощью изофермента CYP3A (фенитоин и вальпроевая кислота). Для данных препаратов при одновременном применении с кларитромицином рекомендуется определение их сывороточных концентраций, т.к. имеются сообщения об их повышении.

Двунаправленное взаимодействие лекарственных препаратов

Атазанавир. Кларитромицин и атазанавир являются как субстратами, так и ингибиторами изофермента CYP3A. Существует свидетельство двунаправленного взаимодействия этих препаратов. Одновременное применение кларитромицина (500 мг 2 раза в день) и атазанавира (400 мг 1 раз в день) может привести к двукратному увеличению воздействия кларитромицина и уменьшению воздействия 14-OH-кларитромицина на 70% с увеличением AUC атазанавира на 28%. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина уменьшение его дозы у пациентов с нормальной почечной функцией не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (Cl креатинина 30–60 мл/мин) доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50%. У пациентов с Cl креатинина менее 30 мл/мин дозу кларитромицина следует снизить на 75%, применяя для этого соответствующую лекарственную форму кларитромицина.

Кларитромицин в дозах, превышающих 1000 мг/сут, нельзя применять одновременно с ингибиторами протеаз.

БКК. При одновременном применении кларитромицина и БКК, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (например верапамил, амлодипин, дилтиазем), следует соблюдать осторожность, поскольку существует риск возникновения артериальной гипотензии. При одновременном применении могут повышаться плазменные концентрации кларитромицина и БКК. Артериальная гипотензия, брадиаритмия и лактат-ацидоз возможны при одновременном приеме кларитромицина и верапамила.

Итраконазол. Кларитромицин и итраконазол являются субстратами и ингибиторами изофермента CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. Кларитромицин может повысить концентрацию итраконазола в плазме крови, в то время как итраконазол может повысить плазменную концентрацию кларитромицина. Пациентов, одновременно принимающих итраконазол и кларитромицин, следует тщательно обследовать на наличие симптомов усиления или увеличения длительности фармакологических эффектов этих препаратов.

Саквинавир. Кларитромицин и саквинавир являются субстратами и ингибиторами изофермента CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. Одновременное применение кларитромицина (500 мг 2 раза в день) и саквинавира (в мягких желатиновых капсулах, 1200 мг 3 раза в день) у 12 здоровых добровольцев вызывало увеличение AUC и C_{max} саквинавира в плазме крови 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 терапии одним кларитромицином. При одновременном применении этих двух препаратов в течение ограниченного

времени в дозах/составах, указанных выше, коррекция дозы не требуется. Результаты исследования лекарственных взаимодействий с применением саквинавира в мягких желатиновых капсулах могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при применении саквинавира в твердых желатиновых капсулах. Результаты исследования лекарственного взаимодействия при терапии саквинавиром в отдельности могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при терапии комбинацией саквинавир/ритонавир. При приеме саквинавира одновременно с ритонавиром следует учитывать потенциальное влияние ритонавира на кларитромицин.

Особые указания и меры предосторожности:

Длительный прием антибиотиков может приводить к образованию колоний с увеличенным количеством нечувствительных бактерий и грибов. При суперинфекции необходимо назначить соответствующую терапию. При применении кларитромицина сообщалось о печеночной дисфункции (повышение активности печеночных ферментов в плазме крови, гепатоцеллюлярный и/или холестатический гепатит с желтухой или без). Печеночная дисфункция может быть тяжелой, но обычно является обратимой. Имеются случаи печеночной недостаточности с летальным исходом, главным образом связанные с наличием серьезных сопутствующих заболеваний и/или одновременным применением других ЛС. При появлении признаков и симптомов гепатита, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, кожный зуд, болезненность живота при пальпации, необходимо немедленно прекратить терапию кларитромицином. При наличии хронических заболеваний печени необходимо проводить регулярный контроль активности печеночных ферментов сыворотки крови.

При лечении практически всеми антибактериальными средствами, в т.ч. кларитромицином, описаны случаи псевдомембранозного колита, тяжесть которого может варьировать от легкой до угрожающей жизни. Антибактериальные препараты могут изменить нормальную микрофлору кишечника, что может привести к росту *Clostridium difficile*. Псевдомембранозный колит, вызванный *Clostridium difficile*, необходимо подозревать у всех пациентов с появлением диареи после применения антибактериальных средств. После проведения курса антибиотикотерапии необходимо тщательное медицинское наблюдение за пациентом. Описывались случаи развития псевдомембранозного колита спустя 2 мес после применения антибиотиков.

Кларитромицин следует с осторожностью применять у пациентов с ИБС, тяжелой сердечной недостаточностью, гипомагниемией, выраженной брадикардией (менее 50 уд./мин), а также при одновременном применении с антиаритмическими препаратами IA класса (хинидин, прокаинамид) и III класса (дофетилид, амиодарон, соталол). При данных состояниях и при одновременном применении кларитромицина с этими препаратами следует регулярно проводить контроль ЭКГ на предмет удлинения интервала QT.

Возможно развитие перекрестной резистентности к кларитромицину и другим антибиотикам группы макролидов, а также линкомицину и клиндамицину.

Учитывая растущую резистентность *Streptococcus pneumoniae* к макролидам, важно проводить тестирование чувствительности при назначении кларитромицина пациентам с внебольничной пневмонией. При госпитальной пневмонии кларитромицин следует применять в комбинации с соответствующими антибиотиками. Инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней тяжести чаще всего вызваны *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*. При этом оба возбудителя могут быть устойчивы к макролидам. Поэтому важно проводить тест определения чувствительности к антибиотикам.

Макролиды можно применять при инфекциях, вызванных *Corynebacterium minutissimum*, *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 сразу же прекратить прием кларитромицина и начать соответствующую терапию. В случае одновременного применения с варфарином или другими непрямыми антикоагулянтами необходимо контролировать МНО и ПВ (см. «Взаимодействие»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Данные относительно влияния кларитромицина на способность к управлению автомобилем и механизмами отсутствуют.

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, учитывая потенциальную возможность головокружения, вертиго, спутанности сознания и дезориентации, которые могут возникнуть при применении данного препарата.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Fromilid