Фромилид Уно



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 пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг. По 5 или 7 табл. помещают в блистер из ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги (PVC/PVDC-Al). По 1 блистеру (блистер по 5 табл.) или по 1 или 2 блистера (блистер по 7 табл.) помещают в пачку картонную.

Состав:

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой	1 табл.
ядро	
активное вещество:	
кларитромицин	500 мг
(в пересчете на активное вещество 980–1020 мкг/мг)	
вспомогательные вещества: натрия альгинат — 80 мг;	

натрия кальция альгинат — 90 мг; лактозы моногидрат — 225 мг; повидон — 30 мг; полисорбат 80 — 30 мг; кремния диоксид коллоидный — 5 мг; магния стеарат — 10 мг; тальк — 30 мг	
оболочка пленочная: гипромеллоза — 14,45 мг; тальк — 1,33 мг; краситель железа оксид желтый (E172) — 0,5 мг; титана диоксид — 2,64 мг; пропиленгликоль — 1,08 мг	

Описание:

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричнево-желтого цвета, с маркировкой «U» на одной стороне.

Вид на изломе: шероховатая масса белого или почти белого цвета с пленочной оболочкой 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 в условиях *in vitro* в отношении, как стандартных лабораторных штаммов бактерий, так и выделенных у пациентов в ходе клинической практики. Проявляет высокую активность в отношении многих аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) кларитромицина для большинства возбудителей меньше, чем МПК эритромицина, в среднем, на одно log_2 разведение.

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-х 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-ОН-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 два раза выше. Исходное соединение и его основной метаболит оказывают либо аддитивный, либо синергический эффект в отношении *Haemophilus influenzae* в условиях *in vitro* и *in vivo* в зависимости от штамма бактерий.

Показания к применению:

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

— инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (тонзиллит, фарингит, синусит, острый средний отит);

— инфекции нижних дыхательных путей (бронхит, внебольничная пневмония);

— инфекции кожи и мягких тканей (в т.ч. фолликулит, рожа).

Относится к болезням:

- Бронхит
- Инфекции
- Отит
- Пневмония
- Рожа
- Синусит
- Тонзиллит
- Фарингит
- Фолликулит

Противопоказания:

— хроническая почечная недостаточность тяжелой степени (КК< 30 мл/мин);

— эпизоды холестатической желтухи и/или нарушения функции печени, возникшие на фоне приема кларитромицина (в анамнезе);

— порфирия;

— I триместр беременности;

— период лактации (грудного вскармливания);

— возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);

— одновременное применение с астемизолом, цизапридом, пимозидом, терфенадином, эрготамином и другими алкалоидами спорыньи, мидазоламом, алпразоламом, триазоламом;

— непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;

— повышенная чувствительность к кларитромицину и другим компонентам препарата;

— повышенная чувствительность к другим антибиотикам из группы макролидов.

С *осторожностью:* II-III триместры беременности, почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (КК > 30 мл/мин), печеночная недостаточность, миастения, одновременное применение лекарственных средств, метаболизирующихся в печени.

Способ применения и дозы:

Препарат принимают внутрь, во время еды. Таблетки следует проглатывать целиком, не разламывая и не разжевывая.

Взрослым назначают в дозе 500 мг (1 таб.) 1 раз/сут.

При тяжелых инфекциях: 1000 мг (2 таб.) 1 раз/сут.

Курс лечения составляет 5-14 дней, при *внебольничной пневмонии и синусите* - 6-14 дней.

У **пациентов пожилого возраста** нет необходимости изменять дозу кларитромицина, кроме случаев выраженных нарушений функции почек.

Не следует применять Фромилид уно **при КК < 30 мл/мин**.

У **пациентов с печеночной недостаточностью** коррекция дозы не требуется.

Побочное действие:

Классификация частоты развития побочных эффектов (ВОЗ): очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10 000 до <1/1000); очень редко (от <1/10 000), включая отдельные сообщения; частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

В каждой группе нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Со стороны пищеварительной системы: часто - диспепсия, тошнота, боль в животе, повышение активности печеночных ферментов; нечасто - рвота, диарея, стоматит, глоссит, кандидоз слизистой оболочки полости рта, изменение цвета зубов и языка, острый панкреатит, гепатоцеллюлярный и холестатический гепатит, холестатическая желтуха, псевдомембранозный колит, анорексия, запор, сухость слизистой оболочки полости рта, отрыжка, метеоризм, гастрит; очень редко - сообщалось о случаях печеночной недостаточности с летальным исходом, в основном на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний и/или сопутствующей лекарственной терапии.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто - усиленное потоотделение; частота неизвестна - лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой, акне, рожа, эритразма.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль; нечасто - парестезии, сонливость, беспокойство, галлюцинации, судороги, психоз, головокружение, спутанность сознания, чувство страха, бессонница, кошмарные сновидения, деперсонализация, дезориентация, тремор, депрессия; частота неизвестна - мания.

Со стороны органов чувств: часто - искажение или потеря вкусовых ощущений (дисгевзия); нечасто - шум, звон в ушах, отдельные случаи потери слуха (после отмены препарата слух восстанавливается), вертиго; очень редко - случаи изменения обоняния.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - желудочковая тахикардия, в т.ч. типа "пируэт", трепетание и мерцание желудочков, удлинение интервала QT на ЭКГ.

Со стороны системы кроветворения: редко - тромбоцитопения (необычные кровотечения, кровоизлияния), лейкопения; частота неизвестна - агранулоцитоз.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто - миалгия, артралгия; частота неизвестна - миопатия.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - интерстициальный нефрит; частота неизвестна - почечная недостаточность.

Аллергические реакции: нечасто - кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, гиперемия кожи, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), анафилактические реакции; частота неизвестна - пурпура Шейнлейн-Геноха.

Лабораторные показатели: нечасто - повышение концентрации креатинина, гипогликемия (в т.ч. при одновременном применении гипогликемических препаратов), повышение активности ЩФ, повышение содержания билирубина; частота неизвестна - повышение МНО, удлинение протромбинового времени.

Прочие: вторичные инфекции (развитие устойчивости к микроорганизмам); нечасто - астения.

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: при передозировке следует удалить неабсорбированный препарат из ЖКТ (промывание желудка, прием активированного угля и др.) и провести симптоматическую терапию. Гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывают существенного влияния 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-ОН-кларитромицина — метаболита, также являющегося микробиологически активным. Поскольку микробиологическая активность кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина отличается в отношении различных бактерий, терапевтический эффект может снижаться при одновременном применении кларитромицина и индукторов системы цитохрома Р450.

Этравирин. Концентрация кларитромицина в плазме крови снижается при одновременном применении с этравирином, но повышается концентрация в плазме крови активного метаболита 14-ОН-кларитромицина. Поскольку 14-ОН-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 привело к увеличению среднего значения минимальной C_{ss} кларитромицина и AUC на 33 и 18 % соответственно. При этом одновременный прием значительно не влиял на среднюю C_{ss} активного метаболита 14-ОН-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-ОН-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%. 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 следует контролировать сывороточные концентрации этих препаратов.

Дизопирамид. 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 натеглинид, 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 у пациентов, получающих 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), атипичные нейролетики (например кветиапин), 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 Р450, 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 ФДЭ 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.

Взаимодействия 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 изофермента CYP3A, так и белка-переносчика P-гликопротеина (Pgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды являются ингибиторами изофермента CYP3A и Pgp. При одновременном применении кларитромицина и колхицина ингибирование Pgp 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 Pgp. Известно, что кларитромицин ингибирует Pgp. При одновременном применении кларитромицина и дигоксина ингибирование Pgp 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 C_{ss} 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 (фенитоином и вальпроевой кислотой). 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 лактоацидоз возможны при одновременном приеме кларитромицина и верапамила.

Итраконазол. Кларитромицин и итраконазол являются субстратами и ингибиторами изофермента CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. Кларитромицин может повысить концентрацию итраконазола в плазме 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 лекарственных взаимодействий при терапии саквинавиром в отдельности могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при терапии комбинацией саквинарином/ритонавиром. 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 лекарственных средств. 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 варьироваться 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.

Удлинение интервала QT. Длительный период реполяризации миокарда и интервал QT, увеличивающий риск развития сердечной аритмии и аритмии типа «пируэт», отмечены при применении макролидов, включая кларитромицин. Применение кларитромицина может увеличить риск развития желудочковых аритмий (включая аритмию типа «пируэт»), поэтому кларитромицин следует применять с осторожностью:

- у пациентов с ИБС, тяжелой сердечной недостаточностью, нарушением сердечной проводимости, клинически значимой брадикардией;

- у пациентов с водно-электролитными нарушениями, такими как гипомагниемия. Кларитромицин не следует назначать пациентам с гипокалиемией;

- при одновременном применении с другими ЛС, ассоциированными с удлинением интервала QT (см. «Взаимодействие»).

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* (эритразма), заболеваниях *acne vulgaris* и рожа, 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 принимать во внимание потенциальную возможность головокружения, вертиго, спутанности сознания и дезориентации, которые могут возникнуть при применении данного препарата.

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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