Клацид (порошок)



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:

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь белого или почти белого цвета, гранулированный, с фруктовым ароматом; при встряхивании с водой образуется непрозрачная суспензия белого или почти белого цвета с фруктовым ароматом.

	5 мл готовой сусп.
кларитромицин	125 мг

Вспомогательные вещества: карбомер (карбопол 974P) - 75 мг, повидон K90 - 17.5 мг, гипромеллозы фталат - 152.1 мг, масло касторовое - 16.1 мг, кремния диоксид - 5 мг, мальтодекстрин - 285.7 мг, сахароза - 2748.3 мг, титана диоксид - 35.7 мг, камедь ксантановая - 3.8 мг, ароматизатор фруктовый - 35.7 мг, калия сорбат - 20 мг, лимонная кислота безводная - 4.2 мг.

42.3 г - флаконы пластиковые объемом 60 мл (1) в комплекте с дозировочной ложкой или дозирующим шприцем - пачки картонные.

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь белого или почти белого цвета, гранулированный, с фруктовым ароматом; при встряхивании с водой образуется непрозрачная суспензия белого или почти белого цвета с фруктовым ароматом.

	5 мл готовой сусп.
кларитромицин	250 мг

Вспомогательные вещества: карбомер (карбопол 974P) - 150 мг, повидон K90 - 35 мг, гипромеллозы фталат - 304.2 мг, масло касторовое - 32.1 мг, кремния диоксид - 10 мг, мальтодекстрин - 238.1 мг, сахароза - 2418.89 мг, титана диоксид - 35.7 мг, камедь ксантановая - 3.8 мг, ароматизатор фруктовый - 35.7 мг, калия сорбат - 20 мг, лимонная кислота - 4.24 мг.

70.7 г - флаконы пластиковые объемом 100 мл (1) в комплекте с дозировочной ложкой или дозирующим шприцем - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Противомикробные, противопаразитарные и противоглистные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Полусинтетический антибиотик группы макролидов. Оказывает антибактериальное действие, взаимодействуя с 50S рибосомальной субъединицей бактерий и подавляя синтез белка.

Кларитромицин продемонстрировал высокую активность in vitro в отношении как стандартных лабораторных штаммов бактерий, так и выделенных у больных 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 in vitro *высоко активен* 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 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 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 parainftuenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Legionella pneumophila; *другие микроорганизмы:* Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae (TWAR), Chlamydia trachomatis, *микобактерии* Mycobacterium leprae, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium avium complex (MAC): комплекс, включающий Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare.

Бета-лактамазы не влияют 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 - штаммы с умеренной резистентностью, у остальных 98 пациентов изоляты Helicobacter pylori были чувствительны к кларитромицину.

Кларитромицин оказывает действие in vitro в отношении большинства штаммов перечисленных ниже микроорганизмов, однако, безопасность и эффективность использования кларитромицина в клинической практике не подтверждена клиническими исследованиями, и практическое значение остается неясным.

Аэробные грамположительные микроорганизмы: Streptococcus agalactiae, стрептококки (группы C, F, G), стрептококки группы Viridans; *аэробные грамотрицательные микроорганизмы:* Bordetella pertussis, Pasteurella multocida; *анаэробные грамположительные микроорганизмы:* Clostridium perfringens, Peptococcus niger, Propionibacterium acnes; *анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:* Bacteroides melaninogenicus; *спирохеты:* Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum; Campylobacter 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 1-2 раза слабее в отношении большинства микроорганизмов. Исключение составляет Haemophilus influenzae, в отношении которого эффективность метаболита в 2 раза выше. Исходное вещество 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.

Фармакокинетика

Всасывание

Первые данные по фармакокинетике были получены при изучении таблеток кларитромицина.

Препарат быстро всасывается в ЖКТ. Абсолютная биодоступность таблеток кларитромицина по 500 мг составляет примерно 50%. Пища несколько задерживала начало всасывания и образование активного метаболита 14-OH-кларитромицина, однако не влияла на биодоступность препарата.

Распределение, метаболизм и выведение

В исследованиях in vitro связывание кларитромицина с белками плазмы составляло в среднем около 70% при клинически значимых концентрациях от 0.45 до 4.5 мкг/мл.

Здоровые

Биодоступность и фармакокинетику суспензии кларитромицина изучали у здоровых взрослых и детей. При однократном приеме у взрослых биодоступность суспензии была эквивалентной биодоступности таблеток (в обоих случаях доза составляла 250 мг) или несколько превышала. Как и в случае таблеток, прием пищи несколько задерживал всасывание суспензии кларитромицина, но не влиял на общую биодоступность препарата.

C_{max}, AUC и $T_{1/2}$ кларитромицина при приеме детской суспензии (после еды) составляли 0.95 мкг/мл, 6.5 мкг×ч/мл и 3.7 ч соответственно, а при приеме таблетки 250 мг натощак - 1.1 мкг/мл, 6.3 мкг×ч/мл и 3.3 ч.

При применении суспензии кларитромицина в дозе 250 мг каждые 12 ч у взрослых C_{ss} в крови достигались к приему пятой дозы. При этом параметры фармакокинетики были следующими: C_{max} - 1.98 мкг/мл, AUC - 11.5 мкг×ч/мл, T_{max} -2.8 ч и $T_{1/2}$ - 3.2 ч для кларитромицина и соответственно 0.67, 5.33, 2.9 и 4.9 для 14-OH-кларитромицина.

У здоровых людей сывороточные концентрации достигали пика в течение 2 ч после приема внутрь натощак.

При приеме препарата в форме таблеток в дозе 250 мг каждые 12 ч C_{ss}^{max} кларитромицина в сыворотке крови достигались в течение 2-3 дней и составляли приблизительно 1 мкг/мл. Соответствующие C_{ss}^{max} для дозы 500 мг каждые 12 ч составляли от 2 мкг/мл до 3 мкг/мл.

$T_{1/2}$ кларитромицина составлял 3-4 ч при приеме таблеток 250 мг каждые 12 ч, но возрастал до 5-7 ч после приема 500 мг каждые 12 ч.

C_{ss}^{max} 14-OH-кларитромицина составляет около 0.6 мкг/мл, а $T_{1/2}$ при применении препарата в дозе 250 мг каждые 12 ч равен 5-6 ч. При назначении кларитромицина в дозе 500 мг каждые 12 ч C_{ss}^{max} 14-OH-кларитромицина несколько выше (до 1 мкг/мл), а $T_{1/2}$ составляет около 7 ч. При применении обеих доз C_{ss} метаболита обычно достигаются в течение 2-3 дней.

При применении кларитромицина в дозе 250 мг каждые 12 ч примерно 20% дозы выводится с мочой в неизмененном виде. При применении кларитромицина в дозе 500 мг каждые 12 ч примерно 30% дозы выводится с мочой в неизмененном виде. Почечный клиренс кларитромицина существенно не зависит от дозы и примерно равен нормальной скорости клубочковой фильтрации. Основным метаболитом, определяемым в моче, является 14-OH-кларитромицин, доля которого составляет 10-15% от дозы (250 мг или 500 мг каждые 12 ч).

Пациенты

Кларитромицин и его метаболит 14-OH-кларитромицин быстро проникают в ткани и жидкости организма. Тканевые концентрации обычно в несколько раз выше сывороточных.

Примеры тканевых и сывороточных концентраций после приема препарата внутрь в дозе 250 мг каждые 12 ч приведены в таблице:

Вид ткани	Тканевая концентрация (мкг/г)	Сывороточная концентрация (мкг/мл)
Миндалины	1.6	0.8
Легкие	8.8	1.7

У детей, нуждающихся в пероральном лечении антибиотиками, кларитромицин демонстрировал высокую биодоступность. При этом профиль его фармакокинетики был сходным с таковым у взрослых, принимавших ту же лекарственную форму. Препарат быстро и хорошо всасывается из ЖКТ у детей. Пища несколько задерживает всасывание кларитромицина, не оказывая существенного влияния на его биодоступность или фармакокинетические свойства.

Равновесные параметры фармакокинетики кларитромицина, достигнутые через 5 дней (9-ая доза) были следующими: C_{max} - 4.6 мкг/мл, AUC - 15.7 мкг×ч/мл и T_{max} -2.8 ч; соответствующие значения для 14-OH-кларитромицина равнялись 1.64 мкг/мл, 6.69 мкг×ч/мл и 2.7 ч соответственно. Расчетные $T_{1/2}$ кларитромицина и его метаболита равняются 2.2 и 4.3 ч соответственно.

У пациентов со средним отитом через 2.5 ч после приема пятой дозы (7.5 мг/кг 2 раза/сут) средние концентрации кларитромицина и 14-OH-кларитромицина в жидкости среднего уха составили 2.53 и 1.27 мкг/г. Концентрации препарата и его метаболита в 2 раза превосходили их сывороточные уровни.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

C_{ss} кларитромицина у пациентов с нарушением функции печени не отличаются от таковых у здоровых людей, в то время как концентрации 14-OH-кларитромицина были ниже. Снижение образования 14-OH-кларитромицина у пациентов с нарушением функции печени частично нивелировалось увеличением почечного клиренса кларитромицина по сравнению с таковым у здоровых людей.

Фармакокинетика кларитромицина изменялась также у пациентов с нарушением функции почек, получавших препарат внутрь в дозе 500 мг повторно. У таких пациентов концентрации в плазме, $T_{1/2}$, C_{max}, C_{min} и AUC кларитромицина и 14-OH-метаболита были выше, чем у здоровых людей. Отклонения этих параметров коррелировали со степенью почечной недостаточности: при более выраженном нарушении функции почек различия были более значительны.

У пациентов пожилого возраста концентрация кларитромицина и его метаболита 14-OH-кларитромицина в крови была выше, а выведение медленнее, чем у группы молодых людей. Однако после коррекции с учетом почечного клиренса креатинина, не было отличий в обеих группах. Таким образом, основное влияние на фармакокинетические параметры кларитромицина оказывает функция почек, а не возраст.

C_{ss} кларитромицина и его метаболита у больных с ВИЧ-инфекцией, получавших препарат в обычных дозах (таблетки у взрослых , суспензия у детей), были сходны с таковыми у здоровых людей. Однако при применении кларитромицина в более высоких дозах, которые могут потребоваться при лечении микобактериальный инфекций, концентрации антибиотика могут значительно превышать обычные.

У детей с ВИЧ-инфекцией, принимавших кларитромицин в дозе 15-30 мг/кг/сут в 2 приема, равновесные значения C_{max} обычно составляли от 8 до 20 мкг/мл. Однако у детей с ВИЧ-инфекцией, получавших суспензию кларитромицина в дозе 30 мкг/кг/сут в 2 приема, C_{max} достигала 23 мкг/мл. При применении препарата в более высоких дозах отмечалось удлинение $T_{1/2}$ по сравнению с таковым у здоровых людей, получавших кларитромицин в обычных дозах. Увеличение концентрации в плазме и длительности $T_{1/2}$ при назначении кларитромицина в более высоких дозах связано с нелинейной фармакокинетикой препарата.

Показания к применению:

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к кларитромицину микроорганизмами:

— инфекции нижних отделов дыхательных путей (в т.ч. бронхит, пневмония);

— инфекции верхних отделов дыхательных путей (в т.ч. фарингит, синусит);

— инфекции кожи и мягких тканей (в т.ч. фолликулит, воспаление подкожной клетчатки, рожа);

— диссеминированные или локализованные микобактериальные инфекции, вызванные Mycobacterium avium и Mycobacterium intracellulare;

— локализованные инфекции, вызванные Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum и Mycobacterium kansasii;

— острый средний отит.

Относится к болезням:

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

Противопоказания:

— одновременный прием с астемизолом, цизапридом, пимозидом, терфенадином;

— одновременный прием с алкалоидами спорыньи, например,
эрготамин, дигидроэрготамин;

— одновременный прием с мидазоламом для перорального применения;

— наличие в анамнезе удлинения интервала QT, желудочковой аритмии или желудочковой тахикардии типа "пируэт";

— гипокалиемия (риск удлинения интервала QT);

— тяжелая печеночная недостаточность, протекающая одновременно с почечной недостаточностью;

— одновременный прием кларитромицина с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статинами), которые в значительной

степени метаболизируются изоферментом CYP3A4 (ловастатин, симвастатин), в связи с повышением риска миопатии, включая
рабдомиолиз;

— одновременный прием кларитромицина с колхицином у пациентов с нарушенной функцией печени или почек;

— холестатическая желтуха/гепатит в анамнезе, развившиеся при применении кларитромицина;

— порфирия;

— врожденная непереносимость фруктозы, недостаточность сахаразы-изомальтазы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции;

— период лактации (грудного вскармливания);

— повышенная чувствительность к компонентам препарата и другим макролидам.

С *осторожностью:*

— почечная недостаточность средней и тяжелой степени;

— печеночная недостаточность средней и тяжелой степени;

— миастения gravis (возможно усиление симптомов);

— одновременный прием с бензодиазепинами, такими как алпразолам, триазолам, мидазолам для в/в применения;

— одновременный прием с препаратами, которые метаболизируются изоферментом CYP3A, например, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, метилпреднизолон, омепразол, непрямые антикоагулянты (например, варфарин), хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус, винбластин;

— одновременный прием с препаратами, индуцирующими изофермент CYP3A4, например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный;

— одновременный прием с блокаторами кальциевых каналов, которые метаболизируется изоферментом CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем);

— ИБС, тяжелая сердечная недостаточность, гипомагниемия, выраженная брадикардия (менее 50 уд/мин);

— одновременный прием антиаритмических препаратов IA класса (хинидин, прокаинамид) и III класса (дофетилид, амиодарон, соталол);

— беременность;

— сахарный диабет (препарат содержит сахарозу).

Способ применения и дозы:

Готовую суспензию следует принимать внутрь независимо от приема пищи (можно с молоком).

Для приготовления суспензии во флакон постепенно добавляют воду до метки, затем флакон встряхивают. Суспензия 60 мл: в 5 мл - 125 мг кларитромицина; суспензия 100 мл: в 5 мл - 250 мг кларитромицина.

Готовую суспензию можно хранить в течение 14 дней при комнатной температуре (от 15° до 30°C). Перед каждым приемом суспензию следует хорошо взболтать.

Рекомендуемая суточная доза суспензии кларитромицина при *немикобактериальных инфекциях* у **детей** составляет 7.5 мг/кг 2 раза/сут. Максимальная доза - 500 мг 2 раза/сут. Обычная продолжительность лечения составляет 5-10 дней в зависимости от возбудителя и тяжести состояния пациента.

В таблице приведены рекомендации по дозированию у детей с учетом массы тела:

Масса тела* (кг)	**Разовая доза при приеме 2 раза/сут, мл (7.5 мг/кг 2 раза/сут)**	
	125 мг/5 мл	**250 мг/5 мл**
8-11	2.5	1.25
12-19	5	2.5
20-29	7.5	3.75

30-40	10	5
*у детей с массой тела < 8 кг дозу подбирают по массе тела (примерно 7.5 мг/кг 2 раза/сут)		

У **детей** с *диссеминированными или локальными микобактериальными инфекциями (M. avium, M. intracellulare, M. chelonae, M. fortuitum, M. kansasii)* рекомендуемая доза кларитромицина составляет 7.5-15 мг/кг 2 раза/сут.

Лечение кларитромицином следует продолжать до тех пор, пока сохраняется клинический эффект. Кларитромицин следует назначать в комбинации с другими противомикробными препаратами, активными в отношении данных возбудителей.

В таблице приведены рекомендации по дозированию у детей с микобактериальными инфекциями с учетом массы тела:

Масса тела* (кг)	**Разовая доза при приеме 2 раза/сут, мл**			
	125 мг/5 мл		**250 мг/5 мл**	
	7.5 мг/кг 2 раза/сут	**15 мг/кг 2 раза/сут**	**7.5 мг/кг 2 раза/сут**	**15 мг/кг 2 раза/сут**
8-11	2.5	5	1.25	2.5
12-19	5	10	2.5	5
20-29	7.5	15	3.75	7.5
30-40	10	20	5	10
*у детей с массой тела < 8 кг дозу подбирают по массе тела (7.5-15 мг/кг 2 раза/сут)				

У **детей с КК<30 мл/мин** дозу кларитромицина следует снизить вдвое (например, 125 мг (или 250 мг)/сут или по 125 мг (или по 250 мг) 2 раза/сут при более тяжелых инфекциях). В таких случаях курс лечения не должен превышать 14 дней, хотя обычная длительность лечения составляет 5-10 дней.

Побочное действие:

Классификация побочных реакций по частоте развития (количество зарегистрированных случаев/количество пациентов): очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), неизвестно (побочные эффекты из опыта постмаркетингового применения; частота не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Аллергические реакции: часто - сыпь; нечасто - анафилактоидная реакция[1], гиперчувствительность, дерматит буллезный[1], зуд, крапивница, макуло-папулезная сыпь[3]; неизвестно - анафилактическая реакция, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром).

Со стороны нервной системы: часто - головная боль, бессонница; нечасто - потеря сознания[1], дискинезия[1], головокружение, сонливость, тремор, беспокойство, повышенная возбудимость[3], крик[3]; неизвестно - судороги, психотические расстройства, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, нарушения сновидений (кошмарные сновидения), парестезия, мания.

Со стороны кожных покровов: часто - интенсивное потоотделение; неизвестно - акне, пурпура Шенлейна-Геноха, геморрагии.

Со стороны мочевыделительной системы: неизвестно - почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

Со стороны обмена веществ и питания: нечасто - анорексия, ухудшение аппетита; неизвестно - гипогликемия.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто - мышечный спазм[3], костно-мышечная скованность[1], миалгия[2]; неизвестно - рабдомиолиз[2*], миопатия, усиление симптомов миастении gravis.

Со стороны пищеварительной системы: часто - диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в области живота; нечасто - эзофагит[1], гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь[2], гастрит, прокталгия[2], стоматит, глоссит, вздутие живота[4], запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм, холестаз[4], гепатит, в т.ч. холестатический и гепатоцеллюлярный[4]; неизвестно - острый панкреатит, изменение цвета языка и зубов, печеночная недостаточность, желтуха.

Со стороны дыхательной системы: нечасто - астма[1], носовое кровотечение[2], тромбоэмболия легочной артерии[1].

Со стороны органов чувств: часто - дисгевзия, извращение вкуса; нечасто - вертиго, нарушение слуха, звон в ушах; неизвестно - глухота, агевзия (потеря вкусовых ощущений), паросмия, аносмия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - вазодилатация[1]; нечасто - остановка сердца[1], мерцательная аритмия[1], удлинение интервала QT на ЭКГ, экстрасистолия[1], трепетание предсердий; неизвестно - желудочковая тахикардия, в т.ч. типа "пируэт".

Со стороны лабораторных показателей: часто - отклонение в печеночной пробе; нечасто - повышение концентрации креатинина[1], повышение концентрации мочевины[1], изменение отношения альбумин-глобулин[1], лейкопения, нейтропения[4], эозинофилия[4], тромбоцитемия[3], повышение концентрации в крови АЛТ, АСТ, ГГТП[4], ЩФ[4], ЛДГ[4]; неизвестно - агранулоцитоз, тромбоцитопения, увеличение значения МНО, удлинение протромбинового времени, изменение цвета мочи, повышение концентрации билирубина в крови.

Со стороны организма в целом: очень часто - флебит в месте инъекции[1], часто - боль в месте инъекции[1], воспаление в месте инъекции[1]; нечасто - недомогание, гипертермия, астения, боль в грудной клетке[4], озноб[4], утомляемость[4].

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто - целлюлит[1], кандидоз, гастроэнтерит[2], вторичные инфекции (в т.ч. вагинальные)[3]; неизвестно - псевдомембранозный колит, рожа, эритразма.

Пациенты с подавленным иммунитетом

У пациентов со СПИДом и другими иммунодефицитами, получающих кларитромицин в более высоких дозах в течение длительного времени для лечения микобактериальных инфекций, часто трудно отличить нежелательные эффекты препарата от симптомов ВИЧ-инфекции или сопутствующего заболевания.

Наиболее частыми нежелательными явлениями у пациентов, принимавших суточную дозу кларитромицина, равную 1000 мг, были: тошнота, рвота, извращение вкуса, боль в области живота, диарея, сыпь, метеоризм, головная боль, запор, нарушение слуха, повышение концентрации АСТ и АЛТ в крови. Также отмечались случаи нежелательных явлений с низкой частотой возникновения, такие как одышка, бессонница и сухость во рту.

У пациентов с подавленным иммунитетом проводили оценку лабораторных показателей, анализируя их значительные отклонения от нормативных значений (резкое повышение или снижение). На основании данного критерия у 2-3% пациентов, получавших кларитромицин в дозе 1000 мг ежедневно, было зарегистрировано значительное повышение концентрации АСТ и АЛТ в крови, а также снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов. У небольшого числа пациентов также было зарегистрировано повышение концентрации остаточного азота мочевины.

* В некоторых сообщениях о рабдомиолизе кларитромицин принимался совместно с другими лекарственными средствами, с приемом которых, как известно, связано развитие рабдомиолиза (статины, фибраты, колхицин или аллопуринол).

[1] Сообщения о данных побочных реакциях были получены во время клинических исследований, а также постмаркетингового применения препарата Клацид, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

[2] Сообщения о данных побочных реакциях были получены во время клинических исследований, а также постмаркетингового применения препарата Клацид, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

[3] Сообщения о данных побочных реакциях были получены во время клинических исследований, а также постмаркетингового применения препарата Клацид,порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.

[4] Сообщения о данных побочных реакциях были получены во время клинических исследований, а также постмаркетингового применения препарата Клацид, таблетки покрытые пленочной оболочкой.

Передозировка:

Симптомы: прием кларитромицина в высокой дозе может вызывать 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 и проводить симптоматическую терапию. Гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывает существенного влияния на концентрацию кларитромицина в сыворотке, что характерно и для других 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 отсутствия альтернативной терапии, а потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Кларитромицин выводится с грудным молоком. При необходимости приема в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Использование следующих препаратов совместно с кларитромицином противопоказано в связи с возможностью развития серьезных побочных эффектов:

Цизаприд, пимозид, терфенадин и астемизол

При совместном приеме кларитромицина с цизапридом/пимозидом/терфенадином/астемизолом сообщалось о повышении концентрации последних в плазме крови, что может привести к увеличению интервала QT и появлению сердечных аритмий, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и желудочковую тахикардию типа "пируэт".

Алкалоиды спорыньи

Постмаркетинговые исследования показывают, что при совместном 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.

Влияние других лекарственных препаратов на кларитромицин

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

Следующие препараты обладают доказанным или предполагаемым влиянием на концентрацию кларитромицина в плазме крови; в случае их совместного применения с кларитромицином может потребоваться коррекция доз 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 и ослаблять терапевтический эффект, и вместе с тем повышать концентрацию 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 совместном применении кларитромицина и индукторов ферментов.

Этравирин

Концентрация кларитромицина снижается при использовании этравирина, но повышается концентрация активного метаболита 14-OH-кларитромицина. Поскольку 14-OH-кларитромицин обладает низкой активностью по отношению к инфекциям Mycobacterium avium complex (MAC), может меняться общая активность в отношении их возбудителей, поэтому для лечения MAC следует рассматривать альтернативное лечение.

Флуконазол

Совместный прием флуконазола в дозе 200 мг ежедневно и кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза/сут у 21 здорового добровольца привел к увеличению среднего значения минимальной равновесной концентрации кларитромицина (C_{min}) и AUC на 33% и 18% соответственно. При этом совместный прием значительно не влиял на среднюю равновесную концентрацию активного метаболита 14-OH-кларитромицина. Коррекция дозы кларитромицина в случае сопутствующего приема флуконазола не требуется.

Ритонавир

Фармакокинетическое исследование показало, что совместный 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 совместном 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 КК 30-60 мл/мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50%; при КК менее 30 мл/мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 75%. Ритонавир не следует совместно принимать с кларитромицином в дозах, превышающих 1 г/сут.

Пероральные гипогликемические средства/инсулин

При совместном применении кларитромицина и пероральных гипогликемических средств и/или инсулина может наблюдаться выраженная гипогликемия. На фоне одновременного приема кларитромицина и некоторых препаратов,

снижающих концентрацию глюкозы, таких как натеглинид, пиоглитазон, репаглинид и росиглитазон, может иметь место ингибирование изофермента CYP3A кларитромицином, результатом чего может стать гипогликемия. Рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы.

Действие кларитромицина на другие лекарственные препараты

Антиаритмические препараты (хинидин и дизопирамид)

Возможно возникновение желудочковой тахикардии типа "пируэт" при совместном применении кларитромицина и хинидина или дизопирамида. При одновременном приеме кларитромицина с этими препаратами следует регулярно проводить контроль ЭКГ на предмет увеличения интервала QT, а также следует контролировать сывороточные концентрации этих препаратов.

Взаимодействия, обусловленные CYP3A

Совместный прием кларитромицина, который, как известно, ингибирует изофермент CYP3A, и препаратов, первично метаболизирующихся 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 интенсивно метаболизируется этим ферментом. В случае необходимости должна проводиться коррекция дозы препарата, принимаемого вместе с кларитромицином. Также, по возможности, должен проводиться мониторинг сывороточных концентраций препаратов, первично метаболизирующихся CYP3A. Метаболизм следующих препаратов/классов осуществляется тем же изоферментом CYP3A , что и метаболизм кларитромицина, например, алпразолам, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды спорыньи, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, непрямые антикоагулянты (например, варфарин), хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус, триазолам и винбластин. Также к CYP3A агонистам относятся следующие препараты, противопоказанные к совместному применению с кларитромицином: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, ловастатин, симвастатин и алкалоиды спорыньи. К препаратам, взаимодействующим подобным образом через другие изоферменты в рамках системы цитохрома P450, относятся фенитоин, теофиллин и вальпроевая кислота.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Совместный прием кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказан в связи с тем, что данные статины в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4, и совместное применение с кларитромицином повышает их сывороточные концентрации, что приводит к повышению риска развития миопатии, включая рабдомиолиз. Сообщалось о случаях рабдомиолиза у пациентов, принимавших кларитромицин совместно с данными препаратами. В случае необходимости применения кларитромицина следует прекратить прием ловастатина или симвастатина на время терапии.

Кларитромицин следует применять с осторожностью при комбинированной терапии со статинами. В случае необходимости совместного приема рекомендуется принимать наименьшую дозу статина. Необходимо применять статины, независящие от метаболизма CYP3A (например, флувастатин).

Непрямые антикоагулянты

При совместном приеме варфарина и кларитромицина возможно кровотечение, выраженное увеличение МНО и протромбинового времени. В случае совместного применения с варфарином или другими непрямыми антикоагулянтами необходимо контролировать МНО и протромбиновое время.

Омепразол

Кларитромицин (по 500 мг каждые 8 ч) исследовался у здоровых взрослых добровольцев в комбинации с омепразолом (по 40 мг ежедневно). При совместном применении кларитромицина и омепразола равновесные плазменные концентрации 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 совместно с кларитромицином.

Силденафил, тадалафил и варденафил

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

Теофиллин, карбамазепин

При совместном применении кларитромицина и теофиллина или карбамазепина возможно повышение концентрации данных препаратов в системном кровотоке.

Толтеродин

Первичный метаболизм толтеродина осуществляется через 2D6 изоформу цитохрома P450 (CYP2D6). Однако в части

популяции, лишенной CYP2D6, метаболизм происходит через CYP3A . В этой группе населения подавление CYP3A приводит к значительно более высоким концентрациям толтеродина в сыворотке. В популяции с низким уровнем метаболизма через CYP2D6 может потребоваться снижение дозы толтеродина в присутствии ингибиторов CYP3A, таких как кларитромицин.

Бензодиазепины (например, алпразолам, мидазолам, триазолам)

При совместном применении мидазолама и кларитромицина в форме таблеток (500 мг 2 раза/сут), отмечалось увеличение AUC мидазолама: в 2.7 раза после в/в введения мидазолама и в 7 раз после перорального приема. Необходимо избегать совместного перорального приема мидазолама и кларитромицина. Если вместе с кларитромицином применяется внутривенная форма мидазолама, следует тщательно контролировать состояние пациента для возможной коррекции дозы. Такие же меры предосторожности следует применять и к другим бензодиазепинам, которые метаболизируются CYP3A, включая триазолам и алпразолам. Для бензодиазепинов, выведение которых не зависит от CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), маловероятно клинически значимое взаимодействие с кларитромицином.

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

Взаимодействие с другими препаратами

Колхицин

Колхицин является субстратом как CYP3A , так и белка-переносчика P-гликопротеида (Pgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды являются ингибиторами CYP3A и Pgp. При совместном приеме кларитромицина и колхицина ингибирование Pgp и/или 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 пожилых пациентов. Некоторые из описанных случаев происходили с пациентами с почечной недостаточностью. Как сообщалось, некоторые случаи заканчивались летальным исходом. У пациентов с нормальной функцией почек и печени необходимо снижать дозу колхицина при одновременном применении с кларитромицином. Одновременное применение кларитромицина и колхицина противопоказано пациентам с нарушенной функцией печени или почек.

Дигоксин

Предполагается, что дигоксин является субстратом для Pgp. Известно, что кларитромицин ингибирует Pgp. При совместном приеме кларитромицина и дигоксина ингибирование Pgp кларитромицином может привести к усилению действию дигоксина. Совместный 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 совместном приеме кларитромицина и дигоксина следует тщательно контролировать концентрацию дигоксина в сыворотке.

Зидовудин

Одновременный пероральный прием таблеток кларитромицина и зидовудина взрослыми ВИЧ-инфицированными пациентами может привести к снижению равновесной концентрации зидовудина. Поскольку кларитромицин влияет на всасывание зидовудина при пероральном приеме, 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 использовании кларитромицина внутривенно.

Фенитоин и вальпроевая кислота

Имеются данные о взаимодействии ингибиторов CYP3A (включая кларитромицин) с препаратами, которые не метаболизируются с помощью CYP3A (фенитоином и вальпроевой кислотой). Для данных препаратов, при совместном применении с кларитромицином, рекомендуется определение их сывороточных концентраций, т.к. имеются сообщения об их повышении.

Двунаправленное взаимодействие лекарств

Атазанавир

Кларитромицин и атазанавир являются как субстратами, так и ингибиторами CYP3A. Существует свидетельство двунаправленного взаимодействия этих препаратов.

Совместное применение кларитромицина (500 мг 2 раза/сут) и атазанавира (400 мг 1 раз/сут) 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 умеренной почечной недостаточностью (КК 30-60 мл/мин) доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50%. У пациентов с КК менее 30 мл/мин дозу кларитромицина следует снизить на 75%, используя для этого соответствующую лекарственную форму кларитромицина. Кларитромицин в дозах, превышающих 1000 мг/сут, нельзя применять

совместно с ингибиторами протеаз.

Блокаторы кальциевых каналов

При одновременном применении кларитромицина и блокаторов кальциевых каналов, которые метаболизируется изоферментом CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем), следует соблюдать осторожность, поскольку существует риск возникновения артериальной гипотензии. Плазменные концентрации кларитромицина, также как и блокаторов кальциевых каналов, могут повышаться при одновременном применении.

Артериальная гипотензия, брадиаритмия и лактоацидоз возможны при одновременном приеме кларитромицина и верапамила.

Итраконазол

Кларитромицин и итраконазол являются субстратами и ингибиторами CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. Кларитромицин может повысить концентрацию итраконазола в плазме, 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 CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. Одновременное применение кларитромицина (500 мг 2 раза/сут) и саквинавира (в мягких желатиновых капсулах, 1200 мг 3 раза/сут) у 12 здоровых добровольцев вызывало увеличение AUC и C_{max} саквинавира на 177% и 187% соответственно в сравнении с приемом саквинавира в отдельности. Значения AUC и C_{max} кларитромицина были приблизительно на 40% выше, чем при монотерапии кларитромицином. При совместном применении этих двух препаратов в течение ограниченного времени в дозах/составах, указанных выше, коррекция дозы не требуется. Результаты исследования лекарственных взаимодействий с использованием саквинавира в мягких желатиновых капсулах могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при применении саквинавира в твердых желатиновых капсулах. Результаты исследования лекарственных взаимодействий при монотерапии саквинавиром могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при терапии саквинавиром/ритонавиром. При приеме саквинавира совместно с ритонавиром следует учитывать потенциальное влияние ритонавира на кларитромицин.

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 случаях печеночной дисфункции (повышение концентрации печеночных ферментов в 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, зуд, болезненность живота при пальпации, необходимо немедленно прекратить терапию кларитромицином.

При наличии хронических заболеваний печени необходимо проводить регулярный контроль 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, испытывающих появление диареи после применения антибактериальных средств. После проведения курса антибиотикотерапии необходимо тщательное медицинское наблюдение за пациентом. Описывались случаи развития псевдомембранозного колита спустя 2 месяца после приема 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 приеме препарата с этим препаратами следует регулярно проводить контроль ЭКГ на предмет увеличения интервала QT.

Возможно развитие перекрестной резистентности к кларитромицину и другим антибиоткам 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 степени тяжести чаще всего вызваны Staphylococcus aureus и Streptococcus pyogenes. При этом оба возбудителя могут быть устойчивы к макролидам. Поэтому важно проводить тест на чувствительность.

Макролиды можно применять при инфекциях, вызванных Corynebacterium minutissimum (эритразма), при угрях обыкновенных 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, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром), пурпура Шенлейна-Геноха, необходимо сразу же прекратить прием кларитромицина и начать соответствующую терапию.

У пациентов, принимающих кларитромицин, сообщалось об усугублении симптомов миастении.

В случае совместного применения с варфарином или другими непрямыми антикоагулянтами необходимо контролировать МНОи протромбиновое время.

При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом необходимо учитывать, что препарат Клацид, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, содержит сахарозу (в 1 мл суспензии 125 мг/5 мл содержится 0.055 ХЕ или 0.55 г сахарозы, в 1 мл суспензии 250 мг/5 мл содержится 0.046 ХЕ или 0.46 г сахарозы).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению 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 приеме данного препарата. Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

При нарушениях функции почек

Противопоказано применение препарата при тяжелой печеночной недостаточности, протекающей одновременно с почечной недостаточностью.

С *осторожностью* следует назначать препарат при почечной недостаточности средней и тяжелой степени.

При нарушениях функции печени

Противопоказано применение препарата при тяжелой печеночной недостаточности, протекающей одновременно с почечной недостаточностью.

С *осторожностью* следует назначать препарат при печеночной недостаточности средней и тяжелой степени.

Применение в детском возрасте

Применяют по показаниям

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 30°С.

Готовую суспензию можно хранить в течение 14 дней при комнатной температуре (от 15° до 30°С).

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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