

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от « ____ » _____ 20 ____ г.
№ _____

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства**

КЛАБЕЛ® 250

Торговое название
КЛАБЕЛ® 250

Международное непатентованное название
Кларитромицин

Лекарственная форма
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг

Состав
Одна таблетка содержит
активное вещество – кларитромицина 250.00 мг
вспомогательные вещества: натрия кроскармеллоза, крахмал
прежелатинизированный, кремния диоксид коллоидный безводный (Аэросил
200), повидон, кислота стеариновая, магния стеарат, тальк, целлюлоза
микрокристаллическая
пленочная оболочка: материал для оболочки (Опадри белый 26Н280000),
пропиленгликоль
состав пленочной оболочки Опадри белый 26Н280000: НРМС
2910/гипромеллоза 15 ср, НРМС 2910/ гипромеллоза 6 ср, титана диоксид
Е 171, пропиленгликоль, гидроксипропилцеллюлоза, полисорбат 80, кислота
сорбиновая FCC, ванилин.

Описание
Клабел® 250 - таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета,
продолговатой формы, с риской на одной стороне и надписью «NOBEL» на
другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные препараты для системного использования. Макролиды, линкозамиды и стрептограминны. Макролиды. Кларитромицин.

Код АТХ J01F A09

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Кларитромицин и его основной активный 14-ОН-метаболит хорошо распределяются по всем тканям и жидким средам организма. Концентрация в тканях, как правило, в несколько раз выше, чем в сыворотке крови. Наибольшая концентрация - в печени и легких. Ниже приведены значения концентрации в тканях и в сыворотке крови:

КОНЦЕНТРАЦИЯ (после введения 250 мг через каждые 12 часов)		
Вид ткани	Ткань (мкг/г)	Сыворотка крови (мкг/мл)
Миндалины	1.6	0.8
Легкие	8.8	1.7

Кларитромицин быстро и хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта после перорального применения препарата в форме таблеток. Микробиологически активный метаболит 14-гидроксикларитромицин образуется путем метаболизма первого прохождения. Кларитромицин можно применять независимо от приема пищи, поскольку пища не влияет на биодоступность таблеток кларитромицина. При применении 250 мг два раза в день 15 – 20 % неизмененного препарата выводится с мочой. При дозе 500 мг два раза в день выведение препарата с мочой составляет большую величину (приблизительно 36%). 14-гидроксикларитромицин является основным метаболитом, который выводится с мочой в количестве 10 – 15% от введенной дозы. Большая часть остатка дозы выводится с фекалиями, преимущественно с желчью. 5 – 10% исходного соединения обнаруживается в фекалиях.

При применении 500 мг кларитромицина три раза в день концентрации кларитромицина в плазме крови повышаются в сравнении с дозой 500 мг два раза в день.

Наивысшие концентрации наблюдаются в тонзиллярной и в легочной тканях. Связывание с белками плазмы крови - 80% .

Кларитромицин проникает в слизистую оболочку желудка. Содержание кларитромицина в слизистой оболочке и ткани желудка выше при применении кларитромицина вместе с омепразолом, чем при монотерапии кларитромицином.

Фармакодинамика

КЛАБЕЛ® – полусинтетический антибиотик группы макролидов. Антибактериальное действие кларитромицина определяется его связыванием с 50S-рибосомальной субъединицей чувствительных бактерий и угнетением

биосинтеза белка. Препарат обнаруживает высокую эффективность против широкого спектра аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая госпитальные штаммы. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) кларитромицина обычно в два раза ниже, чем МИК эритромицина

КЛАБЕЛ[®] высокоэффективен против *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae*. Действует бактерицидно против *H. Pylori*, активность КЛАБЕЛ[®] при нейтральном рН выше, чем при кислом рН. Штаммы *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas*, как и грамотрицательные бактерии, не продуцирующие лактозу, нечувствительны к КЛАБЕЛ[®].

Препарат проявляет антибактериальную активность в отношении следующего спектра микроорганизмов (в клинической практике):

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), которые включают *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*.

Бета-лактамазы микроорганизмов не влияют на эффективность КЛАБЕЛ[®].

Большинство метициллин- и оксациллинрезистентных штаммов стафилококков не чувствительны к КЛАБЕЛ[®].

Helicobacter: *H. Pylori*.

КЛАБЕЛ[®] активен *in vitro* относительно большинства штаммов нижеперечисленных микроорганизмов, однако клиническая эффективность и безопасность его применения не установлены.

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: *Bacteriodes melaninogenicus*.

Спирохеты: *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*.

Кампилобактерии: *Campylobacter jejuni*.

КЛАБЕЛ[®] оказывает бактерицидное действие против нескольких штаммов бактерий: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *H. Pylori*, *Campylobacter spp.*

Показания к применению

- инфекции нижнего отдела дыхательных путей (бронхит, пневмония и др.);

- инфекции верхнего отдела дыхательных путей (синусит, фарингит и др.);
- инфекции кожи и мягких тканей (заболевания от легкой до средней степени тяжести - фолликулиты, целлюлиты, эризипелоид и др.);
- диссеминированные или локализованные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* или *Mycobacterium leprae*;
- для профилактики диссеминированных инфекций, вызванных комплексом *Mycobacterium avium* (МАК) у ВИЧ-инфицированных пациентов с количеством CD₄-лимфоцитов $\leq 100/\text{мм}^3$;
- для эрадикации *H. pylori* у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки при угнетении секреции соляной кислоты, которое оказывают омепразол или лансопразол (активность кларитромицина против *H. pylori* при нейтральном pH выше, чем при кислом pH).

Кларитромицин обычно активен против следующих организмов в пробирке:

- грамположительные бактерии: *Staphylococcus aureus* (метициллин устойчивый); *Streptococcus pyogenes* (группа А бета-гемолитический стрептококк); альфа-гемолитические стрептококки (группа viridans); *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*; *Streptococcus agalactiae*; *Listeria monocytogenes*.
- грамотрицательные бактерии: гемофильная палочка; *Haemophilus influenzae*; *Haemophilus parainfluenzae*; *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*; *Neisseria gonorrhoeae*; *Legionella pneumophila*; *Bordetella pertussis*; *Helicobacter pylori*; *Campylobacter jejuni*.

Микоплазмы: *Mycoplasma pneumoniae*; *Ureaplasma urealyticum*.

Другие организмы: *Chlamydia trachomatis*; *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium leprae*.

Анаэробы: макролидчувствительные *Bacteroides fragilis*; *Clostridium perfringens*; *Peptococcus species*; *Peptostreptococcus species*; *Propionibacterium acnes*.

Кларитромицин обладает бактерицидной активностью в отношении нескольких бактериальных штаммов, включая *Haemophilus influenzae*; *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus pyogenes*; *Streptococcus agalactiae*; *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*; *Neisseria gonorrhoeae*; *H. pylori* и *Campylobacter spp*

Способ применения и дозы

Для взрослых и детей старше 12 лет при инфекциях нижнего отдела дыхательных путей, верхнего отдела дыхательных путей, инфекциях кожи и мягких тканей рекомендованная доза препарата КЛАБЕЛ[®] составляет 250 мг два раза в день, при более тяжелых инфекциях дозу увеличивают до 500 мг два раза в день.

Обычная продолжительность лечения для взрослых составляет 5-14 дней (для внебольничной пневмонии и синуситов курс составляет 6 – 14 дней).

КЛАБЕЛ[®] можно применять независимо от приема пищи.

Для эрадикации *H. pylori* у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки (взрослые):

Продолжительность лечения составляет от 6 до 14 дней.

Тройная терапия. Кларитромицин (500 мг) два раза в день, лансопразол 30 мг два раза в день и амоксициллин 1000 мг два раза в день.

Тройная терапия. Кларитромицин (500 мг) два раза в день, амоксициллин 1000 мг два раза в день и омепразол 20 мг в день.

Двойная терапия. Кларитромицин (500 мг) три раза в день в течение 14 дней. Омепразол 40 мг один раз в день, затем омепразол 20 мг или 40 мг один раз в день – поддерживающее лечение в течение 14 дней.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью: корректировка дозы требуется у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин.). Дозу следует уменьшить в два раза, т.е. 250 мг один раз в день или 250 мг два раза в день при более тяжелых инфекциях. Продолжительность лечения не должна превышать 14 дней.

У детей младше 12 лет рекомендуется применение препарата в виде суспензии.

Побочные действия

Ниже представлены побочные реакции, при лечении кларитромицином взрослых и детей являются боль в животе, диарея, тошнота, рвота и искажение вкуса. Побочные реакции обычно мягко выражены и согласовываются с известным профилем безопасности макролидных антибиотиков. Побочные реакции распределены по частоте возникновения: более 10 % очень часто, 1-10 % – частые, 0,1-1 % – нечастые.

Часто

- бессонница
- головная боль
- дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности), искажение вкуса
- тошнота, боль в животе, рвота, диспепсия, диарея
- отклонение от нормы функциональных тестов печени
- сыпь, потливость

Нечасто

- целлюлит¹, кандидоз ротовой полости, гастроэнтерит²
- инфекция³, вагинальные инфекции
- лейкопения, нейтропения⁴, тромбоцитемия³, эозинофилия⁴
- анафилактикоидные реакции¹, гиперчувствительность
- анорексия, снижение аппетита
- тревожность, нервозность³, крикливость
- потеря сознания¹, дискинезия¹, головокружение, сонливость, тремор
- головокружение, ухудшение слуха, звон в ушах
- остановка сердца¹, фибрилляция предсердий¹, удлинение интервала QT на ЭКГ, экстрасистолия¹, palpitation
- астма¹, носовое кровотечение², эмболия сосудов легких¹
- эзофагит¹, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь², гастрит, прокталгия², стоматит, глоссит, вздутие живота⁴, запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм
- холестаза⁴, гепатит⁴, повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТ⁴
- буллезный дерматит¹, зуд, крапивница, макулопапулезная сыпь³
- мышечные спазмы³, скелетно-мышечная ригидность¹, миалгия²

- повышение креатинина крови¹, повышение мочевины крови¹
- недомогание⁴, лихорадка³, астения, боль в груди⁴, озноб⁴, усталость⁴
- изменение соотношения альбумин-глобулин¹, повышение уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови⁴, повышение уровня лактатдегидрогеназы в сыворотке крови⁴

Единые сообщения

^{1,2,3,4} *О данных побочных реакциях сообщалось только при применении препарата в форме: 1 – порошка лиофилизированного для приготовления раствора для инфузий, 2 – таблеток пролонгированного действия, 3 – суспензии, 4 – таблеток немедленного высвобождения.*

Постмаркетинговые сообщения (при практическом применении)

Частота некоторых побочных реакций неизвестна, так как об этих реакциях сообщалось добровольно из неустановленной популяции пациентов. Не всегда возможно точно установить их частоту либо причинную связь с приемом препарата. Общий опыт применения кларитромицина составляет более чем 1 миллиард пациенто-дней.

- псевдомембранозный колит, рожистое воспаление, эритема
- агранулоцитоз, тромбоцитопения
- анафилактические реакции
- гипогликемия
- психозы, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, кошмарные сновидения
- судороги, агевзия (потеря вкусовой чувствительности), паросмия, anosmia, парестезия
- потеря слуха
- пируэтная желудочковая тахикардия (torsades de pointes), желудочковая тахикардия
- кровоизлияние
- острый панкреатит, изменение цвета языка, изменение цвета зубов
- печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярная желтуха, холестатическая желтуха
- синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, медикаментозная кожная реакция, которая сопровождается эозинофилией и системными проявлениями (DRESS), акне, болезнь Шенлейна-Геноха
- рабдомиолиз² (в некоторых сообщениях о возникновении рабдомиолиза кларитромицин применяли одновременно с другими лекарственными препаратами, о которых известно, что они ассоциируются с рабдомиолизом (такими как статины, фибраты, колхицин или алопуринол)), миопатия
- почечная недостаточность, интерстициальный нефрит
- повышение международного нормализованного соотношения, увеличение протромбинового времени, изменение цвета мочи.

Пациенты с нарушением иммунной системы (иммунокомпрометированные пациенты)

У больных СПИДом и пациентов с другими иммунокомпрометированными состояниями, применявших высокие дозы кларитромицина в течение

длительного времени для лечения микобактериальных инфекций, не всегда можно отличить побочные реакции, связанные с применением препарата, и симптомы основного или сопутствующих заболеваний.

У взрослых больных, которые получали Клабел® в суточной дозе 1000 мг, наиболее частыми побочными эффектами были тошнота, рвота, извращение вкуса, боль в животе, диарея, сыпь, вздутие живота, головная боль, запор, нарушение слуха, повышение содержания АСТ и АЛТ в сыворотке крови. Нечасто: диспноэ, бессонница и сухость во рту. У пациентов с иммунокомпromетированными состояниями проанализировали значения упомянутых лабораторных показателей, значительно отличающиеся от нормальных величин, получены данные: у 2–3 % пациентов, которые получали 1000 мг кларитромицина в день, наблюдалось значительное повышение уровней АСТ и АЛТ и значительное снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови. У небольшого количества пациентов наблюдалось также повышение содержания мочевины в крови.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к антибиотикам из группы макролидов или к одному из вспомогательных веществ.

- Совместное назначение со следующими препаратами: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин (поскольку это может привести к удлинению интервала QT и развитию сердечных аритмий, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и пируэтную желудочковую тахикардию (torsade de pointes), эрготамин или дигидроэрготамин (поскольку это может привести к эрготоксичности), ловастатин, симвастатин (в связи с повышенным риском миопатии, включая рабдомиолиз).

- одновременное применение колхицина и Р-гликопротеина или сильного ингибитора СYP3A4 пациентам с почечной или печеночной недостаточностью

- удлинение интервала QT в анамнезе, желудочковая сердечная аритмия (включая двунаправленную тахикардию)

- гипокалиемия (риск увеличения интервала QT)

- наследственные формы непереносимости галактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции или недостаточность сахаразы-изомальтазы

- тяжелая печеночная недостаточность и/или почечная недостаточность (клиренс креатинина меньше 30 мл/мин).

- детский возраст до 12 лет.

- период лактации (грудного вскармливания).

С осторожностью: при беременности

Лекарственное взаимодействие

Кларитромицин не взаимодействует с пероральными контрацептивами.

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

Сопутствующее применение цизаприда, пимозида, терфенадина, астемизола с кларитромицином может привести к нарушению сердечного ритма (удлинение интервала QT, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков и torsade de pointes).

Одновременное применение кларитромицина и *эрготамина* или *дигидроэрготамина* ассоциируется с признаками острого эрготизма, что характеризуется вазоспазмом и ишемией конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему.

Ингибиторы HMG-CoA-редуктазы (статины)

Одновременное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано, поскольку статины широко метаболизируются CYP3A4 и одновременное применение с кларитромицином повышает их концентрацию в плазме, что увеличивает риск развития миопатии, включая рабдомиолиз. Если лечение кларитромицином не может быть приостановлено, следует отменить прием ловастатина или симвастатина.

В ситуациях, когда нельзя избежать сопутствующее применение кларитромицина со статинами, рекомендуется назначать низкую дозу статина. Пациенты должны контролироваться на наличие признаков и симптомов миопатии.

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику кларитромицина.

Лекарственные средства, являющиеся индукторами CYP3A (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, препараты зверобоя), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтическим уровням кларитромицина и снижению его эффективности. Кроме того, может потребоваться мониторинг плазменных уровней индуктора CYP3A, которые могут быть повышены из-за ингибирования CYP3A кларитромицином (см. также инструкцию для медицинского применения соответствующего индуктора CYP3A4). Одновременное применение рифабутина и кларитромицина приводило к повышению уровней рифабутина и снижению уровней кларитромицина в сыворотке крови с одновременным повышением риска появления увеита.

Эфавиренц, неvirатин, рифампицин, рифабутин и рифапентин могут ускорять метаболизм кларитромицина, уменьшая его концентрацию в плазме крови - ожидаемый терапевтический эффект может быть не достигнут.

Этравирин

Действие кларитромицина ослаблялась этравиринном; однако, концентрации активного метаболита 14-ОН-кларитромицина повышались. Поскольку 14-ОН-кларитромицин имеет пониженную активность против *Mycobacterium avium complex* (MAC), общая активность против этого патогена может быть изменена. Поэтому для лечения MAC следует рассмотреть применение альтернативных кларитромицину лекарственных средств.

Флюконазол - изменение дозы кларитромицина не требуется.

Ритонавир. Применение ритонавира и кларитромицина приводит к значительному угнетению метаболизма кларитромицина. C_{max} кларитромицина повышается на 31 %, C_{min} - на 182 % и AUC – на 77 %. Отмечалось полное

угнетение образования 14-ОН-кларитромицина. Из-за большого терапевтического окна уменьшение дозы кларитромицина у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы: при CL_{CR} 30–60 мл/мин дозу кларитромицина необходимо снизить на 50 % ; при $CL_{CR} < 30$ мл/мин – на 70%. Дозы кларитромицина, превышающие 1 г/день, не следует применять вместе с ритонавиром.

Такие же корректировки дозы следует проводить у пациентов с нарушением функции почек при применении ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя вместе с другими ингибиторами ВИЧ-протеазы, включая атазанавир и саквинавир.

Влияние кларитромицина на фармакокинетику других лекарственных средств.
Антиаритмические средства. Существуют сообщения о развитии пируэтной желудочковой тахикардии, возникшей при одновременном применении кларитромицина с хинидином или дизопирамидом. Рекомендуется проводить ЭКГ-мониторирование для своевременного выявления удлинения интервала QT. Во время терапии Клабел® следует следить за концентрациями этих препаратов в сыворотке крови.

СУРЗА.

Совместное применение кларитромицина, известного ингибитора фермента СУРЗА, и препарата, в основном метаболизирующегося СУРЗА, может привести к повышению концентрации последнего в плазме крови, что, в свою очередь, может усилить или продлить его терапевтический эффект и риск возникновения побочных реакций.

Следует соблюдать осторожность при применении кларитромицина у пациентов, получающих терапию лекарственными средствами – субстратами СУРЗА, особенно если СУРЗА-субстрат имеет узкий терапевтический диапазон (например, карбамазепин) и/или экстенсивно метаболизируется этим энзимом.

Может понадобиться изменение дозы, и, по возможности, тщательный мониторинг сывороточных концентраций лекарственного средства, метаболизирующегося СУРЗА у пациентов, которые одновременно применяют кларитромицин.

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

Омепразол

Применение кларитромицина (500 мг каждые 8 часов) в комбинации с омепразолом (40 мг в день) у взрослых здоровых добровольцев приводило к повышению равновесных концентраций омепразола (C_{max} , AUC_{0-24} и $t_{1/2}$

увеличивались на 30 %, 89 % и 34 % соответственно). При применении только омепразола среднее значение рН желудочного сока при измерении в течении 24 часов составило 5.2, при совместном применении омепразола с кларитромицином – 5.7.

Существует вероятность увеличения плазменных концентраций ингибиторов фосфодиэстеразы (*силденафила, тадалафила и варденафила*) при их совместном применении с кларитромицином, что может потребоваться уменьшение дозы ингибиторов фосфодиэстеразы.

Существует незначительное увеличение концентрации *теофиллина* или *карбамазетина* в плазме крови при их одновременном применении с кларитромицином. Может потребоваться снижение дозы *толтеродина* при его применении с кларитромицином. При совместном применении *триазолбензодиазепинов* (*например, альпразолам, мидазолам, триазолам*) и таблеток кларитромицина (500 мг дважды в день) следует проводить тщательный мониторинг пациента для своевременной коррекции дозы. Следует избегать комбинированного применения перорального мидазолама с Клабел®. Для бензодиазепинов, элиминация которых не зависит от СYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), развитие клинически значимого взаимодействия с кларитромицином маловероятно.

Другие виды взаимодействий

Аминогликозиды: следует соблюдать осторожность при одновременном применении с другими ототоксичными препаратами, особенно с аминогликозидами.

Колхицин: при одновременном применении кларитромицина и колхицина может повыситься экспозиция колхицина. Необходимо наблюдать за состоянием пациентов для выявления клинических симптомов токсичности колхицина.

Дигоксин: возможно повышение концентрации дигоксина в сыворотке крови пациентов, получающих кларитромицин совместно с дигоксином. У некоторых пациентов развивались признаки дигиталисной токсичности, в том числе потенциально фатальные аритмии. Следует тщательно контролировать концентрации дигоксина в сыворотке крови пациентов при его применении с кларитромицином.

Зидовудин: возможно снижение равновесных концентраций зидовудина в сыворотке крови.

Фенитоин и вальпроат

Были спонтанные или опубликованные сообщения о взаимодействии ингибиторов СYP3A, включая кларитромицин, с лекарственными средствами, которые не считаются метаболизируемыми СYP3A (например, фенитоин и вальпроат). Рекомендуется определение уровней этих лекарственных средств в сыворотке крови при одновременном назначении их с кларитромицином. Сообщалось о повышении их уровней в сыворотке крови.

Возможно также двунаправленное лекарственное взаимодействие между Клабел® и *атазановиrom, интраконазолом, саквинавиrom*.

Верапамил: сообщалось о развитии артериальной гипотензии, брадиаритмии и лактоацидоза при совместном применении кларитромицина и верапамила.

Особые указания

Случаи псевдомембранозного колита сообщаются при применении почти всех антибактериальных средств, и по тяжести могут быть от легкой до угрожающей жизни степени. Следовательно, важно принимать во внимание данный диагноз у пациентов, у которых имеется диарея, последовавшая после приема антибактериального средства.

О развитии диареи, от легкой степени тяжести до колита с фатальным исходом, вызванного *Clostridium difficile* (CDAD), сообщалось при применении практически всех антибактериальных препаратов, в том числе кларитромицина. Возможно усиление симптомов *myasthenia gravis* у пациентов, получающих КЛАБЕЛ®.

Сообщалось о развитии колхициновой токсичности (в том числе с фатальным исходом) при совместном применении кларитромицина и колхицина, особенно у пожилых пациентов, в том числе на фоне почечной недостаточности.

Из-за риска удлинения интервала QT следует с осторожностью применять КЛАБЕЛ® у пациентов с состоянием здоровья, связанным с повышенной тенденцией к развитию удлинения интервала QT и *torsades de pointes*.

Поскольку возможно существование резистентности *Streptococcus pneumoniae* к макролидам, важно проводить тест на чувствительность при назначении КЛАБЕЛ® для лечения негоспитальной пневмонии. В случае госпитальной пневмонии кларитромицин нужно применять в комбинации с другими соответствующими антибиотиками.

Из-за риска пролонгации QT кларитромицин следует использовать с осторожностью у пациентов с ишемической болезнью сердца, тяжелой сердечной недостаточностью, гипомагниемией, брадикардией (<50 уд), или при совместном введении с другими лекарственными средствами, вызывающими пролонгацию интервала QT. Кларитромицин не должен назначаться пациентам с пролонгацией интервала QT или желудочковой аритмией в анамнезе.

С осторожностью назначают препарат пациентам с нарушениями функции печени. При наличии хронических заболеваний печени необходимо проводить регулярный контроль ферментов сыворотки крови. У пациентов с печеночной недостаточностью и нормальной функцией почек кларитромицин можно применять без коррекции дозы. Однако при наличии у пациента почечной недостаточности тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин) вне зависимости от сопутствующей печеночной недостаточности, дозу следует уменьшить в два раза (250 мг один раз в день или 250 мг два раза в день при более тяжелых инфекциях) или увеличить интервалы между приемами препарата. Продолжительность лечения не должна превышать 14 дней.

Пероральные гипогликемические средства/Инсулин

Комбинированное применение КЛАБЕЛ® и пероральных гипогликемических средств и/или инсулина может вызывать выраженную гипогликемию. При одновременном применении с гипогликемическими средствами, такими как

натеглинид, пиоглитазон, репаглинид и розиглитазон кларитромицин может ингибировать фермент СYP3A, что может вызвать гипогликемию. Рекомендован тщательный мониторинг уровня глюкозы.

Пероральные антикоагулянты

При совместном применении кларитромицина с варфарином существует риск возникновения серьезного кровотечения, значительного повышения показателя МНО (международное нормализованное отношение) и протромбинового времени. До тех пор пока пациенты принимают одновременно кларитромицин и пероральные антикоагулянты, необходимо часто контролировать показатель МНО и протромбиновое время.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

Комбинированное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано (см. «Противопоказания»).

Как и другие макролиды, кларитромицин приводил к повышению концентрации ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Редко сообщалось о развитии рабдомиолиза у пациентов при совместном применении этих лекарственных средств. Необходимо наблюдение за пациентами на предмет наличия признаков и симптомов миопатии.

Редко сообщалось о развитии рабдомиолиза у пациентов при совместном применении кларитромицина с аторвастатином или розувастатином. В случае одновременного применения дозу аторвастатина или розувастатина необходимо максимально снизить. Должно быть принято соответствующее решение относительно корректировки дозы статина или применения статина, выведение которого не зависит от метаболизма СYP3A (например, флувастатин или правастатин).

Беременность и грудное вскармливание

Безопасность кларитромицина во время беременности и грудного вскармливания не установлено. На основе результатов, полученных в результате исследований на мышах, крысах, кроликах и обезьянах, возможность неблагоприятного воздействия на эмбриональное развитие не может быть исключено. Использование во время беременности не рекомендуется без тщательного взвешивания соотношения польза-риск.

Грудное вскармливание

Безопасность кларитромицина для использования во время грудного вскармливания не установлено. Кларитромицин выделяется через грудное молоко.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

Учитывая побочные действия препарата, следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем и потенциально опасными механизмами

Передозировка

Симптомы: усиление побочных действий со стороны желудочно-кишечного тракта.

Лечение: прекратить применение кларитромицина и начать соответствующую симптоматическую терапию. Маловероятно, чтобы гемодиализ или перитонеальный диализ существенно влияли на содержание кларитромицина в сыворотке крови.

Форма выпуска и упаковка

По 5 или 7 таблеток, покрытых пленочной оболочкой в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной.

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

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С, в сухом, защищенном от света месте
Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан

г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара):

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

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

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты nobel@nobel.kz

Адрес организации, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

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

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты nobel@nobel.kz