

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® 500

Торговое название
КЛАБЕЛ® 500

Международное непатентованное название
Кларитромицин

Лекарственная форма
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг

Состав
Одна таблетка содержит
активное вещество – кларитромицин 500 мг,
вспомогательные вещества: натрия кроскармеллоза, крахмал
прежелатинизированный, кремния диоксид коллоидный безводный (Аэросил
200), повидон, кислота стеариновая, магния стеарат, тальк, целлюлоза
микrokристаллическая,
состав оболочки: НРМС 2910/гипромеллоза 15 ср, НРМС 2910/ гипромеллоза 6
ср, титана диоксид Е 171, пропиленгликоль, гидроксипропилцеллюлоза,
полисорбат 80, хинолиновый желтый 18 - 24 % (Е 104), кислота сорбиновая
FCC, ванилин.

Описание
Клабел® 500 – таблетки, двояковыпуклые, эллиптической формы, покрытые
пленочной оболочкой желтого цвета, с гладкой поверхностью.

Фармакотерапевтическая группа
Антибактериальные препараты для системного использования. Макролиды,
линкозамиды и стрептограминны. Макролиды. Кларитромицин.
Код АТХ J01F A09

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

После приема внутрь кларитромицин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Абсолютная биодоступность внутрь кларитромицина составляет примерно от 50 % до 55 %. Кларитромицин связывается с белками плазмы крови на 70 % в концентрации от 0.45 до 4.5 мкг/мл. При концентрации 45 мкг/мл степень связывания снижается до 41 %, вероятно в результате насыщения мест связывания. Это наблюдается только при концентрациях, многократно превышающих терапевтическую. Одновременный прием с пищей приводит к незначительному замедлению всасывания кларитромицина и увеличению время достижения пиковой концентрации с 2 часов до 2.5 часов. При приеме препарата в дозе 500 мг каждые 8 - 12 ч – время период полувыведения составляет до 5 - 7 ч. Кларитромицин образует в тканях концентрацию, в несколько раз превышающую концентрацию в плазме крови. Кларитромицин выводится с мочой в неизменном виде 15 - 20 %, в виде основного метаболита 14-гидроксикларитромицина – 10 – 15 %.

Фармакодинамика

Кларитромицин является полусинтетическим антибиотиком группы макролидов. Механизм действия заключается в подавлении синтеза белка в бактериальной клетке. Кларитромицин высокоактивен в отношении широкого спектра аэробных, анаэробных, грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Основным метаболитом кларитромицина является активный метаболит – 14-гидроксикларитромицин, который также обладает антибактериальной активностью. В частности, в отношении *Haemophilus influenzae* эффективность метаболита в 2 раза выше эффективности кларитромицина. В то же время 14-гидроксикларитромицин в сравнении с кларитромицином от 4 до 7 раз менее активен в отношении штаммов *Mycobacterium avium complex* в сравнении с кларитромицином.

КЛАБЕЛ® активен в отношении следующих микроорганизмов:

Аэробные грам-положительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Аэробные грам-отрицательные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

Прочие микроорганизмы: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*.

Микобактерии: *Mycobacterium avium complex*, содержащий *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*.

Helicobacter: *Helicobacter pylori*.

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 (фолликулиты, целлюлиты, эризипелоид и др.);

- диссеминированные или локализованные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* или *Mycobacterium intracellulare*, локализованные инфекции, вызванные *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium kansasii*;
- 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 лансопризол (активность кларитромицина против *H. pylori* при нейтральном pH выше, чем при кислом pH);
- при лечении одонтогенных инфекций.

Способ применения и дозы

При инфекциях нижнего отдела дыхательных путей, верхнего отдела дыхательных путей, инфекциях кожи и мягких тканей рекомендованная доза препарата КЛАБЕЛ[®] для взрослых составляет 250 мг два раза в день, при более тяжелых инфекциях дозу увеличивают до 500 мг два раза в день. Обычная продолжительность лечения составляет 5-14 дней (для внебольничной пневмонии и синуситов курс составляет 6 – 14 дней).

КЛАБЕЛ[®] можно применять независимо от приема пищи.

Профилактика и лечение пациентов с микобактериальной инфекцией: рекомендованная доза для взрослых составляет 500 мг два раза в день.

Продолжительность лечения нетуберкулезных микобактериальных инфекций определяется врачом в индивидуальном порядке.

Продолжительность лечения МАК инфекций у больных СПИДом зависит от клинической и микробиологической эффективности препарата. В таких случаях КЛАБЕЛ[®] следует применять в комплексе с другими антимикуобактериальными средствами.

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

Тройная терапия. КЛАБЕЛ[®] 500 два раза в день, лансопризол 30 мг два раза в день и амоксициллин 1000 мг два раза в день в течение 10 дней.

КЛАБЕЛ[®] 500 два раза в день, амоксициллин 1000 мг два раза в день и омепразол 20 мг в день в течение 7 - 10 дней.

Двойная терапия. КЛАБЕЛ[®] 500 три раза в день, омепразол 40 мг один раз в день, затем омепразол 20 мг или 40 мг один раз в день в течение 14 дней.

КЛАБЕЛ[®] 500 три раза в день, лансопризол 60 мг один раз в день в течение 14 дней. Дальнейшее снижение кислотности приводит к рубцеванию язвы.

Лечение одонтогенных инфекций: по 250 мг два раза в день в течение 5 дней.

Побочные действия

Ниже представлены побочные реакции, возникшие во время клинических исследований и при постмаркетинговом применении различных лекарственных

форм и дозировок кларитромицина. Побочные реакции, связанные или вероятно связанные с кларитромицином, распределены по частоте возникновения: $\geq 1/10$ – очень частые, $\geq 1/100$ до $< 1/10$ – частые, $\geq 1/1,000$ до $< 1/100$ – нечастые.

Часто

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

Нечасто

- целлюлит¹, кандидоз, гастроэнтерит²
- инфекция³, вагинальные инфекции
- лейкопения, нейтропения⁴, тромбоцитемия³, эозинофилия⁴
- анафилактикоидные реакции¹, гиперчувствительность
- анорексия, снижение аппетита
- тревожность, нервозность³
- 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, макуло-папулезная сыпь³
- мышечные спазмы³, скелетно-мышечная ригидность¹, миалгия²
- повышение креатинина крови¹, повышение мочевины крови¹
- недомогание⁴, лихорадка³, астения, боль в груди⁴, озноб⁴, усталость⁴
- изменение соотношения альбумин-глобулин¹, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови⁴, повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови⁴

Единичные 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
- агранулоцитоз, тромбоцитопения

- анафилактические реакции, ангионевротический отек
- психозы, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, кошмарные сновидения, мания
- мышечные спазмы, агевзия, паросмия, аносмия, парестезия
- потеря слуха
- пируэтная желудочковая тахикардия (torsades de pointes), желудочковая тахикардия
- геморрагия
- острый панкреатит, изменение цвета языка, изменение цвета зубов
- печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярная желтуха
- синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, медикаментозная кожная реакция, которая сопровождается эозинофилией и системными проявлениями (DRESS), акне
- рабдомиолиз² (в некоторых сообщениях о возникновении рабдомиолиза Клабел® 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 иммунокомпрометированными 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

- алкалоиды спорыньи (например, эрготамин или дигидроэрготамин)
 - мидазолам для перорального применения
 - ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые широко метаболизируются СУР3А4 (ловастатин или симвастатин)
 - колхицин
 - тикагрелор или ранолазин.
- 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 18 лет.
 - Период лактации (грудного вскармливания).

Лекарственное взаимодействие

Совместное применение следующих лекарственных препаратов с Клабелом® строго противопоказано, так как их сочетание может вызвать тяжелые последствия взаимодействия

Цизаприд, пимозид, астемизол и терфенадин. При одновременном применении этих препаратов с Клабел® возможны увеличение интервала QT и аритмии, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и двунаправленную тахикардию.

Алкалоиды спорыньи. Совместный прием кларитромицина и эрготамина или дигидроэрготамина приводит к токсическому действию спорыньи, проявляющемуся в виде спазма сосудов, ишемии конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины). Совместный прием Клабела® с ловастатином или симвастатином противопоказан, так как они в значительной степени метаболизируются СУР3А4, а наличие кларитромицина вызывает увеличение их концентрации в плазме, из-за чего увеличивается риск развития миопатии и рабдомиолиза. Есть сведения о случаях возникновения рабдомиолиза у пациентов, одновременно принимавших кларитромицин с данными статинами. Если применение Клабела® является обязательным, то прием ловастатина или симвастатина прекращают на время применения Клабела®.

Следует с осторожностью назначать совместное применение Клабела® со статинами. В случае, если одновременное применение Клабела® и статинов неизбежно, то следует рассмотреть возможность назначения статина, который не зависит от метаболизма СУР3А, например, флувастатина. Рекомендуется выписывать минимально возможную дозу статина. У пациентов необходимо отслеживать признаки и симптомы миопатии. Следует с осторожностью

назначать совместное применение Клабела[®] со статинами.

Влияние других лекарственных препаратов на терапевтическую эффективность Клабела[®]. Препараты, индуцирующие СYP3A (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой) могут ускорить метаболизм кларитромицина. Это может привести к снижению концентрации кларитромицина и его эффективности. Кроме того, может потребоваться отслеживание уровней других лекарственных средств, индуцирующих СYP3A, которые могут повышаться вследствие ингибирующего действия кларитромицина на СYP3A (см. также инструкцию по медицинскому применению соответствующего ингибитора СYP3A4). Известно, что одновременный прием рифабутина и Клабела[®] приводит к повышению уровня рифабутина и снижению концентрации кларитромицина в сыворотке, а также повышению риска увеита.

Известно, что следующие препараты либо вызывают, либо теоретически могут вызывать изменение концентрации кларитромицина в сыворотке крови. Может потребоваться корректировка дозы Клабела[®] или рассмотрение других вариантов лечения.

Эфавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин: как сильные индукторы метаболической системы цитохрома P450 они могут ускорять метаболизм кларитромицина, таким образом снижать его концентрацию в плазме, одновременно повышая концентрацию его активного метаболита (14-ОН-кларитромицина). Так как микробиологическое воздействие кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина на различные бактерии отличается, то совместный прием Клабела[®] и индукторов ферментов цитохрома P450 может препятствовать достижению желаемого терапевтического эффекта.

Этравирин: При приеме этравирина, экспозиция Клабела[®] снижается, а концентрация его активного метаболита, 14-ОН-кларитромицина, повышается. Так как 14-ОН-кларитромицин является менее эффективным средством против микобактериального комплекса (МАС), общая эффективность препарата в отношении данного патогена может измениться. По этой причине, для лечения МАС следует рассмотреть альтернативные варианты лечения.

Флуконазол: Равновесные концентрации активного метаболита 14-ОН-кларитромицина значительно не изменялись при совместном применении с флуконазолом. Коррекция дозы Клабела[®] СР не требуется.

Ритонавир: одновременный прием 200 мг ритонавира каждые восемь часов и кларитромицина каждые 12 часов, приводит к заметному снижению метаболизма кларитромицина. При этом C_{max} кларитромицина увеличилась на 31%, C_{min} увеличилась на 182%, АUC увеличилась на 77%. Было отмечено практически полное торможение образования 14-ОН-кларитромицина. Из-за широкого терапевтического диапазона уменьшение дозы кларитромицина у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы: при клиренсе креатинина (КК) 30–60 мл/мин дозу Клабела[®] СР необходимо снизить на 50 %, при КК < 30 мл/мин – на 75 %. Дозы Клабела[®], превышающие 1 г/день, не следует применять вместе с ритонавиром. Аналогичные корректировки дозы следует

проводить у пациентов с нарушением функции почек при применении ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя вместе с другими ингибиторами ВИЧ-протеазы, включая атазанавир и саквинавир (см. раздел «Двунаправленное взаимодействие с лекарственными препаратами»).

Влияние Клабела® на другие лекарственные препараты

Антиаритмические препараты. В постмаркетинговой практике зафиксированы случаи двунаправленной тахикардии при одновременном приеме кларитромицина с хинидином или дизопирамидом.

При одновременном приеме Клабела® с данными препаратами рекомендуется проводить ЭКГ-мониторинг для своевременного выявления удлинения интервала QT. Во время терапии Клабела® следует следить за концентрациями данных препаратов в сыворотке крови. Также существуют сообщения о случаях гипогликемии при одновременном приеме кларитромицина и дизопирамида. При одновременном приеме Клабела® и дизопирамида следует отслеживать уровень глюкозы в крови.

Пероральные гипогликемические средства и инсулин. При одновременном применении с определенными гипогликемическими средствами, такими как натеглинид и репаглинид и Клабела® может наблюдаться ингибирование энзима СУР3А, что может вызвать гипогликемию. Рекомендуется тщательный мониторинг уровня глюкозы.

СУР3А-связанные взаимодействия. Совместное применение Клабела®, известного как ингибитора фермента СУР3А, и любого другого препарата, первично метаболизирующегося СУР3А, может привести к повышению концентрации последнего в плазме крови, что, в свою очередь, может усилить или продлить его терапевтический эффект и побочные реакции.

Следует соблюдать осторожность при применении Клабела® у пациентов, получающих лекарственные средства – субстраты СУР3А, особенно если последние имеют узкий терапевтический диапазон (например, карбамазепин) и/или экстенсивно метаболизируются этим ферментом.

Может потребоваться изменение дозы и мониторинг сывороточных концентраций лекарственного средства, метаболизирующегося СУР3А у пациентов, которые одновременно применяют Клабела®.

Известно, что следующие лекарственные препараты или группы препаратов метаболизируются одним и тем же СУР3А 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, но этот список не полный. Подобный механизм взаимодействия отмечен при применении фенитоина, теофиллина и вальпроата, которые метаболизируются другим изоферментом системы цитохрома P₄₅₀.

Силденафил, тадалафил и варденафил. Существует вероятность увеличения плазменных концентраций ингибиторов фосфодиэстеразы (силденафила, тадалафила и варденафила) при их совместном применении с Клабелом®, что может потребовать уменьшения дозы ингибиторов фосфодиэстеразы.

Теofilлин, карбамазепин. Результаты клинических исследований показывают, что присутствует небольшое, но статистически значимое ($p \leq 0,05$) увеличение циркулирующей концентрации теofilлина и карбамазепина при совместном приеме с Клабела[®].

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

Триазолобензодиазепины (например, алпразолам, мидазолам, триазолам).

Совместный прием мидазолама перорально и Клабела[®] противопоказан.

При внутривенном применении мидазолама с Клабелом[®] следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента для своевременной коррекции дозы.

Следует соблюдать те же меры предосторожности при применении других бензодиазепинов, которые метаболизируются CYP3A, включая триазолам и альпразолам. Для бензодиазепинов, элиминация которых не зависит от CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), развитие клинически значимого взаимодействия с Клабелом[®] маловероятно.

Имеются постмаркетинговые сообщения о лекарственном взаимодействии и развитии побочных явлений со стороны центральной нервной системы (такие как сонливость и спутанность сознания) при совместном применении Клабела[®] и триазолама. Следует наблюдать за пациентом, учитывая возможность увеличения фармакологических эффектов со стороны ЦНС.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Аминогликозиды: Следует с осторожностью назначать совместный прием Клабела[®] и других ототоксичных препаратов, особенно аминогликозидов.

Колхицин является субстратом как для CYP3A, так и для эффлюксного переносчика р-гликопротеина. Известно, что Клабел[®] и другие макролиды являются ингибиторами CYP3A и р-гликопротеина. В случае одновременного применения Клабела[®] и колхицина, ингибирование кларитромицином р-гликопротеина и CYP3A может привести к увеличению экспозиции колхицина. У пациентов необходимо отслеживать клинические проявления интоксикации колхицином. Пациентам с нормальной функцией печени и почек необходимо снизить дозу колхицина при одновременном приеме с Клабелом[®]. Совместный прием Клабела[®] и колхицина противопоказан пациентам с печеночной и почечной недостаточностью.

Дигоксин считается субстратом Р-гликопротеина (Pgp). Известно, что кларитромицин способен угнетать Pgp. При одновременном применении, угнетение Pgp может привести к повышению экспозиции дигоксина. При постмаркетинговом наблюдении было выявлено повышение концентрации дигоксина в сыворотке крови пациентов, получающих Клабел[®] совместно с дигоксином. У некоторых пациентов развились признаки дигиталисной токсичности, в том числе потенциально фатальные аритмии. Следует

тщательно контролировать концентрации дигоксина в сыворотке крови пациентов при его применении с Клабелом®.

Зидовудин. Одновременный пероральный прием Клабела® в таблетках и зидовудина взрослыми ВИЧ-инфицированными пациентами может привести к снижению равновесной концентрации зидовудина. Клабел® оказывает воздействие на абсорбцию зидовудина при их одновременном приеме перорально, этого в существенной степени можно избежать путем соблюдения 4-часового интервала между приемами Клабела® и зидовудина.

Фенитоин и вальпроат. По результатам спонтанных отчетов, отмечается взаимодействие между ингибиторами СYP3A, такими как Клабел®, и препаратами, в метаболизме которых СYP3A теоретически не участвует (например, фенитоин и вальпроат). При совместном назначении таких препаратов с Клабелом® рекомендуется проводить анализ их уровня в сыворотке. Есть сведения об увеличении концентрации этих препаратов в сыворотке.

Двунаправленное взаимодействие с лекарственными препаратами

Атазанавир. Кларитромицин и атазанавир являются субстратами и ингибиторами СYP3A. Есть подтверждение двунаправленного взаимодействия между этими препаратами. Совместное применение Клабела® (500 мг два раза в день) и атазанавира (400 мг один раз в день) приводит к увеличению экспозиции кларитромицина в два раза, снижению экспозиции 14-ОН-кларитромицина на 70% и увеличению AUC атазанавира на 28%. Так как кларитромицин характеризуется значительным терапевтическим окном, снижение дозы Клабела® у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. Для пациентов со средней степенью почечной недостаточности (КК от 30 до 60 мл/мин) доза Клабела® должна быть снижена на 50%. Для пациентов с КК менее 30 мл/мин доза Клабела® должна быть снижена на 75% путем использования соответствующей лекарственной формы. При совместном приеме с ингибиторами протеазы доза Клабела® не должна превышать 1000 мг в день.

Блокаторы кальциевых каналов. Из-за риска развития артериальной гипотензии следует с осторожностью применять Клабела® одновременно с блокаторами кальциевых каналов, метаболизирующимся СYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем). При взаимодействии могут повышаться плазменные концентрации как кларитромицина, так и блокаторов кальциевых каналов. У пациентов, получавших кларитромицин вместе с верапамилом, наблюдались артериальная гипотензия, брадиаритмия и лактоацидоз.

Итраконазол и кларитромицин являются субстратами и ингибиторами СYP3A, в связи с чем кларитромицин может повышать плазменные уровни итраконазола и наоборот. При применении итраконазола вместе с Клабелом® пациенты должны находиться под пристальным наблюдением врача для выявления проявлений и симптомов усиленного или пролонгированного фармакологического эффекта.

Саквинавир и кларитромицин являются субстратами и ингибиторами СYP3A. Прием кларитромицина (500 мг два раза в день) и саквинавира (в мягких

желатиновых капсулах, 1200 мг три раза в день) вызывает увеличение равновесных показателей саквинавира AUC и C_{max} на 177% и 187% по сравнению с приемом саквинавира отдельно. Показатели кларитромицина AUC и C_{max} увеличились примерно на 40% по сравнению с приемом кларитромицина отдельно. В случае применения данных дозировок и лекарственных форм, коррекция дозы не требуется. Применение саквинавира в мягких желатиновых капсулах может отличаться по лекарственному взаимодействию от саквинавира в твердых желатиновых капсулах. При комбинации саквинавира и ритонавира с кларитромицином следует принимать во внимание возможное взаимодействие ритонавира с кларитромицином. (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

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.

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 СУР3А, 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, который не зависит от метаболизма СУР3А (например, флувастатин или правастатин).

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: тошнота, рвота, боли в животе, диарея, изменение психического состояния, параноидальное поведение, гипокалиемия и гипоксемия.

Лечение: немедленное промывание желудка и симптоматическая терапия.

Гемодиализ и перитонеальный диализ малоэффективны.

Форма выпуска и упаковка

Для дозировки 500 мг: по 7 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной.

По 2 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 в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

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

**Руководитель Департамента
специализированной экспертизы
лекарственных средств**

Кабденова А.Т.

**Заместитель Руководителя
Департамента специализированной
экспертизы лекарственных средств**

Шнаукшта В.С

Эксперт

**Генеральный директор
АО «Нобел Алматинская
Фармацевтическая Фабрика»**

Сельчук Танрыверди