

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название

Кладро / Cladro

Международное непатентованное название

Кларитромицин / Clarithromycin

Форма выпуска

Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий 500 мг.

Описание

Белый или почти белый лиофилизированный порошок.

Состав

1 флакон лекарственного средства содержит:

активное вещество: кларитромицин – 500 мг.

вспомогательные вещества: лактобионовая кислота, натрия гидроксид (1М раствор).

1 ампула с *растворителем* содержит 10 мл воды для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные средства для системного применения. Макролиды, линкозамиды и стрептограммины. Макролиды

Код АТХ: J01FA09

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Действующим веществом Кладро является кларитромицин. Кларитромицин представляет собой полусинтетический макролидный антибиотик, полученный путем замещения СН₃О-группы гидроксильной (ОН) группой в 6-м положении лактонного кольца эритромицина, более точно, кларитромицин - это 6-О-метилэритромицин А. Механизм действия кларитромицина основывается на связывании с 50S-субъединицей рибосомы чувствительных бактерий, что предотвращает транслокацию активированных аминокислот. Кларитромицин подавляет внутриклеточный синтез белка чувствительных к нему микроорганизмов и тем самым оказывает свое антибактериальное действие.

Кларитромицин продемонстрировал высокую эффективность *in vitro* в отношении как стандартных лабораторных штаммов бактерий, так и выделенных у больных в ходе клинической практики. Проявляет высокую эффективность в отношении многих аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) кларитромицина для большинства возбудителей, как правило, в два раза ниже, чем МИК эритромицина.

14-гидрокси метаболит кларитромицина, продукт метаболизма исходного препарата, также обладает антимикробной активностью. Метаболит менее активен, чем исходное соединение, для большинства микроорганизмов, включая *Mycobacterium spp.* Исключением является *Haemophilus influenzae*, в отношении которого 14-гидрокси-метаболит в два раза более активен, чем исходное соединение.

Данные, полученные *in vitro*, демонстрируют высокую эффективность кларитромицина в отношении грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительный), *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолитические стрептококки группы А), альфа-гемолитические стрептококки (группа viridans), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*; грамотрицательных микроорганизмов: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Le-*



gionella pneumophila, Bordetella pertussis, Helicobacter pylori, Campylobacter jejuni; микоплазм: *Mycoplasma pneumoniae, Ureaplasma urealyticum*; анаэробов: *Bacteroides fragilis* (макролид-чувствительные штаммы), *Clostridium perfringens, Peptococcus species, Peptostreptococcus species, Propionibacterium acnes*; других микроорганизмов: *Chlamydia trachomatis, Mycobacterium avium, Mycobacterium leprae, Chlamydia pneumoniae*. Кларитромицин проявляет бактерицидные свойства в отношении *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Helicobacter pylori* (активность выше при нейтральном pH) и *Campylobacter spp.*

Естественно устойчивые виды: аэробные грамотрицательные микроорганизмы – *Escherichia coli, Klebsiella spp., Pseudomonas aeruginosa*.

Связь между фармакокинетикой и фармакодинамикой

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что бактерицидная активность кларитромицина в первую очередь зависит от концентрации. Кларитромицин становится активным и накапливается в высоких концентрациях в фагоцитах. Постантибиотический эффект *in vivo* в 2–3 раза сильнее, чем у эритромицина.

Фармакокинетика

Микробиологически активный метаболит 14-гидроксикларитромицин образуется при метаболизме первого прохождения, о чем свидетельствует более низкая биодоступность метаболита после внутривенного введения. После внутривенного введения уровень кларитромицина в крови значительно превышает МИК-90 для обычных патогенов, а уровень 14-гидроксикларитромицина превышает необходимые концентрации для важных патогенов, например, *H. influenzae*.

Фармакокинетика кларитромицина и 14-гидрокси-метаболита нелинейна; устойчивое состояние достигается к 3 дню внутривенного дозирования. После однократной дозы 500 мг внутривенно в течение 60 минут около 33% кларитромицина и 11% 14-гидроксикларитромицина выводится с мочой через 24 часа.

Однократное внутривенное применение кларитромицина в течение 30 минут приводило к следующим значениям концентрации в плазме:

Доза кларитромицина (мг)	C _{max} (мкг/мл)	t _{max} (ч)	t _{1/2}	AUC (ч·мкг/мл)
75	1,23	0,5	2,1	2,29
125	1,87	0,5	2,3	3,61
250	4,75	0,5	2,6	11,44

Следующие результаты измерения кларитромицина в равновесном состоянии в плазме крови были получены в исследовании 39 здоровых добровольцев после внутривенного применения кларитромицина два раза в день:

Доза кларитромицина (мг)	Продолжительность инфузии (мин)	C _{max} (мкг/мл)	t _{1/2}
125	30	2,1	2,8
250	30	3,2	3,4
500	60	5,5	6,3

Распределение

При концентрации кларитромицина в плазме от 0,45 до 4,5 мкг/мл связывание с белками плазмы составляет 72%. Степень связывания уменьшается с увеличением концентрации в плазме.

Экспериментальные исследования и исследования на людях демонстрируют хорошую проницаемость активного вещества в ткани. За исключением центральной нервной системы (или спинномозговой жидкости), в несколько раз более высокие концентрации достигаются во всех других исследуемых тканях и до 10 раз выше, чем соответствующие концентрации эритромицина.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Концентрации кларитромицина в ткани (мг /кг) в равновесном состоянии после перорального приема 2 раза по 250 мг или 2 раза по 500 мг*:

	1 час	4 часа	12 часов
Легкие*	Нет информации	17,5	3,8
Слизистая оболочка носа	4,2	8,3	2,8
Гланды	1,8	6,7	2,6

Метаболизм / выведение

Кларитромицин интенсивно метаболизируется, в основном посредством N-деметилирования или окисления в положении 14 молекулы. Гидроксилирование в положении C-14 является стереоспецифичным. Основным метаболитом в плазме является 14-гидрокси-(R)-эпимер кларитромицина с пиковыми концентрациями 0,6 мкг/мл после перорального введения 2 раза по 250 мг кларитромицина. Период полувыведения метаболита составляет от 5 до 6 часов. Небольшие количества дескладинозил-кларитромицина наблюдались в плазме только после высокой пероральной дозы 1200 мг кларитромицина.

У здоровых взрослых период полувыведения кларитромицина в плазме после перорального введения 1000 мг в день, разделенных на 2 однократные дозы, составлял 4,5-4,8 часа и, соответственно, 6,9-8,7 часа для 14-гидрокси-кларитромицина.

Нелинейное фармакокинетическое поведение кларитромицина в сочетании с относительным снижением 14-гидроксилирования и N-деметилирования при более высоких дозах указывает на то, что метаболизм кларитромицина насыщается при высоких дозах.

Измерения с радиоактивно мечеными веществами показывают, что выведение активного вещества происходит преимущественно с фекалиями (70 - 80%). 20 - 30% выводится из организма через почки в неизменном виде.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов (от 65 до 81 года) наблюдались более высокие концентрации кларитромицина в плазме после перорального приема кларитромицина по 500 мг два раза в день по сравнению с более молодыми пациентами (от 21 до 29 лет). После 5-й дозы C_{max} у молодых пациентов составляла 2,4 мкг/мл и 3,28 мкг/мл у пожилых. Период полувыведения составлял 4,9 и 7,7 часа соответственно. То же относится и к 14-гидрокси метаболиту. Эти различия могут быть связаны с физиологическим снижением почечной функции у пожилых людей.

Нарушение функции почек

При пероральном введении кларитромицина по 500 мг два раза в день пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина от 10 до 122 мл/мин) параметры C_{max} , C_{min} , $t_{1/2}$ и AUC были выше. Через 5 дней применения у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью C_{max} составлял 8,3 мкг/мл (клиренс креатинина от 10 до 29 мл/мин). Аналогичные изменения были отмечены для кинетики 14-гидрокси метаболитов. Большинство фармакокинетических параметров имеют четкую корреляцию с клиренсом креатинина.

Печеночная недостаточность

Никаких изменений в фармакокинетике кларитромицина и 14-гидрокси-метаболита не наблюдалось у пациентов с алкогольным повреждением печени легкой степени.

Исследования с серьезными нарушениями функции печени не проводились.

Доклинические данные по безопасности

Исследования на животных продемонстрировали, что токсичность кларитромицина зависит от дозы и продолжительности лечения. Мишенью токсического воздействия у всех видов была печень; повреждения в печени были обнаружены у собак и обезьян после 14 дней лечения. Однако токсичные дозы у животных были явно выше терапевтических доз, рекомендованных для людей. Сердечно-сосудистые мальформации наблюдались у крыс, получавших кларитромицин в дозе 150 мг/кг/сут.

Исследования мутагенного потенциала *in vitro* и *in vivo* были отрицательными. Не проводилось никаких исследований фертильности при внутривенном введении кларитромицина.

СОГЛАСОВАНО
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Исследования репродуктивной токсичности продемонстрировали, что кларитромицин в дозах, токсичных для матери, приводил к увеличению частоты выкидышей у кроликов и обезьян. В исследованиях на крысах эмбриотоксичности или тератогенности обнаружено не было. У мышей расщелина неба возникала при дозе в 70 раз больше (1000 мг/кг/день) клинической дозы (частота 3 - 30%).

Показания к применению

Лечение инфекций, вызванных чувствительными к кларитромицину микроорганизмами, при необходимости применения парентеральной терапии у взрослых и детей с 12 лет:

- лечение инфекций нижних дыхательных путей, таких как острый бронхит или обострение хронического бронхита, пневмония;
- лечение инфекций верхних дыхательных путей, таких как синусит или фарингит;
- инфекций кожи и мягких тканей, таких как фолликулит, целлюлит, рожа.

Необходимо принимать во внимание официальные руководства по надлежащему использованию антибактериальных средств.

Способ применения и дозы

Кладро применяют только внутривенно.

Длительность внутривенной терапии может быть ограничена 2-5 днями в зависимости от тяжести инфекции и состояния пациента, с возможным последующим переходом на пероральный прием лекарственного средства.

Рекомендуемая доза кларитромицина для *взрослых и подростков от 12 лет* составляет 1 г в сутки. Суточную дозу делят на 2 введения (по 500 мг 2 раза в сутки).

Каждое введение осуществляется в одну из больших проксимальных вен в течение 60 минут после растворения препарата соответствующим растворителем до концентрации 2 мг/мл.

Кладро не применяют для болюсного или внутримышечного введения!

У больных с нарушением функции почек, имеющих клиренс креатинина менее 30 мл/мин, доза кларитромицина должна быть снижена до половины обычной рекомендуемой дозы. Применение препарата не должно быть более 14 дней.

Не рекомендуется внутривенное применение лекарственного средства у *детей младше 12 лет*.

Пациенты пожилого возраста: коррекция дозы не требуется.

Совместное применение с ритонавиром и атазанавиром (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

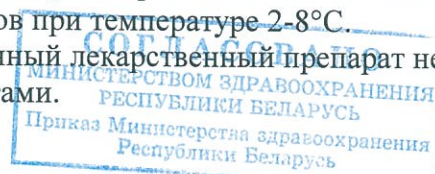
Правила приготовления раствора:

Раствор готовят непосредственно перед введением лекарственного средства. Для приготовления раствора Кладро с концентрацией 2 мг/мл выполняют следующие действия: во флакон с лекарственным средством добавляют 10 мл стерильной воды для инъекций и тщательно встряхивают до полного растворения. *Применять только стерильную воду для инъекций, поскольку другие растворители могут привести к образованию осадка.* Восстановленный раствор - слегка мутный бесцветный раствор. Не использовать растворители, содержащие консерванты или неорганические соли. Полученный раствор подлежит дальнейшему разведению как минимум в 250 мл одного из следующих растворителей: 5% раствор декстрозы в растворе Лактата Рингера, 5% раствор декстрозы, Лактат Рингера, 5% раствор декстрозы в 0,3% растворе натрия хлорида, Нормозол-М в 5% растворе декстрозы, Нормозол-Р в 5% растворе декстрозы, 5% раствор декстрозы в 0,45% растворе натрия хлорида, 0,9% раствора натрия хлорида. Приготовленный раствор стабилен в течение 24 часов при температуре не выше 25°C и в течение 48 часов при температуре 2-8°C.

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

Побочное действие

Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с терапией кларитромицином, для взрослых и детей являются боли в животе, диарея, тошнота, рвота и искажение вкуса. Эти



побочные реакции обычно имеют умеренную интенсивность и соответствуют известному профилю безопасности макролидных антибиотиков.

Не было выявлено значительных различий в частоте этих желудочно-кишечных побочных реакций во время клинических испытаний между популяцией пациентов с или без ранее существовавших микобактериальных инфекций.

Побочные реакции классифицированы по частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), и частота неизвестна (частоту установить согласно имеющимся данным невозможно).

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто: целлюлит, кандидоз, вагинальная инфекция; частота неизвестна: псевдомембранозный колит, рожа.

Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто: лейкопения; частота неизвестна: агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: нечасто: анафилактикоидная реакция, гиперчувствительность; частота неизвестна: анафилактическая реакция, ангионевротический отек.

Со стороны обмена веществ и питания: нечасто: анорексия, снижение аппетита.

Нарушения психики: часто: бессонница; нечасто: беспокойство; частота неизвестна: психотические расстройства, спутанность сознания, депрессия, дезориентация, галлюцинации, кошмарные сновидения, мания, деперсонализация.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто: вестибулярное головокружение, нарушение слуха, звон в ушах; частота неизвестна: глухота.

Со стороны нервной системы: часто: дисгевзия, головная боль, извращение вкуса; нечасто: потеря сознания, дискинезия, головокружение, сонливость, тремор; частота неизвестна: судороги, агевзия, паросмия, anosmia, парестезия.

Со стороны сердца: нечасто: остановка сердца, мерцательная аритмия, удлинение интервала QT, экстрасистолия, сердцебиение; частота неизвестна: желудочковая тахикардия типа «пируэт», желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков.

Со стороны сосудов: часто: вазодилатация; частота неизвестна: кровотечение.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки, средостения: нечасто: астма, носовое кровотечение, эмболия сосудов легких.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто: диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в области живота; нечасто: эзофагит, гастрит, стоматит, глоссит, запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм; частота неизвестна: острый панкреатит, изменение цвета языка, изменение цвета зубов.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто: отклонение от нормы функциональных тестов печени; нечасто: повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы; частота неизвестна: печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярная желтуха.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто: сыпь, гипергидроз; нечасто: буллезный дерматит, зуд, крапивница; частота неизвестна: острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП), синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями, акне.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: нечасто: скелетно-мышечная ригидность; частота неизвестна: миопатия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто: повышение уровня креатинина крови, повышение уровня мочевины крови; частота неизвестна: почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто: флебит в месте инъекции; часто: боль в месте инъекции, воспаление в месте инъекции; нечасто: астения.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: нечасто: изменение соотношения альбумин/глобулин; частота неизвестна: увеличение значения МНО, увеличение протромбинового времени, изменение цвета мочи.

Дети

Уполномоченное
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Предполагается, что частота, тип и степень выраженности побочных реакций у детей будут такими же, как и у взрослых.

Пациенты с ослабленной иммунной системой

У больных СПИДом и других пациентов с нарушением иммунной системы, применявших высокие дозы кларитромицина длительно для лечения микобактериальных инфекций, не всегда можно отличить побочные реакции, связанные с применением лекарственного средства, и симптомы ВИЧ-инфекции или сопутствующих заболеваний. У взрослых больных, которые получали кларитромицин в суточной дозе 1000 мг, наиболее частыми побочными эффектами были тошнота, рвота, искажение вкуса, боль в животе, диарея, сыпь, вздутие живота, головная боль, запор, нарушение слуха, повышение уровней АЛТ и АСТ. Нечасто возникали диспноэ, бессонница и сухость во рту. У пациентов с ослабленным иммунитетом проводили оценку лабораторных показателей, анализируя их значительные отклонения от нормативных значений (т.е. резкое повышение или снижение). На основании данного критерия у 2-3% пациентов, получавших кларитромицин в дозе 1000 мг ежедневно, было зарегистрировано значительное повышение уровней АСТ и АЛТ, а также снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов. У нескольких пациентов наблюдалось повышение содержания мочевины в крови.

Сообщение, о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», <http://www.rceth.by>).

Информация для пациента

Если у вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в инструкции по медицинскому применению. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов. Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к макролидным антибиотикам или к вспомогательным веществам, входящим в состав лекарственного средства.

Одновременное применение кларитромицина со следующими лекарственными средствами: астемизол, мизоластин, терфенадин, цизаприд, пимозид, ивабрадин, бепридил, дронедазон, домперидон, сертиндол (поскольку это может привести к удлинению интервала QT и развитию сердечной аритмии, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и желудочковую тахикардию типа «пируэт»).

Одновременное применение кларитромицина с алкалоидами спорыньи, например, эрготамином, дигидроэрготамином, метилэргометрином, метилсергидом (поскольку это может привести к эрготоксичности).

Одновременное применение кларитромицина с мидазоламом для перорального применения.

Применение кларитромицина у пациентов с удлинением интервала QT (врожденное или приобретенное задокументированное) или желудочковой сердечной аритмией в анамнезе, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт».

Применение кларитромицина у пациентов с гипокалиемией (риск удлинения интервала QT).

Применение кларитромицина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, протекающей одновременно с почечной недостаточностью.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Одновременное применение кларитромицина с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4 (ловастатин или симвастатин), из-за риска развития миопатии, включая рабдомиолиз.

Одновременное применение кларитромицина (как и других сильных ингибиторов CYP3A4) с колхицином, тикагрелором и ранолазином.

Одновременное применение кветиапина и кларитромицина из-за риска значительного увеличения концентрации кветиапина и, как следствие, передозировки.

Меры предосторожности

Длительное применение Кладро, как и в случае с другими антибиотиками, может вызвать избыточный рост нечувствительных бактерий и грибов. При возникновении суперинфекции следует начать соответствующую терапию.

С осторожностью следует применять лекарственное средство у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и нарушением функции почек.

Кларитромицин преимущественно выводится печенью. Следует соблюдать осторожность при применении лекарственного средства у пациентов с нарушением функции печени. При применении кларитромицина сообщалось о нарушении функции печени, включая повышенный уровень печеночных ферментов, и о гепатоцеллюлярном и/или холестатическом гепатите с желтухой или без нее. Нарушение функции печени может быть тяжелой степени и обычно является обратимым. В некоторых случаях сообщалось о печеночной недостаточности с летальным исходом, которая, в основном, была ассоциирована с серьезными основными заболеваниями и/или сопутствующим медикаментозным лечением. Необходимо немедленно прекратить применение кларитромицина при возникновении таких проявлений и симптомов гепатита, как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд или болезненность в области живота.

При использовании почти всех антибактериальных средств, в том числе макролидов, существует возможность развития псевдомембранозного колита, при этом его тяжесть может колебаться от незначительного до опасного для жизни. Также существует риск возникновения диареи, связанной с *Clostridium difficile* (ДСКД), а ее тяжесть может колебаться от незначительной диареи до летального колита. Лечение антибактериальными средствами изменяет нормальную флору толстой кишки, что может вести к чрезмерному росту *C. difficile*. ДСКД должна предполагаться у всех больных с диареей после использования антибиотиков. Нужен тщательный сбор анамнеза, так как появление ДСКД возможно и более чем через два месяца после приема антибактериальных средств.

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

Одновременное применение кларитромицина с колхицином противопоказано.

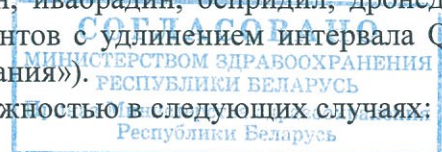
С осторожностью следует применять одновременно кларитромицин и триазолбензодиазепины, например триазолам, внутривенный мидазолам, оромукозальный мидазолам.

Кларитромицин следует с осторожностью применять одновременно с другими ототоксическими лекарственными средствами, в частности аминогликозидами. Во время и после лечения рекомендуется мониторинг слуха и вестибулярной функции.

Сердечно-сосудистые нежелательные реакции

У пациентов, получавших макролиды, включая кларитромицин наблюдалось удлинение интервала QT, отражающее влияние на реполяризацию сердца, приводящее к риску развития аритмии сердца и torsades de pointes (см. раздел «Побочное действие»). Из-за повышенного риска пролонгации QT и желудочковых аритмий (включая torsades de pointes), применение кларитромицина противопоказано: пациентам, принимающим астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид, терфенадин, мизоластин, ~~ивабрадин, бепридил, дронедазон, сертиндол~~; у пациентов с гипокалиемией и пациентов с удлинением интервала QT или желудочковой аритмией (см. раздел «Противопоказания»).

Кроме того, кларитромицин следует применять с осторожностью в следующих случаях:



- пациенты с ишемической болезнью сердца, тяжелой сердечной недостаточностью, нарушениями проводимости или клинически значимой брадикардией;
- пациенты с гипوماгнемией;
- пациенты, которые одновременно принимают другие лекарственные средства, связанные с удлинением QT, кроме тех, которые противопоказаны.

Эпидемиологические исследования по оценке риска сердечно-сосудистых неблагоприятных исходов показали переменные результаты. В некоторых наблюдательных исследованиях выявлен риск развития аритмии, инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности, связанный с применением макролидов, включая кларитромицин. При назначении кларитромицина необходимо принимать во внимание полученную информацию и учитывать преимущества лечения.

Принимая во внимание возрастающую резистентность *Streptococcus pneumoniae* к макролидам, необходимо проводить тест на чувствительность при назначении Кларитромицина для лечения негоспитальной пневмонии. В случае госпитальной пневмонии кларитромицин нужно применять в комбинации с другими соответствующими антибиотиками. Инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести чаще всего вызваны микроорганизмами *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*. В случаях, когда невозможно применить бета-лактамы антибиотики, в качестве лекарственных средств первого выбора могут применяться другие антибиотики, например клиндамицин. В настоящее время макролиды играют роль только в лечении некоторых инфекций кожи и мягких тканей, например: инфекций, вызванных *Corynebacterium minutissimum*, *Acne vulgaris*; розового воспаления; и в ситуациях, когда нельзя применять лечение пенициллинами.

При развитии тяжелых острых реакций гиперчувствительности, таких как анафилаксия, тяжелые кожные реакции (например, острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП)), синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром терапию Кларитромицином следует немедленно прекратить и сразу же начать соответствующее лечение.

Кларитромицин необходимо применять с осторожностью при одновременном назначении с индукторами фермента цитохрома CYP3A4.

Следует обратить внимание на возможность перекрестной резистентности между кларитромицином и другими макролидами, а также линкомицином и клиндамицином.

Одновременное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано. Следует с осторожностью назначать кларитромицин одновременно с другими статинами, поскольку сообщалось о развитии рабдомиолиза при одновременном применении. Необходимо контролировать наличие признаков и симптомов миопатии. В ситуациях, когда одновременного применения кларитромицина со статинами избежать невозможно, рекомендуется назначать наименьшую зарегистрированную дозу статина. Возможно применение статина, не метаболизирующегося CYP3A (например, флувастатина).

Совместное применение кларитромицина и пероральных гипогликемических средств (таких как производные сульфонилмочевины) и/или инсулина может привести к выраженной гипогликемии. Рекомендуется тщательный контроль уровня глюкозы в крови.

При совместном применении кларитромицина с варфарином существует риск возникновения серьезного кровотечения, значительного повышения показателя МНО (международное нормализованное отношение) и протромбинового времени. У пациентов, получающих одновременно кларитромицин и пероральные антикоагулянты, необходимо часто контролировать МНО и протромбиновое время.

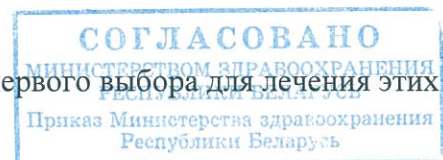
Синусит/острый средний отит

Кларитромицин внутривенно не является препаратом первого выбора для лечения этих заболеваний.

Фарингит/тонзиллит

Кларитромицин внутривенно не является препаратом первого выбора для лечения инфекции, вызванной *Streptococcus pyogenes*. По этому показанию, как и для профилактики острой ревматической лихорадки препаратом первого выбора является пенициллин.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами на данный момент не изучено. Следует принимать во внимание возможность воз-



никновения побочных реакций со стороны нервной системы, таких как судороги, головокружение, вертиго, галлюцинации, спутанность сознания, дезориентация и др., что может повлиять на скорость психомоторных реакций.

Применение при беременности и кормлении грудью

Клиническая безопасность кларитромицина *при беременности* не установлена. Кладро не следует назначать беременным женщинам, особенно в первые три месяца беременности, за исключением случаев, когда потенциальная польза от его применения оправдывает возможный риск для плода. В каждом случае лекарственное средство необходимо применять под прямым наблюдением врача.

На основании результатов, полученных в исследованиях на мышах, крысах, кроликах и обезьянах, нельзя исключать возможность неблагоприятного воздействия на развитие эмбриона и плода.

Безопасность применения кларитромицина *в период лактации* не была установлена. Кларитромицин может выделяться в грудное молоко. При необходимости применения Кларитромицина в период кормления грудью следует рассмотреть вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Вспомогательные вещества

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на единицу дозы, то есть, по существу, «без натрия».

Передозировка

Данные о передозировке кларитромицина при внутривенном введении отсутствуют. *Симптомы:* прием большой дозы кларитромицина внутрь может вызвать симптомы нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта.

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

Лечение: гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывают существенного влияния на концентрацию кларитромицина в сыворотке, что характерно и для других лекарственных средств группы макролидов. В случае передозировки лечение Кладро необходимо отменить и назначить симптоматическую терапию.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лекарственные средства, совместное применение с которыми противопоказано

Астемизол, мизоластин, терфенадин, цизаприд, пимозид, ивабрадин, бепридил, дронедазон, домперидон, сертиндол. Повышение уровней цизаприда, пимозида, мизоластина, терфенадина, дронедазона, бепридила, ивабрадина, сертиндола в сыворотке крови наблюдалось при их совместном применении с кларитромицином, что может привести к удлинению интервала QT и появлению аритмий, в том числе желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и тахикардии типа пируэт. Подобные эффекты отмечались и при совместном применении астемизола и других макролидов.

Алкалоиды спорыньи. Одновременное применение кларитромицина и производных алкалоидов спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин, метилэргометрин, метисергид) ассоциировалось с признаками острого эрготизма, что характеризовалось вазоспазмом и ишемией конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему. Одновременное применение кларитромицина и алкалоидов спорыньи противопоказано.

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы. Одновременное применение кларитромицина с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статины) (ловастатином или симвастатином) противопоказано, поскольку эти статины в значительной мере метаболизируются CYP3A4 и одновременное применение с кларитромицином повышает их концентрацию в плазме крови, что, в свою очередь, повышает риск возникновения миопатии, включая рабдомиолиз. Если лечения кларитромицином избежать невозможно, терапию ловастатином или симвастатином необходимо прекратить на время курса лечения.

Следует с осторожностью назначать кларитромицин одновременно со статинами. В ситуациях, когда одновременного применения кларитромицина со статинами избежать невоз-

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Республика Беларусь

можно, рекомендуется назначать наименьшую зарегистрированную дозу статина. Возможно применение статина, метаболизм которого не зависит от СУР3А (например, флувастатина). Необходимо контролировать наличие признаков и симптомов миопатии.

Тикагрелор. Совместное применение кларитромицина увеличивает концентрацию тикагрелора за счет снижения его метаболизма в печени и уменьшения концентрации активного метаболита.

Мидазолам для перорального применения. При одновременном применении мидазолама и кларитромицина в таблетках (500 мг два раза в сутки) АУС мидазолама увеличился в 7 раз после перорального приема мидазолама. Одновременное назначение мидазолама для перорального применения и кларитромицина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Кветиапин. Значительное увеличение концентрации кветиапина с риском передозировки.

Колхицин. Колхицин является субстратом как изофермента СУР3А, так и белка-переносчика Р-гликопротеина (Рgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды являются ингибиторами изофермента СУР3А и Рgp. При совместном применении кларитромицина и колхицина ингибирование Рgp и/или изофермента СУР3А может привести к увеличению экспозиции колхицина. Одновременное применение кларитромицина и колхицина противопоказано.

Влияние других лекарственных средств на кларитромицин

Индукторы СУР3А. Лекарственные средства, являющиеся индукторами СУР3А (например: рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтическим уровням кларитромицина и снижению его эффективности. Кроме того, может потребоваться мониторинг плазменных уровней индуктора СУР3А, которые могут быть повышены из-за ингибирования СУР3А кларитромицином. Одновременное применение рифабутина и кларитромицина приводило к повышению уровней рифабутина и снижению уровней кларитромицина в сыворотке крови с одновременным повышением риска появления увеита.

Эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин. Мощные индукторы ферментов цитохрома Р450, такие как эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин, могут ускорять метаболизм кларитромицина, уменьшая его концентрацию в плазме крови, но увеличивая концентрацию 14-(R)-гидрокси-кларитромицина - микробиологически активного метаболита. Так как микробиологическая активность кларитромицина и 14-(R)-гидрокси-кларитромицина варьирует относительно различных бактерий, ожидаемый терапевтический эффект может быть снижен из-за совместного применения кларитромицина и индукторов ферментов.

Этравирин. Действие кларитромицина может ослабляться этравиринном, однако концентрации активного метаболита 14-(R)-гидрокси-кларитромицина повышаются. Поскольку 14-(R)-гидроксиметаболит имеет пониженную активность против *Mycobacterium avium complex* (МАС), общая активность против этого патогена может быть изменена. Поэтому для лечения МАС-инфекций следует рассмотреть применение альтернативных кларитромицину лекарственных средств.

Флуконазол. Совместный прием флуконазола 200 мг ежедневно и кларитромицина 500 мг дважды в день 21 здоровым добровольцем привел к повышению средней минимальной равновесной концентрации кларитромицина (C_{min}) и площади под кривой (АУС) на 33% и 18% соответственно. Равновесные концентрации активного метаболита 14-(R)-гидрокси-кларитромицина значительно не изменялись при совместном применении с флуконазолом. Изменение дозы кларитромицина не требуется.

Ритонавир. Фармакокинетическое исследование показало, что совместный прием ритонавира в дозе 200 мг каждые восемь часов и кларитромицина 500 мг каждые 12 часов вел к заметному ингибированию метаболизма кларитромицина. При совместном приеме ритонавира значение C_{max} кларитромицина повышалось на 31%, C_{min} - на 182% и АУС - на 77%. Отмечалось полное угнетение образования 14-(R)-гидрокси-кларитромицина. Из-за широкого терапевтического диапазона уменьшение дозы кларитромицина у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. Однако у пациентов с почечной недостаточностью

стью необходима коррекция дозы: при клиренсе креатинина 30-60 мл/мин дозу кларитромицина необходимо снизить на 50%, при клиренсе креатинина <30 мл/мин - на 75%. 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 другие лекарственные средства

Взаимодействия, обусловленные СУР3А. Совместное применение кларитромицина, известного ингибитора фермента СУР3А, и лекарственного средства, в основном метаболизирующегося СУР3А, 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 СУР3А, особенно если СУР3А-субстрат имеет узкий терапевтический диапазон (например, карбамазепин) и/или в значительной степени метаболизируется этим ферментом.

Может потребоваться изменение дозы и, по возможности, тщательный мониторинг сывороточных концентраций лекарственного средства, метаболизирующегося СУР3А, у пациентов, которые одновременно применяют кларитромицин.

Известно (или предполагается), что следующие лекарственные средства или группы лекарственных средств метаболизируются одним и тем же СУР3А изоферментом: алпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды рожков спорыньи, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, пероральные антикоагулянты (например, варфарин), атипичные антипсихотические средства (например, кветиапин), пимозид, хинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин, такролимус, сиропи-мус, 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 Р450.

Антиаритмические средства. Сообщалось 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 кларитромицином следует следить за концентрациями этих лекарственных средств в сыворотке крови.

В исследованиях указывалось на развитие гипогликемии при одновременном применении кларитромицина и дизопирамида. Таким образом, требуется тщательный контроль уровня глюкозы в крови при совместном применении кларитромицина и дизопирамида.

Пероральные гипогликемические средства/инсулин. При одновременном применении с некоторыми гипогликемическими средствами, такими как натеглинид и репаглинид, кларитромицин может ингибировать СУР3А, что может вызвать гипогликемию. Рекомендован тщательный мониторинг уровня глюкозы.

Омепразол. В исследовании с участием здоровых пациентов кларитромицин (500 мг каждые 8 часов) принимали с омепразолом (40 мг ежедневно). При совместном приеме кларитромицина и омепразола повышались равновесные плазменные концентрации омепразола (C_{max} , AUC_{0-24} и $T_{1/2}$ увеличивались на 30%, 89% и 34% соответственно). Среднее значение pH желудка составляло 5,2 при приеме одного омепразола и 5,7 при приеме омепразола совместно с кларитромицином.

Ранитидина висмута цитрат. Совместное применение кларитромицина и ранитидина висмута цитрата приводило к повышению плазменной концентрации ранитидина (на 57%), висмута (на 48%) и 14-(R)-гидрокси кларитромицина (на 31%), эти эффекты не были клинически значимыми.

Силденафил, тадалафил, варденафил. Ингибиторы фосфодиэстеразы метаболизируются (по крайней мере, частично) с участием СУР3А, а СУР3А может ингибироваться совместно принимаемым кларитромицином. Одновременный прием кларитромицина и силденафила, тадалафила или варденафила может приводить к увеличению экспозиции ингибитора фосфодиэстеразы. При применении этих лекарственных средств совместно с кларитро-

мицином следует рассматривать вопрос о снижении дозы силденафила, тадалафила или варденафила.

Теофиллин, карбамазепин. Результаты клинических исследований показали, что существует незначительное, но статистически значимое увеличение концентрации теофиллина или карбамазепина в плазме крови при их одновременном применении с кларитромицином. Следует тщательно контролировать концентрации в плазме. Может понадобиться корректировка дозы.

Триазолбензодиазепины. При применении мидазолама совместно с таблетками кларитромицина (500 мг дважды в день) AUC мидазолама увеличивалась в 2,7 раза при внутривенном введении мидазолама. При внутривенном применении мидазолама с кларитромицином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента для своевременной коррекции дозы. Применение оромукозального мидазолама, который может обойти предсистемную элиминацию лекарственного средства, скорее всего, приведет к взаимодействию аналогичному тому, которое наблюдается после внутривенного введения мидазолама, а не перорального. Следует соблюдать те же меры предосторожности при применении других бензодиазепинов, которые метаболизируются CYP3A, включая триазолам и алпразолам. Для бензодиазепинов, элиминация которых не зависит от CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), развитие клинически значимого взаимодействия с кларитромицином маловероятно.

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

Лекарственные средства, совместное применение с которыми не рекомендуется

Производные алкалоидов спорыньи с допаминэргическим действием (бромокриптин, каберголин, лизурид, перголид). Производные алкалоидов спорыньи с допаминэргическим действием (бромокриптин, каберголин, лизурид, перголид). При одновременном приеме с кларитромицином возможно повышение плазменных концентраций допамина с риском передозировки.

Альфузозин, дизопирамид. Существует риск повышения концентрации альфузозина в плазме и проявления его побочных эффектов. Также высок риск развития побочных эффектов дизопирамида: тяжелая гипогликемия, удлинение интервала QT, серьезная желудочковая аритмия, включая пируэтную желудочковую тахикардию.

Имеется повышенный риск развития желудочковой аритмии у пациентов с врожденным синдромом удлинения интервала QT.

Фезотеродин. При применении фезотеродина возможно увеличение концентрации в плазме при угнетении метаболизма с риском передозировки.

Галофантрин. Существует повышенный риск развития желудочковой аритмии, включая пируэтную желудочковую тахикардию, при одновременном применении галофантрин с кларитромицином. При необходимости применения данной комбинации необходимо ЭКГ-мониторирование состояния пациента.

Иммуносупрессоры. При одновременном применении иммуносупрессантов (циклоsporин, эверолимус, сиролимус, такролимус) с кларитромицином происходит резкое увеличение их концентрации в крови. Необходим строгий мониторинг концентрации в крови и мониторинг функции почек. Может понадобиться корректировка дозирования.

Иринотекан. Возрастает риск развития побочных эффектов иринотекана из-за повышения концентрации активного метаболита в крови.

Люмефантрин. Существует повышенный риск развития желудочковой аритмии, включая пируэтную желудочковую тахикардию, при совместном применении кларитромицина и люмефантрин. При необходимости применения данной комбинации необходимо ЭКГ-мониторирование состояния пациента.

Ривароксабан. Повышение концентрации ривароксабана в плазме связано с повышенным риском кровотечения.



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

Летрственные средства, совместно применение с которыми требует осторожности Дарифенацин. При совместном применении с кларитромицином возможно повышение концентрации дарифенацина в плазме, что может приводить к развитию побочных реакций. Рекомендуется клиническое наблюдение. Может понадобиться корректировка дозы дарифенацина.

Дабигатран. Существует вероятность увеличения концентрации дабигатарана в плазме с повышенным риском кровотечения. Следует тщательно контролировать концентрации в плазме. Может понадобиться корректировка дозы.

Солифенацин. Возможно повышение концентрации солифенацина в плазме с риском передозировки. Следует тщательно контролировать концентрации в плазме. Может понадобиться корректировка дозы.

Ингибиторы тирозинкиназы. Существует вероятность увеличения риска побочных эффектов ингибиторов тирозинкиназы, метаболизируемых CYP3A. Требуется клиническое наблюдение при одновременном применении с кларитромицином.

Дексаметазон. Возможно повышение концентрации дексаметазона в плазме с риском развития синдрома Кушинга.

Венлафаксин. Возможно повышение концентрации венлафаксина с риском передозировки.

Снотворные лекарственные средства. При одновременном применении с кларитромицином возможно незначительное усиление седативного эффекта золпидема или незначительное усиление седативного эффекта зопиклона.

Другие лекарственные взаимодействия

Аминогликозиды. Рекомендуется осторожность при совместном применении кларитромицина с другими ототоксическими лекарственными средствами, особенно аминогликозидами.

Дигоксин считается субстратом Р-гликопротеина (Pgp). Известно, что кларитромицин способен угнетать Pgp. При одновременном применении угнетение Pgp может привести к повышению экспозиции дигоксина. Сообщалось о повышении концентрации дигоксина в сыворотке крови пациентов, получающих кларитромицин совместно с дигоксином. У некоторых пациентов развились признаки дигиталисной интоксикации, в том числе потенциально фатальные аритмии. Следует тщательно контролировать концентрации дигоксина в сыворотке крови пациентов при его применении с кларитромицином.

Зидовудин. Одновременное применение таблеток кларитромицина и зидовудина у ВИЧ-инфицированных пациентов может вызвать снижение равновесных концентраций зидовудина в сыворотке крови. Кларитромицин способен препятствовать абсорбции перорального зидовудина при одновременном приеме, но этого в существенной степени можно избежать путем соблюдения 4-часового интервала между приемами кларитромицина и зидовудина. О таком взаимодействии при применении суспензии кларитромицина и зидовудина или дидеоксиинозина у детей не сообщалось. Так как кларитромицин при приеме внутрь у взрослых влиял на абсорбцию зидовудина после перорального применения, такого взаимодействия не следует ожидать при внутривенном применении кларитромицина.

Фенитоин и вальпроат. Были спонтанные или опубликованные сообщения о взаимодействии ингибиторов CYP3A, включая кларитромицин, с лекарственными средствами, которые не считаются метаболизируемыми CYP3A (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.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Двунправленные взаимодействия

Атазанавир. Применение кларитромицина (500 мг дважды в день) с атазанавиром (400 мг один раз в день), являющихся субстратами и ингибиторами СYP3A, приводило к увеличению экспозиции кларитромицина в 2 раза и уменьшению экспозиции 14-(R)-гидрокси-кларитромицина на 70% с увеличением AUC атазанавира на 28%. Поскольку кларитромицин имеет большой терапевтический диапазон, нет необходимости в понижении дозы для пациентов с нормальной функцией почек. Дозу кларитромицина необходимо уменьшить на 50% для пациентов с клиренсом креатинина 30-60 мл/мин и на 75% для пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин. Дозы кларитромицина выше, чем 1000 мг в день не следует применять вместе с ингибиторами протеазы.

Блокаторы кальциевых каналов. Из-за риска развития артериальной гипотензии следует с осторожностью применять кларитромицин 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, брадиаритмии и лактоацидоз.

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

Саквинавир. Применение кларитромицина (500 мг дважды в день) с саквинавиром (мягкие желатиновые капсулы, 1200 мг трижды в день), которые являются субстратами и ингибиторами СYP3A, у 12 здоровых добровольцев приводило к увеличению AUC равновесного состояния на 177% и C_{max} на 187% в сравнении с применением только саквинавира. При этом AUC и C_{max} кларитромицина увеличивались приблизительно на 40% в сравнении с применением только кларитромицина. Нет необходимости корректирования доз, если оба лекарственных средства применяют одновременно на протяжении ограниченного промежутка времени и в вышеупомянутых дозах/лекарственных формах. Результаты исследования лекарственного взаимодействия с применением мягких желатиновых капсул могут не соответствовать эффектам, наблюдающимся при применении саквинавира в форме твердых желатиновых капсул. Результаты исследования лекарственного взаимодействия с применением только саквинавира могут не соответствовать эффектам, наблюдающимся при терапии саквинавиром/ритонавиром. Когда саквинавир применяется вместе с ритонавиром, необходимо учитывать возможные эффекты ритонавира на кларитромицин. Пациенты, принимающие оральные контрацептивы, должны быть предупреждены о том, что при диарее, рвоте или прорывном кровотечении существует вероятность неэффективности контрацепции.

Условия хранения и срок годности

Хранить при температуре не выше 25°C. Приготовленный раствор стабилен в течение 24 часов при температуре не выше 25°C и в течение 48 часов при температуре 2-8°C. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности 3 года. Срок годности комплекта устанавливается по наименьшему сроку годности, входящих в состав комплекта компонентов.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

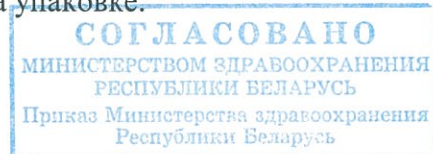
Условия отпуска

По рецепту врача.

Упаковка

Лиофилизированный порошок во флаконе из прозрачного стекла класса I, укупорежном пробкой из бромбутилкаучука и обкатанном колпачком «флип-офф».

Растворитель (вода для инъекций) 10 мл в ампуле из прозрачного стекла класса I. На горловину ампулы нанесена белая точка излома.



1 флакон с лекарственным средством и 1 ампулу с растворителем вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную с разделителем.

10 флаконов с лекарственным средством вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную с разделителем.

Информация о производителе

Иностранное производственно-торговое унитарное предприятие «Реб-Фарма», 223216, Республика Беларусь, Минская обл., Червенский р-н, г.п. Смиловичи, ул. Садовая, 1, тел./факс: (+375) 17 240 26 35, e-mail: rebpharma@rebpharma.by, <http://www.rebpharma.by>.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь