



Министерство здравоохранения  
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ  
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074  
Телефон: (495) 698 45 38; 698 15 74

Субъекты обращения  
лекарственных средств

16.08.2013 № Одч-937/13

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

О новых данных по безопасности  
лекарственного препарата  
Инфлювак

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, сообщает следующее.

Росздравнадзор доводит до сведения специалистов здравоохранения письмо ООО «Эбботт Лабораториз» относительно новых данных по безопасности и изменении инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Кладид (Кларитромицин), порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, 125 мг/5 мл, производства Эбботт С.р.Л., Италия (регистрационное удостоверение П N012722/01 от 20.03.2008).

Приложение: на 13 л. в 1 экз.

Врио руководителя

Д.В. Пархоменко



ООО «Эбботт Лэбораториз»  
Российская Федерация 125171,  
г. Москва, Ленинградское  
шоссе 16, строение 1  
Бизнес центр «Метрополис»

Тел.: +7 (495) 258 42 80  
Факс: +7 (495) 258 42 81

## Специалистам здравоохранения

Дата: 01 августа 2013 г.

**Re: Изменения информации по безопасности препарата Клацид® (Кларитромицин), порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 125 мг/5 мл.**

### Уважаемые специалисты здравоохранения!

Компания ООО «Эбботт Лэбораториз» свидетельствует вам свое почтение и информирует о новых данных по безопасности препарата Клацид® (Кларитромицин), порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 125 мг/5 мл, производства Эбботт С.р.Л., Италия на основании изменений, утвержденных министерством здравоохранения Российской Федерации (решение о внесении изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный препарат для медицинского применения №20-3-423789/ИД/ИЗМ от 24.05.2013).

Изменения затрагивают следующие разделы инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения (новые данные выделены *полужирным курсивным шрифтом*):

## ТЕКСТ ИЗМЕНЕНИЙ

### Фармакологические свойства

#### Фармакодинамика

*Минимальные подавляющие концентрации (МПК) кларитромицина для большинства возбудителей меньше, чем МПК эритромицина в среднем на одно  $\log_2$  разведение.*

*Оказывает бактерицидное действие в отношении *Helicobacter pylori*; данная активность кларитромицина выше при нейтральном pH, чем при кислом. Кроме того, данные *in vitro* и *in vivo* указывают на то, что кларитромицин действует на клинически значимые виды микобактерий.*

*Бета-лактамазы не влияют на активность кларитромицина.*

*Большинство штаммов стафилококков, резистентных к метициллину и оксациллину, обладают устойчивостью и к кларитромицину.*

#### *Helicobacter pylori*

*Чувствительность *H. pylori* к кларитромицину изучалась на изолятах *H. pylori*, выделенных от 104 пациентов, до начала терапии препаратом. У 4 пациентов были выделены резистентные к кларитромицину штаммы *H. pylori*, у 2-х – штаммы с умеренной резистентностью, у остальных 98 пациентов изоляты *H. pylori* были чувствительны к кларитромицину.*

### Фармакокинетика

*Максимальная концентрация ( $C_{max}$ ), площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) и период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) кларитромицина при приеме детской суспензии (после еды) составляли 0,95 мкг/мл, 6,5 мкг.ч/мл и 3,7 часов соответственно, а при приеме таблетки 250 мг (натошак) – 1,1 мкг/мл, 6,3 мкг.ч/мл и 3,3 часа соответственно.*



При приеме суспензии кларитромицина в дозе 250 мг каждые 12 часов у взрослых равновесные концентрации в крови достигались к приему пятой дозы. При этом параметры фармакокинетики были следующими:  $C_{max}$  1,98 мкг/мл, AUC 11,5 мкг.ч/мл, *время достижения максимальной концентрации* ( $T_{max}$ ) 2,8 часа и  $T_{1/2}$  3,2 часа для кларитромицина и соответственно 0,67, 5,33, 2,9 и 4,9 для 14-ОН-кларитромицина.

У здоровых людей сывороточные концентрации достигали максимума в течение 2 часов после приема внутрь *натощак. При приеме препарата в форме таблеток в дозе 250 мг каждые 12 часов пиковые равновесные концентрации кларитромицина в сыворотке крови достигались в течение 2-3 дней и составляли приблизительно 1 мкг/мл. Соответствующие пиковые концентрации для дозы 500 мг каждые 12 часов составляли от 2 мг/мл до 3 мг/мл.*

*Период полувыведения кларитромицина составлял 3-4 часа при приеме таблеток 250 мг каждые 12 часов, но возрастал до 5-7 часов после приема 500 мг каждые 12 часов.*

#### **Показания к применению**

***Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к кларитромицину микроорганизмами:***

- инфекции нижних дыхательных путей (такие как бронхит, пневмония);
- инфекции верхних дыхательных путей (такие как фарингит, синусит);
- инфекции кожи и мягких тканей (такие как фолликулит, *воспаление подкожной клетчатки, рожа*);
- диссеминированные или локализованные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium intracellulare*;
- локализованные инфекции, вызванные *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* и *Mycobacterium kansasii*;
- *острый средний отит.*

#### **Противопоказания**

- Одновременный прием кларитромицина с *алкалоидами спорыньи, например, эрготамин, дигидроэрготамин* (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- *Одновременный прием кларитромицина с мидазоламом для перорального применения* (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Пациенты с наличием в анамнезе удлинения интервала QT, желудочковой аритмии или желудочковой тахикардии типа «пируэт».
- Пациенты с гипокалиемией (риск удлинения интервала QT).
- Одновременный прием кларитромицина с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4 (ловастатин, симвастатин), в связи с повышением риска миопатии, включая рабдомиолиз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременный прием кларитромицина с колхицином у пациентов с нарушенной функцией почек и печени.
- Пациенты с холестатической желтухой/гепатитом в анамнезе, развившихся при применении кларитромицина (см. раздел «Особые указания»).



- *Период грудного вскармливания.*
- *Пациенты с врожденной непереносимостью фруктозы, недостаточностью сахаразы-изомальтазы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.*

#### **С осторожностью**

- *Почечная недостаточность средней и тяжелой степени.*
- *Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени.*
- *Миастения gravis (возможно усиление симптомов).*
- *Одновременный прием кларитромицина с бензодиазепинами, такими как: алпразолам, триазолам, мидазолам для внутривенного применения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).*
- *Одновременный прием с препаратами, которые метаболизируются CYP3A: карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды спорыньи, метилпреднизолон, омепразол, непрямые антикоагулянты (например, варфарин), хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус и винбластин (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).*
- *Одновременный прием с препаратами, индуцирующими изофермент CYP3A4: рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).*
- *Одновременный прием с блокаторами кальциевых каналов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем).*
- *Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), тяжелой сердечной недостаточностью, гипомagneмией, выраженной брадикардией (менее 50 уд/мин), а также пациенты, одновременно принимающие антиаритмические препараты IA класса (хинидин, прокаинамид) и III класса (дофетилид, амиодарон, соталол).*
- *Беременность.*
- *Сахарный диабет (препарат содержит сахарозу).*

#### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Безопасность применения кларитромицина во время беременности и в период грудного вскармливания *не установлена.*

Применение кларитромицина при беременности (*особенно в I триместре*) возможно только в случае отсутствия альтернативной терапии, а потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

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

#### **Способ применения и дозы**

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

#### **Доза при немикобактериальных инфекциях**

Обычная длительность лечения – *5-10* дней в зависимости от возбудителя и тяжести состояния.

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



| Масса тела*, кг | Разовая доза при приеме 2 раза в день, мл<br>(7,5 мг/кг 2 раза в день) |     |
|-----------------|--|-----|
|                 | 8-11   | 2,5 |
| 12-19           | 5  |     |
| 20-29           | 7,5  |     |
| 30-40           | 10   |     |

\* У детей с массой тела < 8 кг дозу подбирают по массе (примерно 7,5 мг/кг 2 раза в день)

#### Доза при микобактериальных инфекциях

У детей с диссеминированными или локальными микобактериальными инфекциями (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*) рекомендуемая суточная доза кларитромицина составляет 7,5-15 мг/кг 2 раза в день.

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

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

| Масса тела*, кг | Разовая доза при приеме 2 раза в день, мл |                        |
|-----------------|---|------------------------|
|                 | 7,5 мг/кг 2 раза в день                   | 15 мг/кг 2 раза в день |
| 8-11            | 2,5                                       | 5                      |
| 12-19           | 5   | 10                     |
| 20-29           | 7,5                                       | 15                     |
| 30-40           | 10  | 20                     |

\* У детей с массой тела < 8 кг дозу подбирают по массе (7,5-15 мг/кг 2 раза в день)

#### Доза для больных с нарушением функции почек

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

#### **Побочное действие**

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

#### Аллергические реакции

**Часто:** сыпь.

**Нечасто:** анафилактическая реакция<sup>1</sup>, гиперчувствительность, дерматит буллезный<sup>1</sup>, зуд, крапивница, макуло-папулезная сыпь<sup>3</sup>.

**Неизвестно:** анафилактическая реакция, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром).



### Со стороны нервной системы

**Часто:** головная боль, бессонница;

**Нечасто:** потеря сознания<sup>1</sup>, дискинезия<sup>1</sup>, головокружение, сонливость, тремор, беспокойство, повышенная возбудимость<sup>3</sup>, крик<sup>3</sup>.

**Неизвестно:** судороги, психотические расстройства, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, нарушения сновидений («кошмарные» сновидения), парестезия, мания.

### Со стороны кожных покровов

**Часто:** интенсивное потоотделение.

**Неизвестно:** акне, пурпура Шенлейна-Геноха, геморрагии.

### Со стороны мочевыделительной системы

**Неизвестно:** почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

### Со стороны обмена веществ и питания

**Нечасто:** анорексия, ухудшение аппетита.

**Неизвестно:** гипогликемия.

### Со стороны опорно-двигательного аппарата

**Нечасто:** мышечный спазм<sup>3</sup>, костно-мышечная скованность<sup>1</sup>, миалгия<sup>2</sup>.

**Неизвестно:** рабдомиолиз<sup>2\*</sup>, миопатия, усиление симптомов миастении gravis.

### Со стороны пищеварительной системы

**Часто:** диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в области живота.

**Нечасто:** эзофагит<sup>1</sup>, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь<sup>2</sup>, гастрит, прокталгия<sup>2</sup>, стоматит, глоссит, вздутие живота<sup>4</sup>, запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм, холестаза<sup>4</sup>, гепатит, в том числе холестатический и гепатоцеллюлярный<sup>4</sup>.

**Неизвестно:** острый панкреатит, изменение цвета языка и зубов, печеночная недостаточность, желтуха.

### Со стороны дыхательной системы

**Нечасто:** астма<sup>1</sup>, носовое кровотечение<sup>2</sup>, тромбоэмболия легочной артерии<sup>1</sup>.

### Со стороны органов чувств

**Часто:** дисгевзия, извращение вкуса.

**Нечасто:** вертиго, нарушение слуха, звон в ушах.

**Неизвестно:** глухота, агевзия (потеря вкусовых ощущений), паросмия, anosmia.

### Со стороны сердечно-сосудистой системы

**Часто:** вазодилатация<sup>1</sup>.

**Нечасто:** остановка сердца<sup>1</sup>, мерцательная аритмия<sup>1</sup>, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, экстрасистолия<sup>1</sup>, трепетание предсердий.

**Неизвестно:** желудочковая тахикардия, в том числе типа «пируэт».

### Лабораторные показатели

**Часто:** отклонение в печеночной пробе.

**Нечасто:** повышение концентрации креатинина<sup>1</sup>, повышение концентрации мочевины<sup>1</sup>, изменение отношения альбумин – глобулин<sup>1</sup>, лейкопения, нейтропения<sup>4</sup>, эозинофилия<sup>4</sup>, тромбоцитемия<sup>3</sup>, повышение концентрации в крови аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТП)<sup>4</sup>, щелочной фосфатазы (ЩФ)<sup>4</sup>, лактатдегидрогеназы (ЛДГ)<sup>4</sup>.

**Неизвестно:** агранулоцитоз, тромбоцитопения, увеличение значения международного нормализованного отношения (МНО), удлинение протромбинового времени, изменение цвета мочи, повышение концентрации билирубина в крови.



### Общие расстройства

*Очень часто: флебит в месте инъекции<sup>1</sup>.*

*Часто: боль в месте инъекции<sup>1</sup>, воспаление в месте инъекции<sup>1</sup>.*

*Нечасто: недомогание<sup>4</sup>, гипертермия<sup>3</sup>, астения, боль в грудной клетке<sup>4</sup>, озноб<sup>4</sup>, утомляемость<sup>4</sup>.*

### Инфекционные и паразитарные заболевания

*Нечасто: целлюлит<sup>1</sup>, кандидоз, гастроэнтерит<sup>2</sup>, вторичные инфекции (в том числе вагинальные)<sup>3</sup>.*

*Неизвестно: псевдомембранозный колит, розжа, эритразма.*

*Пациенты с подавленным иммунитетом*

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

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

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

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

<sup>1</sup> *Сообщения о данных побочных реакциях были получены во время клинических исследований, а также постмаркетингового применения препарата Клацид<sup>®</sup>, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.*

<sup>2</sup> *Сообщения о данных побочных реакциях были получены во время клинических исследований, а также постмаркетингового применения препарата Клацид<sup>®</sup>, таблетки пролонгированного действия покрытые пленочной оболочкой.*

<sup>3</sup> *Сообщения о данных побочных реакциях были получены во время клинических исследований, а также постмаркетингового применения препарата Клацид<sup>®</sup>, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.*

<sup>4</sup> *Сообщения о данных побочных реакциях были получены во время клинических исследований, а также постмаркетингового применения препарата Клацид<sup>®</sup>, таблетки покрытые оболочкой.*

### **Передозировка**

*Симптомы: прием большой дозы кларитромицина может вызывать симптомы нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. У одного пациента с*



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

*Лечение:* при передозировке следует удалить неабсорбированный препарат из желудочно-кишечного тракта и проводить симптоматическую терапию. Гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывает существенного влияния на концентрацию кларитромицина в сыворотке, что характерно и для других препаратов группы макролидов.

### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

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

#### **Терфенадин и астемизол**

При совместном приеме возможно повышение концентрации терфенадина/астемизола в крови, возникновение сердечных аритмий, желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, желудочковой тахикардии типа «пируэт» и увеличения интервала QT (см. раздел «Противопоказания»).

#### **Влияние других лекарственных препаратов на кларитромицин**

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

*Следующие препараты обладают доказанным или предполагаемым влиянием на концентрацию кларитромицина в плазме крови; в случае их совместного применения с кларитромицином может потребоваться коррекция доз или переход на альтернативное лечение.*

#### **Эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин**

*Сильные индукторы системы цитохрома P450, такие как эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин могут ускорять метаболизм кларитромицина и, таким образом, понижать концентрацию кларитромицина в плазме и ослаблять терапевтический эффект, и вместе с тем повышать концентрацию 14-ОН-кларитромицина – метаболита, также являющегося микробиологически активным. Поскольку микробиологическая активность кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина отличается в отношении различных бактерий, терапевтический эффект может снижаться при совместном применении кларитромицина и индукторов ферментов.*

#### **Этравирин**

*Концентрация кларитромицина снижается при использовании этравирин, но повышается концентрация активного метаболита 14-ОН-кларитромицина. Поскольку 14-ОН-кларитромицин обладает низкой активностью по отношению к инфекциям *Mycobacterium avium complex* (MAC), может меняться общая активность*





*в отношении их возбудителей, поэтому для лечения МАС следует рассматривать альтернативное лечение.*

#### **Флуконазол**

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

#### **Пероральные гипогликемические средства/инсулин**

*При совместном применении кларитромицина и пероральных гипогликемических средств и/или инсулина может наблюдаться выраженная гипогликемия. На фоне одновременного приема кларитромицина и некоторых препаратов, снижающих концентрацию глюкозы, таких как натеглинид, пиоглитазон, репаглинид и росиглитазон, может иметь место ингибирование фермента СУР3А кларитромицином, результатом чего может стать гипогликемия. Рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы.*

#### **Действие кларитромицина на другие лекарственные препараты**

##### **Антиаритмические препараты (хинидин и дизопирамид)**

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

##### **Взаимодействия, обусловленные СУР3А**

*Совместный прием кларитромицина, который, как известно, ингибирует изофермент СУР3А, и препаратов, первично метаболизирующихся СУР3А, может ассоциироваться с взаимным повышением их концентраций, что может усилить или продлить как терапевтические, так и побочные эффекты. Кларитромицин следует с осторожностью применять пациентам, получающим препараты, являющиеся субстратами изофермента СУР3А, особенно если эти препараты имеют узкий терапевтический диапазон (например, карбамазепин), и/или интенсивно метаболизируется этим ферментом. В случае необходимости должна проводиться коррекция дозы препарата, принимаемого вместе с кларитромицином. Также, по возможности, должен проводиться мониторинг сывороточных концентраций препаратов, первично метаболизирующихся СУР3А.*

*Также к СУР3А агонистам относятся следующие препараты, противопоказанные к совместному применению с кларитромицином: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, ловастатин, симвастатин и алкалоиды спорыньи (см. раздел «Противопоказания»). К препаратам, взаимодействующим подобным образом через другие изоферменты в рамках системы цитохрома P450, относятся фенитоин, теофиллин и вальпроевая кислота.*

##### **Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)**

*Совместный прием кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказан (см. раздел «Противопоказания») в связи с тем, что данные*



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

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

#### **Непрямые антикоагулянты**

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

#### **Омепразол**

*Кларитромицин (по 500 мг каждые 8 часов) исследовался у здоровых взрослых добровольцев в комбинации с омепразолом (по 40 мг ежедневно). При совместном применении кларитромицина и омепразола равновесные плазменные концентрации омепразола были увеличены ( $C_{max}$ , AUC<sub>0-24</sub>, и  $T_{1/2}$  увеличились на 30 %, 89 %, и 34 % соответственно). Среднее значение pH желудка в течение 24 часов составило 5,2 при приеме омепразола в отдельности и 5,7 при приеме омепразола совместно с кларитромицином.*

#### **Силденафил, тадалафил и варденафил**

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

#### **Толтеродин**

*Первичный метаболизм толтеродина осуществляется через 2D6 изоформу цитохрома P450 (CYP2D6). Однако в части популяции, лишенной CYP2D6, метаболизм происходит через CYP3A. В этой группе населения подавление CYP3A приводит к значительно более высоким концентрациям толтеродина в сыворотке. В популяции с низким уровнем метаболизма через CYP2D6 может потребоваться снижение дозы толтеродина в присутствии ингибиторов CYP3A, таких как кларитромицин.*

#### **Бензодиазепины (например, алпразолам, мидазолам, триазолам)**

*При совместном применении мидазолама и кларитромицина в форме таблеток (500 мг два раза в день), отмечалось увеличение AUC мидазолама: в 2,7 раза после внутривенного введения мидазолама и в 7 раз после перорального приема. Необходимо избегать совместного перорального приема мидазолама и кларитромицина. Если вместе с кларитромицином применяется внутривенная форма мидазолама, следует*