НД РБ

1885Б-2018

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
от « 16-02-2022 № 188

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кларитромицин ФТ, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Кларитромицин ФТ, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Кларитромицин ФТ 250 мг: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 250,0 мг кларитромицина.

Кларитромицин ФТ 500 мг: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 500,0 мг кларитромицина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: краситель «Хинолиновый желтый» Е 104.

Полный перечень вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного препарата, представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Кларитромицин ФТ показан для лечения описанных ниже инфекционных заболеваний от легкой до средней степени тяжести, вызванных чувствительными к кларитромицину штаммами микроорганизмов, у взрослых и детей в возрасте 12 лет и старше с известной гиперчувствительностью к бета-лактамным антибиотикам или когда бета-лактамные антибиотики не подходят по другим причинам (см. разделы 4.4 и 5.1).

Взрослые

- Стрептококковый фарингит/тонзиллит;
- Острый бактериальный синусит (адекватно диагностированный);
- Обострение хронического бронхита (адекватно диагностированное);
- Внебольничная пневмония;
- Неосложненные инфекции кожи и инфекции мягких тканей (например, импетиго, рожа, эритразма);
- Диссеминированные микобактериальные инфекции легкой и средней степени тяжести, вызванные чувствительными изолятами *Mycobacterium avium* или *Mycobacterium intracellulare*, у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией.
- В соответствующей комбинации с другими антибактериальными средствами и подходящим средством для заживления язвы для эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с язвами двенадцатиперстной кишки, связанными с *Helicobacter pylori* (см. раздел 4.2). Это показание предназначено только для взрослых.

Следует учитывать официальные инструкции по надлежащему использованию антибактериальных средств.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые и дети в возрасте 12 лет и старше

Обычная доза составляет 250 мг 2 раза в сутки, при тяжелых инфекциях доза может быть увеличена до 500 мг 2 раза в сутки.

Эрадикация Helicobacter pylori у взрослых:
Для комбинированной терапии инфекции, вызванной *H.pylori,* необходимо учитывать общие рекомендации по эрадикации *H. pylori.*
Микобактериальные инфекции
Для лечения диссеминированной инфекции, вызванной комплексом *Mycobacterium avium* (МАК), кларитромицин применяется в качестве основного средства. Препарат Кларитромицин ФТ следует использовать в комбинации с другими антимикобактериальными средствами (например, этамбутол), которые показали активность *in vitro* против МАК или клиническую эффективность при лечении инфекции, вызванной МАК. Рекомендуемая доза для взрослых и детей в возрасте 12 лет и старше составляет 500 мг каждые 12 часов. Терапия должна продолжаться, если наблюдается клинический ответ. Лечение можно прекратить, когда риск распространения инфекции у пациента будет считаться низким.
Дети
Детям в возрасте младше 12 лет следует применять кларитромицин в форме суспензии, поскольку применение кларитромицина в форме таблеток у детей данной возрастной категории не изучалось.
У детей в возрасте 12 лет и старше рекомендуемые дозы соответствуют таковым для взрослых.
Особые группы пациентов
Применение у пациентов с нарушением функции почек
Рекомендуется коррекция дозы у пациентов с нарушениями функции почек от умеренной до тяжелой степени (см. таблицу ниже).

	Рекомендуемое снижение дозы кларитромицина
Пациенты с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин)	Снижение дозы на 50%
Пациенты с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30-60 мл/мин), принимающие параллельно атазанавир или ритонавир	Снижение дозы на 50%
Пациенты с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин), принимающие параллельно атазанавир или ритонавир	Снижение дозы на 75%

Кларитромицин ФТ таблетки 500 мг не следует применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин), так как в данной ситуации требуется снижение дозы на 50%, что невозможно для такой дозировки лекарственного препарата (см. раздел 4.2). Можно применять Кларитромицин ФТ таблетки 250 мг. У таких пациентов доза кларитромицина должна быть уменьшена наполовину, то есть можно применять 250 мг 1 раз в сутки или 250 мг 2 раза в сутки при более тяжелых инфекциях. Лечение этих пациентов не должно продолжаться более 14 дней.
Применение у пациентов с нарушением функции печени
При нарушении функции печени, если сохраняется нормальная функция почек, кларитромицин можно применять без корректировки дозы.
Применение у лиц пожилого возраста
Аналогично рекомендациям для общей популяции взрослых.
Коррекция дозы в случае применения кларитромицина совместно с другими лекарственными препаратами
При применении кларитромицина совместно с атазанавиром следует уменьшить дозу кларитромицина на 50%.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Может потребоваться коррекция доз других лекарственных препаратов при совместном применении их с кларитромицином вследствие лекарственных взаимодействий (см. раздел 4.5).

Продолжительность терапии

- Продолжительность терапии кларитромицином зависит от клинического состояния пациента, а также от типа и тяжести инфекции. В каждом случае продолжительность терапии определяет врач.
- Обычная продолжительность лечения составляет от 6 до 14 дней.
- Терапию следует продолжать как минимум в течение 2 дней после исчезновения симптомов.
- При инфекциях, вызванных β-гемолитическим стрептококком, продолжительность терапии должна составлять не менее 10 дней, чтобы предотвратить такие осложнения, как острая ревматическая лихорадка и гломерулонефрит.

Способ применения

Препарат Кларитромицин ФТ можно применять независимо от приема пищи, поскольку пища не влияет на степень биодоступности кларитромицина.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к активному веществу, другим антибиотикам класса макролидов и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременное применение кларитромицина и любого из следующих средств: астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид и терфенадин – так как это может приводить к удлинению интервала QT и сердечным аритмиям, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и пируэтную желудочковую тахикардию типа *torsades de pointes* (см. раздел 4.5).
- Применение кларитромицина совместно с кветиапином, тикагрелором или ранолазином.
- Применение кларитромицина совместно с алкалоидами спорыньи (например, эрготамин или дигидроэрготамин), так как это может привести к проявлению токсических свойств алкалоидов спорыньи (см. раздел 4.5).
- Применение кларитромицина совместно с мидазоламом в форме для перорального применения (см. раздел 4.5).
- Применение кларитромицина совместно с ломитапидом (см. раздел 4.5).
- Кларитромицин противопоказан пациентам с удлиненным интервалом QT в анамнезе (врожденное или задокументированное приобретенное удлинение интервала QT) или желудочковыми аритмиями, включая *torsades de pointes*, в анамнезе (см. разделы 4.4 и 4.5).
- Кларитромицин противопоказан пациентам с электролитными нарушениями (гипокалиемией или гипомагниемией) вследствие риска удлинения интервала QT.
- Применение кларитромицина совместно с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статины), которые интенсивно метаболизируются CYP3A4 (ловастатин или симвастатин), так как в данном случае существует повышенный риск миопатии, включая рабдомиолиз (см. раздел 4.5).
- Кларитромицин противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью, сопровождающейся нарушениями функции почек.
- Как и другие мощные ингибиторы CYP3A4, кларитромицин не допускается применять в сочетании с колхицином (см. разделы 4.4 и 4.5).
- Холестатическая желтуха/печеночная дисфункция в анамнезе на фоне применения кларитромицина.

– Таблетки Кларитромицин ФТ 500 мг противопоказаны пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин), так как в данной ситуации требуется снижение дозы на 50%, что невозможно для такой дозировки лекарственного препарата (см. раздел 4.2).

4.4. Особые указания и меры предосторожности

Пациента следует предупредить о необходимости сообщать врачу о возникновении любой нежелательной реакции.

Реакции острой гиперчувствительности

В случае тяжелых острых реакций гиперчувствительности, таких как анафилаксия, тяжелые кожные нежелательные реакции [например, острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)], терапию кларитромицином следует немедленно прекратить и срочно начать соответствующее лечение.

Нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы

У пациентов, получавших макролиды, включая кларитромицин, наблюдалось удлинение интервала QT, отражающее влияние на реполяризацию сердца, создающее риск развития сердечной аритмии и torsades de pointes (см. раздел 4.8). Из-за повышенного риска удлинения интервала QT и желудочковых аритмий (включая torsades de pointes), применение кларитромицина противопоказано у пациентов, получающих астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид и терфенадин; у пациентов, у которых есть электролитные нарушения, такие, как гипомагниемия или гипокалиемия; а также пациентам с удлинением интервала QT или желудочковой сердечной аритмией в анамнезе (см. раздел 4.3). Кроме того, кларитромицин следует с осторожностью применять в следующих случаях:

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

Эпидемиологические исследования по оценке риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, связанного с применением макролидов, показали вариабельные 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 данную информацию и учитывать преимущества лечения.

Псевдомембранозный колит и диарея, вызванная *Clostridium difficile*

Отмечены случаи развития псевдомембранозного колита на фоне применения почти всех антибиотиков, включая макролиды; степень тяжести данного состояния может варьировать от легкой до угрожающей жизни. На фоне применения почти всех антибиотиков, включая кларитромицин, зарегистрированы случаи развития диареи, вызванной *Clostridium difficile;* данное состояние варьировало по тяжести от легкой диареи до фатального колита.

Применение антибактериальных средств приводит к нарушениям в составе нормальной микрофлоры толстой кишки, что, в свою очередь, может привести к избыточному росту *Clostridium difficile*. Диагноз диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, должен предполагаться у всех пациентов, у которых возникла диарея на фоне применения антибиотика или вскоре после завершения антибактериальной терапии. Кроме того, необходимо тщательно опрашивать пациентов на предмет применения ранее каких-либо антибиотиков, так как сообщалось о развитии диареи, вызванной *Clostridium difficile*, даже спустя 2 месяца после применения антибактериальных средств.

При подтверждении данного диагноза применение кларитромицина должно быть немедленно прекращено, независимо от показания к его применению. Необходимо произвести микробиологические исследования и назначить надлежащее лечение. В данной ситуации следует избегать применения средств, ингибирующих перистальтику.

Избыточный рост нечувствительных микроорганизмов

Длительное или повторное применение антибиотиков может вызвать избыточный рост нечувствительных бактерий и грибов. При возникновении суперинфекции следует прекратить применение кларитромицина и начать соответствующую терапию. С осторожностью следует применять лекарственный препарат у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Перекрестная резистентность

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

Инфекция, вызванная *H. pylori*

Применение любого антимикробного средства, в том числе кларитромицина, для лечения инфекции *H. pylori* может привести к развитию резистентности у данного микроорганизма.

Myasthenia gravis

Сообщалось об усилении симптомов myasthenia gravis у пациентов, получавших кларитромицин.

Нарушения функции печени и почек

Кларитромицин преимущественно метаболизируется печенью. Поэтому следует соблюдать осторожность при назначении кларитромицина пациентам с нарушением функции печени (см. также раздел 4.3).

При применении кларитромицина сообщалось о развитии нарушений функции печени, включая повышенный уровень печеночных ферментов, и о развитии гепатоцеллюлярного и/или холестатического гепатита с желтухой или без нее. Эти нарушения функции печени могут быть тяжелой степени и обычно являются обратимыми.

Сообщалось о развитии печеночной недостаточности с летальным исходом (см. раздел 4.8). Вероятно, в некоторых из таких случаев у пациентов уже имелось заболевание печени либо пациенты принимали также другие лекарственные препараты, способные оказывать токсическое действие на печень. Пациентов следует уведомить о необходимости немедленно прекратить применение кларитромицина и обратиться к врачу, если они заметили у себя развитие симптомов, указывающих на нарушение функции печени (например, анорексия, желтуха, темная моча, зуд, боль в области живота).

Следует соблюдать осторожность при применении кларитромицина у пациентов с нарушением функции почек от умеренной до тяжелой степени (см. раздел 4.2).

Колхицин

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 (см. разделы 4.3 и 4.5). Совместное применение кларитромицина и колхицина противопоказано (см. раздел 4.3).

Ранитидина висмута цитрат

Кларитромицин в сочетании с ранитидина висмута цитратом не следует назначать пациентам с перенесенной острой порфирией.

Триазолбензодиазепины

С осторожностью следует применять одновременно кларитромицин и триазолбензодиазепины, например, триазолам, внутривенный или оромукозальный (всасывается через слизистую оболочку ротовой полости) мидазолам (см. раздел 4.5).

Пероральные гипогликемические средства/Инсулин

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Комбинированное применение кларитромицина 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 энзим CYP3A, что может вызвать гипогликемию. Рекомендован тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови.

Пероральные антикоагулянты

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

Следует соблюдать осторожность при совместном применении кларитромицина с пероральными антикоагулянтами прямого действия, такими как дабигатран, ривароксабан и апиксабан, особенно у пациентов с высоким риском кровотечения (см. раздел 4.5).

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы

Комбинированное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано (см. раздел 4.3). Следует соблюдать осторожность при назначении кларитромицина одновременно с другими статинами.

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 препаратов. Необходимо наблюдение за пациентами на предмет развития 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.

В случаях, когда одновременного применения кларитромицина и статина нельзя избежать, должно быть принято соответствующее решение относительно корректировки дозы статина (назначения минимальной дозы) или применения статина, который не зависит от метаболизма CYP3A (например, флувастатин или правастатин).

Кветиапин

Кветиапин является субстратом для CYP3A4, который ингибируется кларитромицином. Совместное применение с кларитромицином может привести к увеличению воздействия кветиапина и проявлению его токсических свойств. Зарегистрированы сообщения о сонливости, ортостатической гипотензии, измененном состоянии сознания, нейролептическом злокачественном синдроме и удлинении QT во время сопутствующего применения (см. инструкцию по применению кветиапина).

Пневмония

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

Инфекции кожи и мягких тканей от легкой до средней степени тяжести

Данные инфекции чаще всего вызваны микроорганизмами *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes,* каждый из которых может быть резистентным к макролидам. Поэтому важно проводить тест на чувствительность. В случаях, когда невозможно применить бета-лактамные антибиотики (например, из-за аллергии), в качестве средств первого выбора могут применяться другие антибиотики, например, клиндамицин.

В настоящее время макролиды играют определенную роль при лечении только некоторых инфекций кожи и мягких тканей, например, инфекций, вызванных *Corynebacterium minutissimum* (эритразма), acne vulgaris, рожистого воспаления, и в ситуациях, когда нельзя применять лечение пенициллинами.

Кларитромицин нужно применять с осторожностью при одновременном назначении с индукторами фермента цитохрома CYP3A4 (см. раздел 4.5).

Вспомогательные вещества

Оболочка таблетки Кларитромицин ФТ содержит краситель «Хинолиновый желтый», который может вызывать развитие аллергических реакций.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Применение следующих лекарственных препаратов совместно с кларитромицином категорически противопоказано из-за возможности развития серьезных реакций, обусловленных межлекарственными взаимодействиями.

Цизаприд, пимозид, домперидон, астемизол, терфенадин

Сообщалось об увеличении концентрации цизаприда при совместном применении кларитромицина и цизаприда. Это может приводить к удлинению интервала QT и сердечным аритмиям, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и желудочковую тахикардию типа «пируэт» (*torsades de pointes*). Подобные эффекты наблюдались при совместном применении кларитромицина и пимозида (см. раздел 4.3).

Сообщалось, что макролиды изменяли метаболизм терфенадина, в результате чего повышался уровень терфенадина, что иногда было связано с сердечными аритмиями, такими как удлинение интервала QT, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков и желудочковая тахикардия типа «пируэт» (см. раздел 4.3). В одном из исследований с участием 14 здоровых добровольцев параллельный прием кларитромицина и терфенадина привел к 2-3-кратному повышению сывороточного уровня кислотного метаболита терфенадина и удлинению интервала QT, что не вызвало появления каких-либо клинически определяемых эффектов. Подобные эффекты наблюдались при параллельном приеме астемизола и других макролидов.

Алкалоиды спорыньи

Сообщения в постмаркетинговый период указывают на то, что совместный прием кларитромицина с эрготамином или дигидроэрготамином связан с острой токсичностью спорыньи, сопровождающейся спазмом сосудов, а также ишемией конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему. Одновременный прием кларитромицина и алкалоидов спорыньи противопоказан (см. раздел 4.3).

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины)

Комбинированное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано (см. раздел 4.3), 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 развития миопатии, включая рабдомиолиз. Были сообщения о развитии рабдомиолиза у пациентов при одновременном применении кларитромицина и этих статинов. Если лечения кларитромицином избежать невозможно, терапию ловастатином или симвастатином необходимо прекратить на время курса лечения кларитромицином.

Следует с осторожностью назначать кларитромицин одновременно со статинами. В ситуациях, когда одновременного применения кларитромицина со статинами избежать невозможно, рекомендуется назначать наименьшую зарегистрированную дозу статина. Можно рассмотреть вопрос о применении статина, не зависящего от метаболизма CYP3A (например, флувастатин). Пациентов необходимо контролировать на предмет развития признаков и симптомов миопатии.

Тикагрелор

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

Мидазолам для перорального применения

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

При одновременном применении мидазолама и кларитромицина в таблетках (500 мг 2 раза в сутки) величина AUC мидазолама увеличилась в 7 раз после перорального приема мидазолама. Одновременное применение мидазолама для перорального применения и кларитромицина противопоказано (см. раздел 4.3).

Кветиапин

Значительное увеличение концентрации кветиапина с риском передозировки.

Колхицин

Колхицин является субстратом как изофермента CYP3A, так и эффлюксного переносчика Р-гликопротеина (Pgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды являются ингибиторами изофермента CYP3A и Pgp. При совместном приеме кларитромицина и колхицина ингибирование Pgp и/или изофермента CYP3A может привести к увеличению экспозиции колхицина. Одновременное применение кларитромицина и колхицина противопоказано (см. разделы 4.3, 4.4).

Ранолазин

Ранолазин является субстратом изофермента CYP3A4. Ингибиторы CYP3A4 увеличивают концентрации ранолазина в плазме. В связи с этим риск развития дозозависимых нежелательных реакций (например, тошнота, головокружение) также повышается. Одновременное применение ранолазина и сильных ингибиторов CYP3A4 (в том числе кларитромицин) противопоказано (см. раздел 4.3).

Влияние других лекарственных препаратов на кларитромицин

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

Влияние следующих лекарственных препаратов на концентрацию кларитромицина в крови известно или предполагается (может понадобиться изменение дозы или применение альтернативной терапии).

Эфавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Это мощные индукторы ферментов цитохрома P450, которые могут ускорять метаболизм кларитромицина, уменьшая его концентрацию и увеличивая концентрацию 14-OH-кларитромицина (микробиологически активный метаболит) в плазме крови. В результате совместного применения кларитромицина и индукторов ферментов цитохрома P450 ожидаемый терапевтический эффект при ряде инфекций может быть не достигнут из-за различия в микробиологической активности кларитромицина и 14-OH-кларитромицина в отношении разных бактерий.

Этравирин

Экспозиция кларитромицина уменьшалась этравирином, однако концентрации активного метаболита 14-OH-кларитромицина повышались. Поскольку 14-OH-кларитромицин имеет пониженную активность против *Mycobacterium avium complex* (MAC), общая активность против этого патогена может быть изменена. Поэтому для лечения инфекций, вызванных MAC, следует рассмотреть применение альтернативных кларитромицину лекарственных препаратов.

Флуконазол

Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг в сутки и кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза в сутки у 21 здорового добровольца приводило к повышению средней равновесной минимальной концентрации кларитромицина и AUC на 33% и на 18%

соответственно. Равновесные концентрации активного метаболита 14-ОН-кларитромицина значительно не изменялись при совместном применении с флуконазолом. Изменение дозы кларитромицина не требуется.

Ритонавир

Совместное применение ритонавира и кларитромицина приводило к значительному угнетению метаболизма кларитромицина. Величина C_{max} кларитромицина повышалась на 31%, C_{min} – на 182% и AUC – на 77%. Отмечалось полное угнетение образования 14-ОН-кларитромицина.

Так как концентрация 14-ОН-кларитромицина значительно снижается при совместном приеме кларитромицина с ритонавиром, должна быть назначена альтернативная антибактериальная терапия за исключением инфекций, возбудителями которых являются *Mycobacterium avium complex*.

Из-за большого терапевтического окна у кларитромицина уменьшение дозы кларитромицина у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. У пациентов с нарушением функции почек 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/сутки, 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 (см. ниже «Двунаправленные лекарственные взаимодействия»).

Влияние кларитромицина на другие лекарственные препараты

Взаимодействия, связанные с CYP3A

Совместное применение кларитромицина, ингибитора фермента CYP3A, и средства, в основном метаболизирующегося CYP3A, может привести к повышению концентрации последнего в плазме крови, что, в свою очередь, может усилить или продлить его терапевтический эффект и увеличить риск возникновения нежелательных реакций. Применение кларитромицина противопоказано пациентам, получавшим субстраты CYP3A, такие как астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид и терфенадин из-за риска удлинения интервала QT и сердечных аритмий, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и torsades de pointes (см. разделы 4.3 и 4.4).

Применение кларитромицина также противопоказано совместно с алкалоидами спорыньи, пероральным мидазоламом, ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемыми в основном CYP3A4 (например, ловастатином и симвастатином), кветиапином, колхицином, тикагрелором и ранолазином (см. раздел 4.3).

Одновременный прием кларитромицина с ломитапидом противопоказан из-за риска значительного увеличения активности трансаминаз (см. раздел 4.3).

Следует соблюдать осторожность при применении кларитромицина у пациентов, получающих терапию другими лекарственными препаратами - субстратами CYP3A, особенно если CYP3A-субстрат имеет узкий терапевтический диапазон (например, карбамазепин) и/или интенсивно метаболизируется этим энзимом.

Может понадобиться изменение дозы, и, по возможности, тщательный мониторинг сывороточных концентраций метаболизируемого CYP3A лекарственного препарата у пациентов при одновременном применении с кларитромицином.

Известно или предполагается, что следующие лекарственные препараты или группы препаратов метаболизируются CYP3A-изоферментом: альпразолам, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, ибрутиниб, метадон, метилпреднизолон, мидазолам внутривенный, омепразол, пероральные антикоагулянты (например, варфарин), хинидин, рифабутин, силденафил, сиролимус, такролимус, триазолам и винбластин, атипичные антипсихотические средства (такие, как кветиапин) и этот список неполный.

Подобный механизм взаимодействия отмечен при применении фенитоина, теофиллина и вальпроата, которые метаболизируются другими изоферментами системы цитохрома Р450.

Антиаритмические средства

Существуют постмаркетинговые сообщения о развитии пируэтной желудочковой тахикардии, возникшей при одновременном применении кларитромицина с *хинидином* или *дизопирамидом*. Рекомендуется проводить ЭКГ-мониторирование для своевременного выявления удлинения интервала QT при одновременном применении указанных средств. Во время терапии кларитромицином следует контролировать концентрации этих средств в сыворотке крови.

Совместное применение кларитромицина с дизопирамидом, хинидином, дофетилидом, амиодароном, соталолом, прокаинамидом не рекомендуется.

Зарегистрированы случаи гипогликемии при сопутствующем применении кларитромицина и дизопирамида. Поэтому при одновременном применении кларитромицина и дизопирамида следует контролировать уровень глюкозы в крови.

Пероральные гипогликемические средства/Инсулин

Комбинированное применение кларитромицина 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 энзим CYP3A, что может вызвать гипогликемию. Рекомендован тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови.

Пероральные антикоагулянты

Пероральный антикоагулянт прямого действия дабигатран является субстратом для эффлюкс-транспортеров Р-гликопротеина (P-gp). Ривароксабан и апиксабан метаболизируются CYP3A4 и также являются субстратами для P-gp. Следует соблюдать осторожность при совместном применении кларитромицина с перечисленными лекарственными препаратами, особенно у пациентов с высоким риском развития кровотечений (см. раздел 4.4).

Омепразол

Применение кларитромицина в комбинации с омепразолом у взрослых здоровых добровольцев приводило к повышению равновесных концентраций омепразола. При применении только омепразола среднее значение pH желудочного сока при измерении в течение 24 ч составило 5,2, при совместном применении омепразола с кларитромицином - 5,7.

Силденафил, тадалафил и варденафил

Каждый из этих ингибиторов фосфодиэстеразы метаболизируется, по крайней мере частично, посредством CYP3A, а данный изоэнзим может ингибироваться при одновременном применении кларитромицина.

Существует вероятность увеличения экспозиции ингибиторов фосфодиэстеразы (силденафила, тадалафила и варденафила) при их совместном применении с кларитромицином. Одновременное назначение ингибиторов фосфодиэстеразы и кларитромицина не рекомендуется. Следует рассмотреть вопрос о необходимости снижения дозы силденафила, тадалафила и варденафила при их одновременном применении с кларитромицином.

Теофиллин, карбамазепин

Результаты клинических исследований показали, что наблюдалось незначительное, но статистически значимое увеличение концентрации теофиллина или карбамазепина в плазме крови при их одновременном применении с кларитромицином. Следует рассмотреть вопрос о необходимости снижения дозы теофиллина и карбамазепина при их одновременном применении с кларитромицином.

Толтеродин

Основной путь метаболизма толтеродина реализуется с участием 2D6 изоформы цитохрома P450 (CYP2D6). Однако у субпопуляции, не имеющей CYP2D6, идентифицированный путь метаболизма реализуется через CYP3A. У данной субпопуляции ингибирование CYP3A приводит к значительному увеличению концентраций толтеродина в сыворотке крови. Снижение дозы толтеродина может потребоваться при его применении с ингибиторами CYP3A, такими как кларитромицин, у лиц с низким уровнем метаболизма через CYP2D6.

Триазолбензодиазепины (например, альпразолам, мидазолам, триазолам)

При одновременном применении мидазолама и кларитромицина в таблетках (500 мг 2 раза в сутки) величина AUC мидазолама увеличилась в 2,7 раз после внутривенного введения мидазолама. Если мидазолам в лекарственной форме для внутривенного введения применяется совместно с кларитромицином, необходимо производить тщательный мониторинг за состоянием пациента и при необходимости корректировать дозы.

Одновременное применение перорального мидазолама и кларитромицина противопоказано.

Применение мидазолама в форме, предназначенной для всасывания в ротовой полости, когда активное вещество может не подвергаться пресистемной элиминации, вероятно, приведет к взаимодействию, аналогичному тому, которое наблюдается после внутривенного введения мидазолама, а не после приема мидазолама внутрь.

Аналогичные меры предосторожности применимы в отношении других бензодиазепинов, которые метаболизируются CYP3A, включая триазолам и альпразолам. Для бензодиазепинов, в элиминацию которых не вовлечен изофермент CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), маловероятно возникновение клинически значимых взаимодействий с кларитромицином.

Имеются постмаркетинговые сообщения о лекарственных взаимодействиях и эффектах со стороны центральной нервной системы (например, сонливость и спутанность сознания) при одновременном применении кларитромицина и триазолама. Рекомендуется производить мониторинг за состоянием пациента на предмет появления и усугубления реакций со стороны центральной нервной системы.

Маравирок

Кларитромицин может привести к увеличению воздействия маравирока путем ингибирования CYP3A (см. инструкцию по медицинскому применению маравирока для рекомендаций по дозированию при совместном применении с сильными ингибиторами CYP3A, такими как кларитромицин).

Другие виды взаимодействий

Дигоксин

Дигоксин считается субстратом эффлюксного переносчика Р-гликопротеина. Кларитромицин ингибирует Р-гликопротеин. При одновременном применении дигоксина и кларитромицина ингибирование Р-гликопротеина может приводить к увеличению экспозиции дигоксина.

При постмаркетинговом наблюдении сообщалось о повышении концентрации дигоксина в сыворотке крови пациентов, получавших кларитромицин 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 кларитромицином.

Зидовудин

Одновременное применение таблеток кларитромицина немедленного высвобождения и зидовудина у ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов может вызвать снижение равновесных концентраций зидовудина в сыворотке крови. Поскольку кларитромицин, по-видимому, вмешивается в абсорбцию одновременно вводимого перорально зидовудина, это взаимодействие может быть в значительной степени предотвращено путем соблюдения 4-часового интервала между введениями доз кларитромицина и зидовудина. Такое взаимодействие, по-видимому, не наблюдается у детей с ВИЧ-инфекцией, принимающих суспензию кларитромицина с зидовудином или дидезоксиинозином. Это взаимодействие маловероятно, когда кларитромицин вводят путем внутривенной инфузии. Взаимодействие при приеме кларитромицина в форме таблеток замедленного высвобождения и зидовудина не было оценено.

Фенитоин и вальпроат

Были спонтанные или опубликованные сообщения о взаимодействии ингибиторов CYP3A, включая кларитромицин, с лекарственными препаратами, которые не считаются метаболизируемыми CYP3A (например, фенитоин и вальпроат). Рекомендуется определение уровней этих лекарственных препаратов в сыворотке крови при одновременном назначении их с кларитромицином. Сообщалось о повышении их уровней в сыворотке крови.

Двунаправленные лекарственные взаимодействия

Атазанавир

Кларитромицин и атазанавир являются субстратами и ингибиторами CYP3A, и есть свидетельства двунаправленного характера их взаимодействия. Совместный прием кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) и атазанавира (400 мг 1 раз в сутки) приводил к двукратному увеличению экспозиции кларитромицина и снижению на 70% экспозиции 14-ОН-кларитромицина с увеличением AUC атазанавира на 28%. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина снижения дозы у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина от 30 до 60 мл/мин) доза кларитромицина должна быть снижена на 50%. У пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин дозу кларитромицина следует снизить на 75%, используя для этого подходящую форму выпуска кларитромицина. Дозы кларитромицина, превышающие 1000 мг/сутки, не следует вводить совместно с ингибиторами протеазы.

Блокаторы кальциевых каналов

При одновременном применении кларитромицина и блокаторов кальциевых каналов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем), следует соблюдать осторожность, поскольку существует риск развития артериальной гипотензии. Плазменные концентрации кларитромицина, так же, как и блокаторов кальциевых каналов, могут повышаться при одновременном применении. Артериальная гипотензия, брадиаритмия и лактоацидоз возможны при одновременном применении кларитромицина и верапамила.

Итраконазол

Кларитромицин и итраконазол являются субстратами и ингибиторами CYP3A, что определяет их двунаправленное взаимодействие. Кларитромицин может повышать концентрацию итраконазола в плазме, в то же время итраконазол может повышать концентрацию кларитромицина в плазме. Пациентов, принимающих итраконазол и кларитромицин совместно, следует тщательно наблюдать на предмет развития признаков усиления или увеличения длительности фармакологических эффектов этих активных веществ.

Саквинавир

Кларитромицин и саквинавир являются субстратами и ингибитороами CYP3A, что определяет их двунаправленное взаимодействие. Совместный прием кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) и саквинавира (мягкие желатиновые капсулы, 1200 мг 3 раза в сутки) 12 здоровыми добровольцами вызывал увеличение равновесных AUC и C_{max} саквианвира на 177% и 187% соответственно в сравнении с приемом саквинавира в отдельности. Значения AUC и C_{max} кларитромицина были приблизительно на 40% выше, чем при монотерапии кларитромицином. При совместном применении этих двух лекарственных препаратов в течение ограниченного времени в дозах/формах выпуска, указанных выше, никакой коррекции дозы не требуется. Результаты исследования лекарственных взаимодействий с использованием саквинавира в мягких желатиновых капсулах могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при применении саквинавира в твердых желатиновых капсулах. Результаты исследования лекарственных взаимодействий при монотерапии саквинавиром могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при терапии саквинавиром/ ритонавиром. При приеме саквинавира совместно с ритонавиром следует учитывать потенциальное влияние ритонавира на кларитромицин.

Боцепревир

Как кларитромицин, так и боцепревир являются субстратами и ингибиторами CYP3A, что потенциально приводит к двунаправленному взаимодействию лекарственных препаратов при совместном применении. Коррекция дозы не требуется для пациентов с нормальной функцией почек (см. инструкцию по медицинскому применению боцепревира).

Другие указания

Пациентов, принимающих оральные контрацептивы, следует предупредить, что, если у них возникают диарея, рвота или преждевременные менструальные кровотечения, есть риск неэффективности контрацепции.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность применения кларитромицина в период беременности не установлена. Основываясь на различных данных исследований на животных и опыте на людях, нельзя исключить возможность негативного воздействия на эмбриональное развитие плода. В некоторых обсервационных исследованиях, оценивающих воздействие кларитромицина в течение первого и второго триместра беременности, сообщалось о повышенном риске выкидыша по сравнению с неиспользованием антибиотиков или других антибиотиков в тот же период. Имеющиеся эпидемиологические исследования риска серьезных врожденных пороков развития, связанных с применением макролидов, включая кларитромицин, во время беременности, дают противоречивые результаты.

Поэтому использование во время беременности не рекомендуется без предварительной оценки пользы и риска.

Лактация

Безопасность применения кларитромицина во время вскармливания грудью не установлена. Небольшие количества кларитромицина проникают в грудное молоко. Подсчитано, что младенец, находящийся на исключительно грудном вскармливании, получит приблизительно 1,7% от дозы кларитромицина, в пересчете на массу тела матери. У младенцев, находящихся на грудном вскармливании, могут произойти изменения кишечной флоры с диареей и грибковой колонизацией, поэтому грудное вскармливание, возможно, придется прервать. Также необходимо учитывать возможность повышения сенсибилизации. У кормящих женщин пользу от лечения для матери следует тщательно сопоставить с потенциальным риском для ребенка.

Фертильность

В исследованиях на крысах не было выявлено негативного влияния на фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с другими движущимися механизмами

Отсутствуют данные о влиянии кларитромицина на способность управлять транспортными средствами или другими движущимися механизмами. Однако следует учитывать, что в процессе лечения кларитромицином возможно возникновение

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

нежелательных реакций, которые могут оказать влияние на указанную способность (например, головокружение, вертиго, спутанность сознания, дезориентация; см. также раздел 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Самыми частыми и распространенными нежелательными реакциями при применении кларитромицина у взрослых и детей являются боль в животе, диарея, тошнота, рвота и искажение вкуса. Эти нежелательные реакции обычно выражены незначительно и находятся в соответствии с известным профилем безопасности макролидных антибиотиков. В клинических исследованиях не выявлено существенных различий в частоте данных нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов с наличием или отсутствием микобактериальных инфекций.

Указанные ниже нежелательные реакции выявлены в клинических исследованиях и в процессе постмаркетингового применения.

Нежелательные реакции перечислены ниже и распределены по системно-органным классам и по частоте встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, < 1/100); редко (≥ 1/10000, < 1/1000); очень редко (< 1/10000); частота неизвестна (невозможно определить частоту на основании имеющихся данных).

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	Целлюлит[1], кандидоз, гастроэнтерит[2], инфекция[3], вагинальная инфекция	Нечасто
	Псевдомембранозный колит, рожистое воспаление	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лейкопения, нейтропения[4], тромбоцитемия[3], эозинофилия[4]	Нечасто
	Агранулоцитоз, тромбоцитопения	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилактоидные реакции[1], гиперчувствительность	Нечасто
	Анафилактические реакции, ангионевротический отек	Частота неизвестна
Нарушения обмена веществ и питания	Анорексия, снижение аппетита	Нечасто
Психические нарушения	Бессонница	Часто
	Тревожность, нервозность[3]	Нечасто
	Мания, психоз, спутанность сознания[5], деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, необычные сновидения	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	Дисгевзия (нарушение восприятия вкуса), головная боль	Часто
	Потеря сознания[1], дискинезия[1], головокружение, сонливость[5], тремор	Нечасто
	Судороги, агевзия (отсутствие способности воспринимать вкус), паросмия (искаженное восприятие запахов), аносмия (отсутствие способности воспринимать запахи), парестезия	Частота неизвестна
Нарушения со стороны органа слуха и	Вертиго, нарушение слуха, шум (звон) в ушах	Нечасто

лабиринтные нарушения	Потеря слуха (обычно обратимая после прекращения приема препарата)	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сердца	Остановка сердца[1], фибрилляция предсердий[1], удлинение интервала QT, экстрасистолы[1], сердцебиение	Нечасто
	Пируэтная желудочковая тахикардия (*torsades de pointes*), желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов	Вазодилатация[1]	Часто
	Кровотечение	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Астма[1], носовое кровотечение[2], эмболия сосудов легких[1]	Нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в животе	Часто
	Эзофагит[1], гастроэзофагеальный рефлюкс[2], гастрит, прокталгия[2], стоматит, глоссит, вздутие живота[4], запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм	Нечасто
	Острый панкреатит, изменение цвета языка, изменение цвета зубов	Частота неизвестна
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Отклонение от нормы функциональных тестов печени	Часто
	Холестаз[4], гепатит[4], повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)[4]	Нечасто
	Печеночная недостаточность, холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярная желтуха	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь, гипергидроз	Часто
	Буллезный дерматит[1], зуд, крапивница, макуло-папулезная сыпь[3]	Нечасто
	Тяжелые кожные реакции (например, острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами), акне	Частота неизвестна
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Мышечные спазмы[3], скелетно-мышечная ригидность (скованность)[1], миалгия[2]	Нечасто
	Рабдомиолиз[2, 6], миопатия	Частота неизвестна

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Метроррагия, нарушение функции яичек	Нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Повышение уровня креатинина в крови[1], повышение уровня мочевины в крови[1]	Нечасто
	Почечная недостаточность, интерстициальный нефрит	Частота неизвестна
Общие нарушения и реакции в месте введения	Флебит в месте введения[1]	Очень часто
	Боль в месте введения[1], воспаление в месте введения[1]	Часто
	Общее недомогание[4], лихорадка[3], астения, боль в области грудной клетки[4], озноб[4], утомление[4]	Нечасто
Лабораторные и инструментальные данные	Изменение соотношения альбумин/глобулин[1], повышение уровня щелочной фосфатазы в крови[4], повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови[4]	Нечасто
	Повышение международного нормализованного отношения (МНО), увеличение протромбинового времени, изменение цвета мочи	Частота неизвестна

[1]О данных нежелательных реакциях сообщалось только при применении кларитромицина в форме порошка лиофилизированного для приготовления раствора для инфузий.
[2]О данных нежелательных реакциях сообщалось только при применении кларитромицина в форме таблеток пролонгированного высвобождения.
[3]О данных нежелательных реакциях сообщалось только при применении кларитромицина в форме суспензии.
[4]О данных нежелательных реакциях сообщалось только при применении кларитромицина в форме таблеток немедленного высвобождения.
[5, 6] См. подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже.

<u>Описание отдельных нежелательных реакций</u>

Флебит в месте введения, боль в месте введения, воспаление в месте введения – реакции, имеющие отношение только к кларитромицину в формах для внутривенного введения.

В некоторых сообщениях о возникновении рабдомиолиза указывалось, что кларитромицин применяли одновременно со статинами, фибратами, колхицином или аллопуринолом (см. разделы 4.3, 4.4).

Имеются постмаркетинговые сообщения о лекарственном взаимодействии и влиянии этого взаимодействия на центральную нервную систему (сонливость, спутанность сознания) при одновременном применении кларитромицина и триазолама. Необходимо следить за состоянием пациентов на предмет возникновения нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы (см. раздел 4.5).

Были очень редкие сообщения об увеите, главным образом у пациентов, одновременно принимавших рифабутин. Большинство случаев были обратимыми.

<u>Дети</u>

Считается, что частота, типы и тяжесть нежелательных реакций у детей подобны таковым, описанным для взрослых.

<u>Пациенты с нарушениями функции иммунной системы</u>

У пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) и у других пациентов с нарушением функции иммунной системы, применявших высокие дозы кларитромицина на протяжении длительного времени для терапии микобактериальных инфекций, часто было трудно отличить нежелательные явления, возможно связанные с применением кларитромицина, от симптомов, связанных с ВИЧ-инфекцией или сопутствующими заболеваниями.

У взрослых, которые получали кларитромицин в суточной дозе 1000 мг или 2000 мг, наиболее частыми нежелательными реакциями были тошнота, рвота, нарушение вкуса, боль в животе, диарея, сыпь, метеоризм, головная боль, запор, нарушение слуха, повышение уровней АЛТ и АСТ в сыворотке крови. С низкой частотой возникали диспноэ, бессонница и сухость во рту. Частота развития была подобной у пациентов, получавших 1000 мг или 2000 мг, но выше в 3-4 раза у пациентов, получавших 4000 мг кларитромицина в сутки.

У 2-3 % пациентов, получавших 1000 мг или 2000 мг в сутки, наблюдалось значительное повышение уровней АЛТ и АСТ и значительное снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови. У нескольких пациентов наблюдалось повышение содержания азота мочевины в крови.

Сообщение о 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 государств-членов Евразийского экономического союза:

Республика Беларусь, 220037, г.Минск, пер. Товарищеский 2а,

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора +375(17)242-00-29, факс: +375(17)242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

4.9. Передозировка

Симптомы

При приеме избыточной дозы кларитромицина могут развиться реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, боль в животе), головная боль, спутанность сознания. У одного пациента с биполярным расстройством в анамнезе, который принял 8 г кларитромицина, отмечались изменения психического состояния, параноидальное поведение, гипокалиемия и гипоксемия.

Лечение

По возможности, следует принять меры по удалению невсосавшегося вещества из организма (промывание желудка). При необходимости следует обеспечить поддерживающую и симптоматическую терапию. Как и в случае с другими макролидами, маловероятно, что гемодиализ или перитонеальный диализ существенно повлияет на содержание кларитромицина в сыворотке крови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные средства для системного применения. Макролиды.

Код АТХ: J01FA09.

Механизм действия

Кларитромицин – полусинтетический антибиотик группы макролидов. Оказывает антибактериальное действие, взаимодействуя с 50S субъединицей рибосом бактерий и подавляя тем самым синтез белка в микробной клетке.

Основным метаболитом кларитромицина в организме человека является 14-гидроксикларитромицин (14-ОН-кларитромицин), который также обладает антимикробной активностью. Данный метаболит менее активен по сравнению с исходным

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

соединением в отношении большинства микроорганизмов. Исключение составляет *Haemophilus influenzae*, в отношении которого эффективность метаболита в 2 раза выше. Исходное вещество и его основной метаболит оказывают либо аддитивный, либо синергический эффект в отношении *Haemophilus influenzae* в условиях *in vitro* и *in vivo* в зависимости от штамма микроорганизма.

Кларитромицин обнаруживает высокую эффективность *in vitro* против широкого спектра аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая госпитальные штаммы. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) кларитромицина обычно в 2 раза ниже, чем МИК эритромицина. Активность кларитромицина в отношении *Helicobacter pylori* при нейтральном значении pH выше, чем при кислом значении pH. Исследования *in vitro* показали, что штаммы Enterobacteriaceae и Pseudomonas, как и грамотрицательные бактерии, не продуцирующие лактозу, нечувствительны к кларитромицину.

Кларитромицин активен in vitro и в клинической практике в отношении большинства штаммов следующих микроорганизмов:

- аэробные грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Listeria monocytogenes;*
- аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis;*
- другие микроорганизмы: *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, Mycobacterium avium* complex (включает *Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare), Helicobacter pylori**.

*Если эрадикация *H. pylori* не была достигнута при применении комбинации, в которую входил кларитромицин, может развиться устойчивость штаммов *H. pylori* к кларитромицину. Поэтому у пациентов, у которых комбинация с кларитромицином оказалась неэффективной, следует по возможности оценить чувствительность *H. pylori* к кларитромицину и в соответствии с результатом подобрать схему терапии.

Кларитромицин активен in vitro в отношении большинства штаммов перечисленных ниже микроорганизмов, однако клиническая эффективность и безопасность его применения не установлены:

- аэробные грамположительные микроорганизмы: *Streptococcus agalactiae,* Streptococci (группы C, F, G), Viridans group streptococci;
- аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Bordetella pertussis, Pasteurella multocida, Legionella pneumophila, Campylobacter jejuni;*
- другие микроорганизмы: *Chlamydia trachomatis;*
- анаэробные грамположительные микроорганизмы: *Clostridium perfringens, Peptococcus niger, Propionibacterium acnes;*
- анаэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Bacteroides fragilis.*

Кларитромицин оказывает бактерицидное действие против нескольких разновидностей бактерий: *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Helicobacter pylori* и *Campylobacter spp.*

Бета-лактамазы микроорганизмов не влияют на эффективность кларитромицина.

Большинство штаммов метициллин- и оксациллинрезистентных стафилококков не чувствительны к кларитромицину.

5.2. Фармакокинетические свойства

Всасывание

Кларитромицин хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта после перорального применения лекарственного препарата в форме таблеток. Абсолютная биодоступность кларитромицина в форме таблеток 250 мг составляет приблизительно 50%.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

При применении кларитромицина в дозе 500 мг 3 раза в сутки его концентрация в плазме крови более высокая, чем при применении в дозе 500 мг 2 раза в сутки.

Максимальные равновесные концентрации кларитромицина в плазме достигались в течение 3 дней и составляли приблизительно 1-2 мкг/мл при применении дозы 250 мг каждые 12 ч и 3-4 мкг/мл при применении дозы 500 мг каждые 8-12 ч. При применении дозы 250 мг каждые 12 ч равновесная максимальная концентрация основного метаболита 14-ОН-кларитромицина достигала значения приблизительно 0,6 мкг/мл. При применении дозы 500 мг каждые 8-12 ч максимальная равновесная концентрация 14-ОН-кларитромицина была незначительно выше (до 1 мкг/мл). При любом из этих режимов дозирования равновесная концентрация метаболита обычно достигается в течение 3-4 дней.

При однократном приеме кларитромицина в дозе 500 мг прием пищи приводит к незначительной задержке начала абсорбции кларитромицина, увеличивая время достижения максимальной концентрации в крови от приблизительно 2 ч до 2,5 ч. У здоровых взрослых добровольцев мужского и женского пола, принимавших кларитромицин не натощак, максимальные концентрации в плазме достигались в пределах 2-3 ч после приема лекарственного препарата внутрь. Прием пищи также приводит к увеличению максимальной концентрации кларитромицина в плазме крови приблизительно на 24%, но не влияет на степень биодоступности кларитромицина. Прием пищи не оказывает влияния на начало образования активного метаболита (14-ОН-кларитромицин) или на его максимальную концентрацию в плазме крови, но незначительно снижает степень образования данного метаболита, на что указывает снижение на 11% параметра AUC. Таким образом, препарат Кларитромицин ФТ можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

При применении в терапевтических дозах кларитромицин на 80% связывается с белками плазмы крови. Как и другие макролиды, кларитромицин характеризуется низкой степенью ионизации и растворяется в липидах, в связи с чем хорошо распределяется в различные органы, ткани и жидкости организма. Кларитромицин хорошо проникает в различные клетки организма. Из-за создания высоких внутриклеточных концентраций концентрации в тканях в несколько раз выше, чем концентрации в сыворотке. Кларитромицин обнаруживается в концентрациях, значительно превышающих сывороточные, в слюне, мокроте, отделяемом среднего уха, бронхиальном секрете, ткани предстательной железы и других тканях. Кларитромицин обнаруживается в слизи желудка. Содержание кларитромицина в слизи и ткани желудка при применении его совместно с омепразолом выше, чем при монотерапии кларитромицином. Отсутствуют доступные данные относительно проникновения в цереброспинальную жидкость. Примеры концентраций в тканях и сыворотке представлены в таблице ниже.

Концентрации кларитромицина (после применения дозы 250 мг каждые 12 ч)		
Тип ткани	Концентрация в ткани (мкг/г)	Концентрация в сыворотке (мкг/мл)
Миндалина	1,6	0,8
Легкое	8,8	1,7

14-ОН-кларитромицин, как и кларитромицин, быстро распределяется по тканям и жидкостям организма.

Метаболизм

Кларитромицин метаболизируется в печени с участием ферментов системы цитохрома P450. Метаболизм включает в основном N-деалкилирование, окисление и стереоспецифическое гидроксилирование в положении C14. Активный метаболит 14-ОН-кларитромицин образуется в процессе пресистемного метаболизма (эффект первого прохождения).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Выведение

Период полувыведения кларитромицина составляет приблизительно 3-4 ч при применении дозы 250 мг каждые 12 ч и увеличивается до 5-7 ч при применении дозы 500 мг каждые 8-12 ч. При применении дозы 250 мг каждые 12 ч период полувыведения основного метаболита 14-ОН-кларитромицина составляет 5-6 ч. При применении дозы 500 мг каждые 8-12 ч период полувыведения 14-ОН-кларитромицина составляет приблизительно 7-9 ч.

При применении кларитромицина в форме таблеток в дозе 250 мг каждые 12 ч приблизительно 20% от дозы выделяется с мочой в виде кларитромицина. При применении кларитромицина в форме таблеток в дозе 500 мг каждые 12 ч с мочой выводится несколько большее количество кларитромицина – приблизительно 30% от дозы. Почечный клиренс кларитромицина характеризуется относительной независимостью от дозы и приблизительно соответствует нормальной скорости клубочковой фильтрации. Основной метаболит, обнаруживаемый в моче, – 14-ОН-кларитромицин (примерно 10-15% от дозы при применении кларитромицина в форме таблеток в дозе 250 мг или 500 мг каждые 12 ч). Остальная часть дозы выводится большей частью с калом, преимущественно через желчь. В кале обнаруживается 5-10% исходного соединения.

Линейность

Фармакокинетика кларитромицина при применении его в дозах 250 мг и 500 мг каждые 8-12 ч характеризуется незначительной нелинейностью.

Фармакокинетика кларитромицина не линейна из-за насыщения печеночного метаболизма при высоких дозах.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Кларитромицин широко распределяется в тканях и жидкостях организма. Из-за высокого проникновения в ткани внутриклеточные концентрации выше, чем концентрации в сыворотке. Наиболее важные фармакодинамические параметры для прогнозирования активности макролидов окончательно не установлены. Время, превышающее МИК (Т/МИК), может лучше всего коррелировать с эффективностью кларитромицина, однако, поскольку концентрации кларитромицина, достигаемые в респираторных тканях и жидкости эпителиальной выстилки превышают таковые в плазме, использование параметров, основанных на концентрациях в плазме, может не дать точного прогнозирования ответа для инфекций дыхательных путей.

Фармакокинетика в особых случаях

Пожилой возраст

У пожилых людей (возраст 65-81 год) C_{max} кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина были существенно выше, а почечный клиренс ниже, чем у молодых людей в возрасте 18-30 лет. Однако разницы между двумя группами не выявили, когда была внесена поправка на клиренс креатинина. Изменения фармакокинетики кларитромицина являются отражением функции почек, а не возраста пациента.

В клинических испытаниях у пожилых пациентов не было выявлено увеличенной частоты нежелательных реакций по сравнению с более молодыми пациентами. Однако пожилые пациенты могут быть более склонными к развитию желудочковых аритмий, чем более молодые пациенты.

Большинство сообщений об острой почечной недостаточности на фоне применения блокаторов кальциевых каналов, метаболизирующихся с участием CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем, нифедипин), имели отношение к применению у пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше.

Сообщения о случаях токсичности колхицина, иногда со смертельным исходом, при одновременном использовании кларитромицина и колхицина (некоторые случаи зарегистрированы у пациентов с почечной недостаточностью) также касались в особенности пожилых пациентов.

Нарушения функции почек

У пациентов с нарушенной функцией почек, получавших кларитромицин внутрь в дозе 500 мг повторно, $T_{1/2}$, C_{max}, C_{min} кларитромицина и его метаболита были выше, а константа скорости элиминации ниже, чем у здоровых людей. Степень отклонения этих параметров зависела от степени почечной недостаточности: при более выраженном нарушении функции почек различия были более значительными.

Нарушения функции печени

У пациентов с нарушенной функцией печени концентрация кларитромицина в равновесном состоянии (C_{ss}) не отличается от таковой у здоровых людей, в то же время обнаружено некоторое уменьшение концентрации активного метаболита. Снижение образования 14-ОН-кларитромицина частично нивелировалось увеличением почечного клиренса кларитромицина у пациентов с нарушенной функцией печени по сравнению со здоровыми людьми.

5.3. Доклинические данные

В исследованиях острой токсичности у мышей и крыс медиана величин летальной дозы была выше, чем наиболее высокая доза, возможная для применения (5 г/кг).

В исследованиях с введением повторных доз токсичность была связана с величиной дозы, длительностью применения и видом животных. Собаки были более чувствительными, чем приматы и крысы. Основными признаками токсичности выступали рвота, слабость, снижение потребления пищи и снижение набора массы тела, слюнотечение, дегидратация и гиперактивность. У всех видов печень выступала основным органом-мишенью. Гепатотоксичность определялась по раннему увеличению значений показателей функциональных тестов. Отмена применения лекарственного препарата обычно приводила к возврату показателей к исходным нормальным значениям, либо наблюдалась тенденция к возврату к нормальным значениям. Другие ткани менее часто подвергались влиянию кларитромицина (в том числе желудок, тимус и другие лимфоидные ткани, почки). При введении доз, близких к терапевтическим, конъюнктивальная инъекция и слезотечение наблюдались только у собак. При введении очень высоких доз (400 мг/кг/сутки) у некоторых собак и обезьян развивались помутнения роговицы и/или отеки.

В исследованиях фертильности и влияния на репродукцию у крыс не выявлено нежелательных эффектов.

В исследованиях тератогенности у крыс (Wistar (пероральный путь введения) и Spraque-Dawley (пероральный и внутривенный пути введения)), у новозеландских белых кроликов и обезьян cynomolgous не выявлено тератогенного потенциала у кларитромицина. Однако в последующем подобном исследовании у крыс Sprague-Dawley установлена низкая (6%) частота развития аномалий со стороны сердечно-сосудистой системы, которые, вероятно, были связаны со спонтанной экспрессией генетических изменений. В двух исследованиях на мышах выявлена вариабельная (3-30%) частота возникновения расщелин неба; потери эмбрионов наблюдались у обезьян, но только при введении доз, которые оказывали явное токсическое воздействие на материнский организм.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Крахмал кукурузный
Крахмал прежелатинизированный
Повидон
Кросповидон (тип А)
Магния стеарат
Кремния диоксид коллоидный безводный
Целлюлоза микрокристаллическая

Состав пленочной оболочки:
Гипромеллоза (тип замещения 2910)
Титана диоксид
Тальк
Макрогол 400
Краситель «Хинолиновый желтый» (Е 104)

6.2. Несовместимость
Не применимо.

6.3. Срок годности
3 года.
Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении
Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержимое упаковки
По 7 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе фольги алюминиевой. По 7 таблеток или по 14 таблеток в банке из полиэтилентерефталата с гофрой для уплотнения таблеток и капсул и колпачком полимерным винтовым.
Каждые 1 или 2 контурные ячейковые упаковки или банку из полиэтилентерефталата вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним
Нет особых требований.

6.7. Условия отпуска из аптек
По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ
ООО «Фармтехнология»
220024, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Корженевского, 22
Телефон/факс: +375 17 309 44 88, e-mail: ft@ft.by.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)
Дата первой регистрации: 26.12.2013 г.
Дата последнего подтверждения регистрации: 28.12.2018 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь