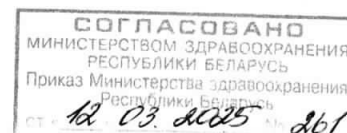


НД РБ
1915Б-2019

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
КЛАРИТРОМИЦИН ФАРМЛЭНД**

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кларитромицин ФАРМЛЭНД, 250 мг, таблетки, покрытые оболочкой
Кларитромицин ФАРМЛЭНД, 500 мг, таблетки, покрытые оболочкой



2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующим веществом является кларитромицин.

Кларитромицин ФАРМЛЭНД, 250 мг, таблетки, покрытые оболочкой
Каждая таблетки содержит 250 мг кларитромицина.

Кларитромицин ФАРМЛЭНД, 500 мг, таблетки, покрытые оболочкой
Каждая таблетки содержит 500 мг кларитромицина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата Кларитромицин ФАРМЛЭНД, таблетки, покрытые оболочкой: азотсодержащий краситель тартразин.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой.

Кларитромицин ФАРМЛЭНД 250 мг, таблетки, покрытые оболочкой
Таблетки розового цвета, круглые, двояковыпуклые, покрытые оболочкой.

Кларитромицин ФАРМЛЭНД 500 мг, таблетки, покрытые оболочкой
Таблетки розового цвета, продолговатой формы, двояковыпуклые, покрытые оболочкой, с риской с обеих сторон. Риски на таблетке предназначена для разламывания с целью облегчения проглатывания таблетки, а не для разделения на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

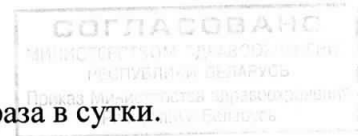
Лечение следующих бактериальных инфекций, вызванных чувствительными к кларитромицину бактериями, у взрослых и подростков в возрасте 12 лет и старше при известной гиперчувствительности к бета-лактамам антибиотикам или когда бета-лактамы антибиотиков не подходят по другим причинам (см. разделы 4.4 и 5.1):

- инфекции верхних отделов дыхательных путей, например, стрептококковый фарингит, тонзиллит; острый бактериальный синусит (адекватно диагностированные);
- инфекции нижних отделов дыхательных путей, например, обострение хронического бронхита (адекватно диагностированное); легкая и среднетяжелая внебольничная бактериальная пневмония;
- инфекции кожи и подкожных тканей легкой и средней степени тяжести (например, импетиго, рожа, эритезма);
- в соответствующей комбинации с антибактериальными средствами и подходящим средством для лечения язв для эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с язвами двенадцатиперстной кишки, ассоциированными с *Helicobacter pylori* (см. раздел 4.2). Это показание предназначено только для взрослых.

Следует учитывать официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных средств.

4.2. Режим дозирования и способ применения

1915Б-2019



Режим дозирования

По 1 таблетке (250 мг) 2 раза в сутки.

В случае более тяжелых инфекций дозу увеличивают до 500 мг 2 раза в сутки.

Обычная продолжительность лечения составляет от 5 до 14 дней.

Исключение составляют внебольничная пневмония и синусит, которые требуют лечения от 6 до 14 дней.

Дозы для лечения микобактериальных инфекций, кроме туберкулеза:

При микобактериальных инфекциях рекомендуемая доза кларитромицина составляет 500 мг 2 раза в сутки.

Лечение диссеминированных МАС-инфекций у пациентов со СПИД следует продолжать до тех пор, пока имеется клиническая и микробиологическая эффективность.

Кларитромицин следует назначать в комбинации с другими антимикробными препаратами, активными в отношении данных возбудителей. Длительность лечения других нетуберкулезных микобактериальных инфекций устанавливает врач.

Для профилактики инфекций, вызванных МАС:

Рекомендуемая доза кларитромицина для взрослых – 500 мг 2 раза в сутки.

При одонтогенных инфекциях доза кларитромицина составляет 250 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Для эрадикации Helicobacter pylori

У пациентов с язвенной болезнью, вызванной *Helicobacter pylori*, кларитромицин можно назначать по 500 мг 2 раза в сутки в комбинации с другими антимикробными препаратами и ингибиторами протонного насоса в течение 7-14 дней, в соответствии с национальными и международными рекомендациями по лечению инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин назначают половину обычной дозы кларитромицина, то есть 250 мг 1 раз в сутки или, при более тяжелых инфекциях, по 250 мг 2 раза в сутки. Лечение таких пациентов продолжают не более 14 дней.

Дети и подростки

Режим дозирования у детей от 12 до 18 лет не отличается от режима дозирования у взрослых.

Применение кларитромицина в виде таблеток у детей младше 12 лет не изучалось.

Пожилые люди

Режим дозирования у пациентов пожилого возраста не отличается от режима дозирования у взрослых.

Способ применения

Препарат предназначен для приема внутрь. Таблетки не следует разламывать. Их следует проглатывать целиком, запивая жидкостью.

Риска на таблетке предназначена для разламывания с целью облегчения проглатывания таблетки, а не для деления на равные дозы.

Кларитромицин можно принимать независимо от приема пищи, так как пища не влияет на степень биодоступности.

4.3. Противопоказания

- Повышенная чувствительность к макролидным антибиотикам или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременное применение кларитромицина с тикагрелором, ивабрадином или ранолазином.
- Одновременное применение кларитромицина с любым из следующих действующих веществ: астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид и терфенадин из-за риска удлинения интервала QT и нарушений сердечного ритма, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и «пируэтную тахикардию» (см. разделы 4.4 и 4.5).
- Одновременное применение кларитромицина с производными эрготамина (эрготамином или диgidроэрготамином), поскольку может возникнуть эрготоксичность (см. раздел 4.5).

19155-2019

- Одновременное применение кларитромицина и мидазолама для перорального применения (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение кларитромицина и ломитапида (см. раздел 4.5).
- Кларитромицин не следует применять у пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе (врожденное или подтвержденное приобретенное удлинение интервала QT) или желудочковой аритмией (в том числе *torsades de pointes*) (см. раздел 4.4 и 4.5).
- Кларитромицин не следует применять у пациентов с электролитными нарушениями (гипокалиемия или гипомagneмизм) из-за риска удлинения интервала QT.
- Кларитромицин нельзя применять у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, которая сочетается с нарушениями функций почек.
- Кларитромицин нельзя применять одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые активно метаболизируются CYP3A4 (ловастатин или симvastатин) из-за повышенного риска миопатии, включая рабдомиолиз (см. раздел 4.5).
- Как и другие сильные ингибиторы CYP3A4, кларитромицин не следует применять у пациентов, принимающих колхицин.
- Холестатическая желтуха или нарушения функций печени, связанные с кларитромицином, в анамнезе.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Беременность

Беременным женщинам кларитромицин можно назначать только после тщательной оценки соотношения польза–риск, особенно в течение первых трех месяцев беременности (см. раздел 4.6).

Нарушение функции печени

Кларитромицин метаболизируется преимущественно в печени. Поэтому следует соблюдать осторожность при применении данного препарата у пациентов с нарушением функции печени. У пациентов с подозрением на нарушение функции печени следует тщательно контролировать концентрацию трансаминаз (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ)), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и билирубина в сыворотке крови (см. раздел 4.3).

Имеются сообщения о развитии на фоне применения кларитромицина нарушений функции печени, включая повышение концентрации печеночных ферментов, гепатоцеллюлярный и/или холестатический гепатит с желтухой или без нее. Эти нарушения могут иметь тяжелую степень, но обычно обратимы. Сообщается о случаях фатальной печеночной недостаточности (см. раздел 4.8), обычно связанной с серьезными заболеваниями и/или приемом других гепатотоксичных препаратов. При появлении таких симптомов гепатита, как анорексия, желтуха, темная моча, зуд или болезненность живота, следует незамедлительно прекратить прием кларитромицина.

Почечная недостаточность

Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении кларитромицина пациентам с тяжелой почечной недостаточностью. При почечной недостаточности средней и тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин) кларитромицин следует применять только под тщательным медицинским наблюдением (см. раздел 4.2).

Другие макролидные антибиотики, такие как линкомицин и клиндамицин

Следует обратить внимание на возможную перекрестную резистентность возбудителей к кларитромицину и другим макролидным антибиотикам (например, эритромицину), а также линкомицину и клиндамицину. Поэтому одновременный прием нескольких препаратов этой группы не рекомендуется.

Колхицин

Имеются посмаркетинговые сообщения о случаях отравления колхицином при его совместном применении с кларитромицином, особенно у пожилых пациентов. У некоторых из этих пациентов была почечная недостаточность. Сообщается также о случаях смерти пациентов с почечной недостаточностью (см. раздел 4.5). Одновременное применение кларитромицина и колхицина противопоказано (см. раздел 4.3).

Применение антибактериальных препаратов (таких как кларитромицин) для лечения инфекций, вызванных *H. Pylori*, может привести к селекции микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам.

Следует соблюдать осторожность при назначении кларитромицина и триазолобензодиазепинов, таких как триазолам и мидазолам для внутривенного введения или оромукозального применения (см. раздел 4.5).

Сердечно-сосудистые нарушения

Сообщается об удлинении интервала QT, отражающем реполяризацию сердца, у пациентов, получавших макролиды, в том числе кларитромицин. Это связано с риском развития аритмий, в том числе *torsades de pointes* (см. раздел 4.8). В связи с повышенным риском удлинения интервала QT и желудочковых аритмий (в том числе *torsades de pointes*) кларитромицин противопоказан пациентам, которые принимают астемизол, цизаприд, домперидон-пимозид и терфенадин, пациентам с нарушениями электролитного баланса, такими как гипермагниемия и гипокалиемия, а также пациентам с удлинением интервала QT или желудочковой аритмией в анамнезе (см. раздел 4.3).

Необходимо тщательно оценивать соотношение польза–риск при назначении кларитромицина пациентам, которые принимают гидроксихлорохин или хлорохин, вследствие повышенного риска сердечно-сосудистых нарушений и сердечно-сосудистой смертности (см. раздел 4.5).

Также кларитромицин следует назначать с осторожностью:

- пациентам с ишемической болезнью сердца;
- пациентам, которые одновременно принимают удлиняющие интервал QT препараты, кроме противопоказанных.

В эпидемиологических исследованиях неблагоприятных сердечно-сосудистых нарушений при применении макролидов получены противоречивые результаты. В некоторых наблюдательных исследованиях показаны редкие случаи кратковременного риска аритмии, инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности, связанной с макролидами, в том числе с кларитромицином. При назначении кларитромицина эти данные необходимо учитывать в рамках оценки соотношения польза–риск.

Пневмония

Учитывая растущую частоту устойчивости *Streptococcus pneumoniae* к макролидам, при назначении кларитромицина для лечения внебольничной пневмонии важно выполнить анализ чувствительности возбудителя. При внутрибольничной пневмонии кларитромицин следует назначать в сочетании с другими подходящими антибиотиками.

Инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести

Эти инфекции чаще всего вызывают *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, которые могут быть устойчивыми к макролидам. Поэтому необходимо выполнять анализ чувствительности возбудителей. В случае невозможности использоваться бета-лактамы антибиотиков (например, из-за аллергии), препаратами выбора могут быть другие антибиотики, например, клиндамицин. В настоящее время применение макролидов рассматривают только при некоторых инфекциях кожи и мягких тканей, таких как инфекции, вызванные *Corynebacterium minutissimum*, угри обыкновенные и рожистое воспаление, а также в ситуациях, когда недопустимо назначение пенициллина.

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)), следует незамедлительно прекратить лечение кларитромицином и назначить соответствующую терапию.

Тяжелая диарея и колики

На фоне применения практически всех антибактериальных препаратов, включая кларитромицин, регистрируются случаи диареи, вызванной *Clostridium difficile*, тяжесть которых может варьировать от легкой диареи до фатального колита (см. раздел 4.8.). Лечение антибактериальными препаратами нарушает нормальную микрофлору кишечника, что приводит

19155-2019

СОГЛАСОВАНО

к чрезмерному росту *Clostridium difficile*.

Вероятность развития диареи, связанной с *Clostridium difficile*, необходимо рассматривать у всех пациентов, у которых диарея развилась после терапии антибиотиками. Сообщается о случаях связанной с *Clostridium difficile* диареи в течение 2 месяцев после применения антибиотиков, поэтому необходимо тщательное наблюдение за состоянием пациентов.

Необходимо рассмотреть возможность отмены кларитромицина, выполнить анализ на чувствительность возбудителя и назначить адекватную терапию. Нельзя назначать препараты, подавляющие перистальтику.

Как и в случае с другими антибиотиками, длительное лечение кларитромицином может привести к появлению и размножению резистентных бактерий и грибов. В случае суперинфекции следует начать соответствующую терапию.

Следует также учитывать возможность перекрестной резистентности между кларитромицином и другими макролидами, а также линкомицином и клиндамицином.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кларитромицина с препаратами, индуцирующими фермент цитохром CYP3A4 (см. раздел 4.5).

Пероральные гипогликемические препараты/инсулин

Одновременное применение кларитромицина и пероральных гипогликемических препаратов (таких как производные сульфонилмочевины) и/или инсулина может вызвать значимую гипогликемию. Рекомендуется тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови (см. раздел 4.5).

Пероральные антикоагулянты

Одновременное применение кларитромицина и варфарина сопровождается риском серьезных кровотечений, а также значимого увеличения международного нормализованного отношения (МНО) и протромбинового времени. Во время одновременного приема кларитромицина и пероральных антикоагулянтов следует регулярно контролировать значения этих показателей.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кларитромицина и пероральных антикоагулянтов прямого действия, таких как дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан, особенно у пациентов с высоким риском кровотечений (см. раздел 4.5).

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Одновременное применение кларитромицина и ловастатина или симвастатина противопоказано (см. раздел 4.3). Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении кларитромицина и других статинов. Имеются сообщения о развитии рабдомиолиза у пациентов, которые одновременно получали кларитромицин и статины. Пациентов следует наблюдать на предмет выявления признаков и симптомов миопатии.

В случаях, когда невозможно избежать одновременного применения кларитромицина и статинов, рекомендуется назначать минимальную рекомендуемую дозу статина. Можно рассмотреть назначение другого статина, метаболизм которого не зависит от CYP3A (например, флувастатина) (см. раздел 4.5).

Вспомогательные вещества

Препарат содержит краситель тартразин, который может вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказанные комбинации

Применение следующих препаратов совместно с кларитромицином противопоказано в связи с возможностью развития серьезных нежелательных реакций.

Цизаприд, пимозид, терфенадин и астемизол

При совместном приеме кларитромицина с цизапридом, пимозидом, терфенадином или астемизолом сообщалось о повышении концентрации последних в плазме крови, что может привести к удлинению интервала QT и появлению сердечных аритмий, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. раздел 4.3.).

Алкалоиды спорыньи

Пострегистрационные исследования показывают, что при совместном применении кларитромицина с эрготамином или дигидроэрготамином возможны следующие эффекты, связанные с острым отравлением препаратами группы эрготаминов: сосудистый спазм, ишемия конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему.

Одновременный прием кларитромицина с алкалоидами спорыньи противопоказан (см. раздел 4.3.).

Мидазолам для приема внутрь

При совместном применении мидазолама и кларитромицина в форме таблеток (500 мг 2 раза в сутки) отмечалось увеличение площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) мидазолама в 7 раз после перорального приема.

Одновременный прием кларитромицина с мидазоламом для перорального применения противопоказан (см. раздел 4.3.).

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Одновременный прием кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказан (см. раздел 4.3.) 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 с другими статинами. В случае необходимости совместного приема рекомендуется принимать наименьшую дозу статина. Рекомендуется применять статины, не зависящие от метаболизма изофермента CYP3A (например, флувастатин). Следует контролировать развитие признаков и симптомов миопатии.

Ломитапид

Одновременный прием кларитромицина с ломитапидом противопоказан из-за риска существенного повышения активности трансаминаз в плазме крови (см. раздел 4.3.).

Влияние других лекарственных препаратов на кларитромицин

Препараты, являющиеся индукторами изофермента 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 индуктора изофермента CYP3A в плазме крови, которая может повыситься из-за ингибирования изофермента CYP3A кларитромицином. При совместном применении рифабутина и кларитромицина наблюдалось повышение плазменной концентрации рифабутина 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 крови 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 этравирина, но повышается концентрация активного метаболита 14-ОН-кларитромицина. Поскольку 14-ОН-кларитромицин обладает низкой активностью по отношению к МАС-инфекциям, может меняться общая активность в отношении этих возбудителей, поэтому для лечения МАС следует рассматривать альтернативное лечение.

Флуконазол

Совместный прием флуконазола в дозе 200 мг в сутки и кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза в сутки у 21 здорового добровольца привел к увеличению среднего значения минимальной равновесной концентрации кларитромицина (C_{min}) и площади под фармакокинетической кривой «концентрация в плазме крови – время» (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.

Ритонавир

Фармакокинетическое исследование показало, что совместный прием ритонавира в дозе 200 мг каждые 8 часов и кларитромицина в дозе 500 мг каждые 12 часов привел к заметному подавлению метаболизма кларитромицина. При совместном приеме ритонавира максимальная плазменная концентрация (C_{max}) кларитромицина увеличилась на 31%, C_{min} увеличилась на 182% и AUC – на 77%. Было отмечено практически полное подавление образования 14-ОН-кларитромицина. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина уменьшение его дозы у пациентов с нормальной почечной функцией не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью целесообразно рассмотреть следующие варианты коррекции дозы: при клиренсе креатинина 30-60 мл/мин дозу кларитромицина необходимо уменьшить на 50%; при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин дозу кларитромицина необходимо уменьшить на 75 %. Ритонавир не следует совместно принимать с кларитромицином в дозах, превышающих 1 г/сутки.

Сходные коррекции доз необходимо рассматривать у пациентов со сниженной функцией почек, если ритонавир используется как фармакокинетический «усилитель» при применении других ингибиторов протеазы ВИЧ, включая атазанавир и саквинавир (см. подраздел «Двунаправленное взаимодействие лекарств»).

Влияние кларитромицина на другие лекарственные препараты

Взаимодействия, обусловленные изоферментами CYP3A

Совместное применение кларитромицина, который, как известно, ингибирует CYP3A, и лекарственного препарата, который в первую очередь метаболизируется CYP3A, может сопровождаться повышением концентрации данного лекарственного препарата в крови, что может усилить или продлить как терапевтические эффекты, так и нежелательные реакции сопутствующего препарата.

Кларитромицин противопоказан пациентам, получающим субстраты CYP3A астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид и терфенадин вследствие риска удлинения интервала QT и сердечных аритмий, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. разделы 4.3 и 4.4).

Применение кларитромицина также противопоказано совместно с алкалоидами спорыньи, пероральным мидазоламом, ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизирующимися в основном с участием CYP3A4 (например, ловастатин и симвастатин), колхицином, тикагрелором, ранолазином и ивабрадином (см. раздел 4.3).

Одновременное применение кларитромицина с ломитапидом противопоказано вследствие возможности значительного повышения активности трансаминаз (см. раздел 4.3).

Требуется осторожность, если кларитромицин назначается совместно с другими препаратами, известными как субстраты фермента CYP3A, особенно если субстрат CYP3A имеет узкий запас безопасности (например, карбамазепин) и/или субстрат интенсивно метаболизируется этим ферментом. Можно рассмотреть корректировку дозы, и, когда это возможно, следует тщательно контролировать сывороточные концентрации лекарственных препаратов, которые в первую очередь метаболизируются с участием CYP3A, у пациентов, которые одновременно применяют кларитромицин.

Лекарственные препараты или классы лекарственных препаратов, которые, как известно или предполагается, метаболизируются одним и тем же изоферментом CYP3A, включают (но этот список не является исчерпывающим) алпразолам, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, ибрутиниб, метадон, метилпреднизолон, мидазолам (внутривенно), омепразол, пероральные антикоагулянты (например, варфарин, ривароксабан, апиксабан), атипичные антипсихотики (например, кветиапин), хинидин, рифабутин, силденафил, сиролимус, такролимус, триазолам и винбластин, хлорохин и гидроксихлорохин. Препараты, взаимодействующие по схожим механизмам через другие изоферменты в системе цитохрома P450, включают фенитоин, теофиллин и вальпроат.

Кортикостероиды

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кларитромицина с системными и ингаляционными кортикостероидами, которые метаболизируются преимущественно CYP3A, в связи с возможным повышением системного действия кортикостероидов. При одновременном применении препаратов, пациентов следует тщательно наблюдать на наличие нежелательных реакций системных кортикостероидов.

Антиаритмические средства (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 удлинения интервала QT, а также следует контролировать сывороточные концентрации этих препаратов.

При пострегистрационном применении сообщалось о случаях развития гипогликемии при совместном приеме кларитромицина и дизопирамида. Необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови при одновременном применении кларитромицина и дизопирамида.

Гидроксихлорохин и хлорохин

Кларитромицин следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих гидроксихлорохин и хлорохин (для них установлен риск удлинения интервала QT), в связи с потенциальной возможностью вызвать нарушение сердечного ритма и развитие серьезных нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы.

Пероральные гипогликемические средства/инсулин

При совместном применении кларитромицина и пероральных гипогликемических средств (например, производные сульфонилмочевины) и/или инсулина может наблюдаться выраженная гипогликемия. Одновременное применение кларитромицина с некоторыми гипогликемическими препаратами (например, натеглинид, пиоглитазон, репаглинид и росиглитазон) может привести к ингибированию изофермента CYP3A кларитромицином, в результате чего может развиваться гипогликемия. Рекомендуются тщательный контроль концентрации глюкозы.

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.

Пероральные антикоагулянты прямого действия

Пероральные антикоагулянты прямого действия дабигатран и эдоксабан являются субстратами для эффлюксного белка-переносчика P-гликопротеина (P-gp). Ривароксабан и апиксабан метаболизируются с участием изофермента CYP3A4 и также являются субстратами для P-gp. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кларитромицина с перечисленными лекарственными препаратами, особенно у пациентов с высоким риском кровотечения (см. раздел 4.4.).

Омепразол

Кларитромицин (по 500 мг каждые 8 часов) исследовался у здоровых взрослых добровольцев в комбинации с омепразолом (по 40 мг в сутки). При совместном применении кларитромицина и

омепразола равновесные плазменные концентрации омепразола были увеличены ($C_{\max}$, AUC_{0-24} и период полувыведения [$T_{1/2}$] 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 изофермента CYP3A. В то же время изофермент 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.

Теofilлин, карбамазетин

При совместном применении кларитромицина и теофилина или карбамазепина возможно повышение концентрации данных препаратов в системном кровотоке.

Толтеродин

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

Бензодиазепины (например, алпразолам, мидазолам, триазолам)

При совместном применении мидазолама и таблеток кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) отмечалось увеличение AUC мидазолама: в 2,7 раза после внутривенного введения мидазолама. Если вместе с кларитромицином применяется внутривенная форма мидазолама, следует тщательно контролировать состояние пациента для возможной коррекции дозы.

Введение лекарственного препарата через слизистую оболочку полости рта, которое дает возможность обойти пресистемную элиминацию лекарственного препарата, скорее всего, приведет к взаимодействию аналогичному тому, которое наблюдается при внутривенном введении мидазолама, а не при пероральном приеме.

Такие же меры предосторожности следует применять и к другим бензодиазепинам, которые метаболизируются изоферментом CYP3A, включая триазолам и алпразолам. Для бензодиазепинов, выведение которых не зависит от изофермента CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), маловероятно клинически значимое взаимодействие с кларитромицином.

При совместном применении кларитромицина и триазолама возможно воздействие на ЦНС, например сонливость и спутанность сознания. В связи с этим, в случае совместного применения, рекомендуется следить за симптомами нарушения ЦНС.

Взаимодействия с другими препаратами

Колхицин

Колхицин является субстратом как изофермента CYP3A, так и P-gp. Известно, что кларитромицин и другие макролиды являются ингибиторами изофермента CYP3A и P-gp. При совместном приеме кларитромицина и колхицина ингибирование P-gp и/или изофермента CYP3A может привести к усилению действия колхицина. Зарегистрированы пострегистрационные сообщения о случаях отравления колхицином при его одновременном приеме с кларитромицином, чаще у пожилых пациентов. Некоторые из описанных случаев происходили с пациентами, страдающими почечной недостаточностью. Как сообщалось, некоторые случаи заканчивались летальным исходом. Одновременное применение кларитромицина и колхицина противопоказано (см. раздел 4.3.).

Дигоксин

Предполагается, что дигоксин является субстратом P-gp. Известно, что кларитромицин ингибирует P-gp. При совместном приеме кларитромицина и дигоксина ингибирование P-gp кларитромицином может привести к усилению действия дигоксина. Пострегистрационные

исследования показали, что совместный прием дигоксина и кларитромицина также может привести к повышению сывороточной концентрации дигоксина. У некоторых пациентов отмечались клинические симптомы отравления дигоксином, включая потенциально летальные аритмии. При совместном приеме кларитромицина и дигоксина следует тщательно контролировать концентрацию дигоксина в сыворотке.

19155-2019

Зидовудин

Одновременный прием таблеток кларитромицина и зидовудина перорально взрослыми ВИЧ-инфицированными пациентами может привести к снижению равновесной концентрации зидовудина.

Поскольку кларитромицин влияет на всасывание зидовудина при пероральном приеме, взаимодействия можно в значительной степени избежать, принимая кларитромицин и зидовудин с интервалом в 4 часа.

Подобного взаимодействия не наблюдали у ВИЧ-инфицированных детей, принимавших детскую суспензию кларитромицина с зидовудином или дидезоксиинозином. Поскольку кларитромицин может препятствовать всасыванию зидовудина при их одновременном приеме внутрь у взрослых пациентов, подобное взаимодействие вряд ли возможно при использовании кларитромицина внутривенно.

Фенитоин и вальпроевая кислота

Имеются данные о взаимодействиях ингибиторов изофермента CYP3A (включая кларитромицин) с препаратами, которые не метаболизируются с помощью изофермента CYP3A (фенитоин и вальпроевой кислотой). Для данных препаратов, при совместном применении с кларитромицином, рекомендуется определение их сывороточных концентраций, так как имеются сообщения об их повышении.

Двунаправленные лекарственные взаимодействия

Атазанавир

Кларитромицин и атазанавир являются как субстратами, так и ингибиторами изофермента CYP3A. Существует свидетельство двунаправленного взаимодействия этих препаратов. Совместное применение кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) и атазанавира (400 мг 1 раз в сутки) может привести к двукратному увеличению воздействия кларитромицина и уменьшению воздействия 14-ОН-кларитромицина на 70%, с увеличением AUC атазанавира на 28%. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина уменьшение его дозы у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–60 мл/мин) доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50%. У пациентов с клиренс креатинина менее 30 мл/мин дозу кларитромицина следует снизить на 75%, используя для этого соответствующую лекарственную форму кларитромицина. Кларитромицин в дозах, превышающих 1000 мг в сутки, нельзя применять совместно с ингибиторами протеаз.

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов

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

Итраконазол

Кларитромицин и итраконазол являются субстратами и ингибиторами изофермента CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. Кларитромицин может повысить концентрацию итраконазола в плазме крови, в то время как итраконазол может повысить плазменную концентрацию кларитромицина. Пациентов, одновременно принимающих итраконазол и кларитромицин, следует тщательно обследовать на наличие симптомов усиления или увеличения длительности фармакологических эффектов этих препаратов.

Саквинавир

Кларитромицин и саквинавир являются субстратами и ингибиторами изофермента CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. Одновременное применение кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) и саквинавира (в мягких желатиновых капсулах, 1200 мг 3 раза в сутки) у 12 здоровых добровольцев вызывало увеличение AUC и C_{max} саквинавира 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 препаратов в течение ограниченного времени в дозах/составах, указанных выше, коррекция 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 саквинавиrom могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при терапии саквинарином/ритонавиrom. При приеме саквинавира совместно с ритонавиrom следует учитывать потенциальное влияние ритонавира на кларитромицин.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность применения кларитромицина во время беременности не установлена.

Основываясь на различных результатах, полученных в исследованиях на животных, а также на опыте применения у людей, нельзя исключить возможность неблагоприятного воздействия на эмбриофетальное развитие. Некоторые наблюдательные исследования, оценивающие воздействие кларитромицина в I и II триместрах беременности, выявили повышенный риск самопроизвольного аборта по сравнению с отсутствием антибиотикотерапии или применением других антибиотиков в аналогичные сроки беременности. Имеющиеся эпидемиологические исследования риска серьезных врожденных пороков развития при применении макролидов, включая кларитромицин, во время беременности демонстрируют противоречивые результаты.

Применение кларитромицина при беременности (особенно в I триместре) возможно только в случае, когда отсутствует альтернативная терапия, а потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Кормление грудью

Было установлено, что ребенок, находящийся на грудном вскармливании, может получить около 1,7% от принятой матерью дозы кларитромицина с поправкой на массу тела матери.

Безопасность применения кларитромицина для детей на грудном вскармливании не установлена. При необходимости приема в период грудного вскармливания кормление грудью необходимо прекратить.

Фертильность

Исследования, проведенные на крысах, показали отсутствие влияния на фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Данные относительно влияния кларитромицина на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами отсутствуют. Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами, учитывая потенциальную возможность головокружения, вертиго, спутанности сознания и дезориентации, которые могут возникнуть при применении данного препарата.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Самыми частыми нежелательными реакциями у взрослых и детей при лечении кларитромицином являются боль в животе, диарея, тошнота, рвота и искажение вкуса. Эти нежелательные реакции обычно слабо выражены и согласуются с известным профилем безопасности макролидных антибиотиков (см. «Табличное резюме нежелательных реакций»).

В клинических исследованиях не выявили значимых различий частоты данных нежелательных реакций между группами пациентов с инфекциями, вызванными микобактериями, и без таких инфекций.

Табличное резюме нежелательных реакций

1915Б-2019

Нежелательные реакции классифицированы по системно-органным классам (СОК) и категориям частоты. Категории частоты определялись согласно следующему правилу: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$) и частота неизвестна (частоту определить невозможно на основании имеющихся данных).

СОК	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Нечасто	Целлюлит ¹ , кандидоз, гастроэнтерит ² , вторичные инфекции ³ (в том числе вагинальные)
	Частота неизвестна	Псевдомембранозный колит, рожа
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Лейкопения, нейтропения ⁴ , тромбоцитемия ³ , эозинофилия ⁴
	Частота неизвестна	Агранулоцитоз, тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Анафилактоидная реакция ¹ , гиперчувствительность
	Частота неизвестна	Анафилактическая реакция, ангионевротический отек
Нарушения метаболизма и питания	Нечасто	Анорексия, снижение аппетита
Психические нарушения	Часто	Бессонница
	Нечасто	Беспокойство, повышенная возбудимость ³
	Частота неизвестна	Психотические расстройства, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, нарушения сновидений («кошмарные сновидения»), мания
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Дисгевзия, головная боль
	Нечасто	Потеря сознания ¹ , дискинезия ¹ , головокружение, сонливость, тремор
	Частота неизвестна	Судороги, агевзия (потеря вкусовых ощущений), паросмия, аносмия, парестезия
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Нечасто	Вертиго, нарушение слуха, звон в ушах
	Частота неизвестна	Глухота (обычно разрешается после отмены препарата)
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Остановка сердца ¹ , фибрилляция предсердий ¹ , удлинение интервала QT на электрокардиограмме, экстрасистолия ¹ , ощущение сердцебиения
	Частота неизвестна	Желудочковая тахикардия, в том числе типа «пируэт», фибрилляция желудочков
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Вазодилатация ¹
	Частота неизвестна	Кровотечение
Нарушение со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Астма ¹ , носовое кровотечение ² , тромбоэмболия легочной артерии ¹
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в области живота
	Нечасто	Эзофагит ¹ , гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь ² , гастрит, прокталгия ² , стоматит, глоссит, вздутие живота, запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм

СОК	Частота	Нежелательные реакции
	Частота неизвестна	Острый панкреатит, изменение цвета языка и зубов
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Отклонение результата печеночной пробы от нормы
	Нечасто	Холестаз ⁴ , гепатит ⁴ , повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ) ⁴
	Частота неизвестна	Нарушение функции печени, гепатоклеточный и/или холестатический гепатит с желтухой или без нее
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь, интенсивное потоотделение
	Нечасто	Дерматит буллезный ¹ , зуд, крапивница, макулопапулезная сыпь ³
	Частота неизвестна	Серьезные кожные нежелательные реакции (например, острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром)), акне
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Нечасто	Мышечный спазм ³ , костно-мышечная скованность ¹ , миалгия ²
	Частота неизвестна	Рабдомиолиз ^{2*} , миопатия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Частота неизвестна	Почечная недостаточность, интерстициальный нефрит
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Флебит в месте инъекции ¹
	Часто	Боль в месте инъекции ¹ , воспаление в месте инъекции ¹
	Нечасто	Недомогание ⁴ , гипертермия ³ , астения, боль в грудной клетке ⁴ , озноб ⁴ , утомляемость
Лабораторные и инструментальные данные	Нечасто	Повышение концентрации креатинина ¹ , повышение концентрации мочевины ¹ , изменение отношения альбумин/глобулин ¹ , лейкопения, нейтропения ⁴ , эозинофилия ⁴ , тромбоцитемия ³
	Частота неизвестна	Агранулоцитоз, тромбоцитопения, увеличение значения международного нормализованного отношения (МНО), удлинение протромбинового времени, изменение цвета мочи, повышение концентрации билирубина в крови, щелочной фосфатазы ⁴ , лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ⁴

Примечания:

*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).

¹Сообщения о данных нежелательных реакциях получены только при применении препарата в форме лиофилизата для приготовления раствора для инфузий.

²Сообщения о данных нежелательных реакциях получены только при применении препарата в форме таблеток с пролонгированным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой.

³Сообщения о данных нежелательных реакциях получены только при применении препарата в форме гранул для приготовления суспензии для приема внутрь.

⁴Сообщения о данных нежелательных реакциях были получены только при применении препарата в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

Отдельные группы пациентов

Дети

Предполагается, что частота, тип и тяжесть нежелательных реакций у детей такая же, как у взрослых.

Пациенты со сниженным иммунитетом

У пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) и другими иммунодефицитами, получающих кларитромицин в более высоких дозах в течение длительного времени для лечения микобактериальных инфекций, часто трудно отличить нежелательные реакции 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 активности АСТ и АЛТ в крови. Также отмечались случаи нежелательных явлений с низкой частотой возникновения, такие как одышка, бессонница и сухость во рту.

У пациентов со сниженным иммунитетом оценили значимые отклонения лабораторных показателей от нормы (резкое повышение или снижение). На основании данного критерия у 2-3% пациентов, получавших кларитромицин в дозе 1000 мг в сутки, было зарегистрировано значимое повышение активности АСТ и АЛТ в крови, а также снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов. У небольшого числа пациентов также регистрировали повышение концентрации остаточного азота мочевины.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам рекомендуется направлять информацию о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <http://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы

Прием большой дозы кларитромицина может вызвать 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 (промывание желудка, прием активированного угля и другое) и провести симптоматическую терапию. Гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывают существенного влияния на концентрацию кларитромицина в сыворотке крови, что характерно и для других препаратов группы макролидов.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные препараты системного действия. Макролиды, линкозамиды и стрептограминны. Макролиды.

Код АТХ: J01FA09

19155-2019

Механизм действия

Механизм действия кларитромицина основан на ингибировании биосинтеза белка за счет связывания с 50S рибосомальной субъединицей бактериальной рибосомы. Обычно это приводит к бактериостатическому эффекту.

Фармакокинетическая/фармакодинамическая зависимость

Эффективность существенно зависит от длительности периода, в течение которого концентрация действующего вещества превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для возбудителя.

Механизмы резистентности

В основе резистентности к кларитромицину могут лежать следующие механизмы:

- Эффлюкс: резистентность может быть обусловлена увеличением количества эффлюксных насосов в цитоплазматической мембране, что имеет значение только для 14- и 15-членных макролидов (так называемый М-фенотип).
- Изменение мишени: метилирование 23S рРНК снижает сродство к сайтам связывания рибосом, что обеспечивает устойчивость к макролидам (М), линкозамидам (L) и стрептограминам группы В (SB) (так называемый MLSB-фенотип).
- Ферментативная инактивация макролидов имеет минимальное клиническое значение.

У бактерий с М-фенотипом наблюдается полная перекрестная резистентность к кларитромицину и азитромицину, эритромицину, рокситромицину. Бактерии с MLSB-фенотипом также обладают перекрестной резистентностью к клиндамицину и стрептограмину В. Также они обладают частичной перекрестной резистентностью к 16-членному макролиду спирамицину.

Кларитромицин обычно активен в отношении следующих микроорганизмов *in vitro*:

Грамположительные микроорганизмы:

Staphylococcus aureus (чувствительные к метициллину)

Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Альфа-гемолитические стрептококки (группа *Viridans*)

Streptococcus agalactiae

Listeria monocytogenes

Streptococcus pneumoniae (пневмококки)

Грамотрицательные микроорганизмы

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Moraxella (Branhamella) catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae

Legionella pneumophila

Bordetella pertussis

Helicobacter pylori

Campylobacter jejuni

Микоплазмы

Mycoplasma pneumoniae

Ureaplasma urealyticum

Другие микроорганизмы

Chlamydia trachomatis

Mycobacterium avium

Mycobacterium leprae

Mycobacterium kansasii

Mycobacterium chelonae

Mycobacterium fortuitum

Mycobacterium intracellulare

Анаэробы

Чувствительные к макролидам *Bacteroides fragilis*
Clostridium perfringens
Peptococcus species
Peptostreptococcus species
Propionibacterium acnes

НД РБ
 19155-2019

Пороговые значения чувствительности

Определения: Ч – чувствителен при стандартной экспозиции; П – чувствителен при повышенной экспозиции; Р – резистентен.

Чувствительность к кларитромицину определяют стандартным методом серийных разведений. В таблице ниже представлены значения МПК для чувствительных и резистентных микроорганизмов (пороговые значения по данным Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST), версия 14.0 от 01.01.2024 г., www.eucast.org).

Возбудитель	Ч	Р
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
<i>Streptococcus spp.</i> (группы А, В, С, G) ¹	≤ 0,25 мг/л	> 0,25 мг/л
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 мг/л	> 0,5 мг/л
<i>Viridans group streptococcus</i>	НД	НД
<i>Haemophilus influenza</i> ²	см. примечание	см. примечание
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 0,25 мг/л	> 0,25 мг/л
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 0,25 мг/л	> 0,25 мг/л

Примечания:

¹Для скрининга устойчивости стафилококков, стрептококков групп А, В, С и G, *Moxarella catarrhalis* к макролидам можно использовать эритромицин. Изоляты, отнесенные к категории чувствительных, могут быть чувствительными к азитромицину, кларитромицину и рокситромицину. Изоляты, отнесенные к категории устойчивых, необходимо проверять на чувствительность к отдельным антибиотикам или на наличие устойчивости.

²Клинические данные об эффективности макролидов при респираторных инфекциях, вызванных *H. influenzae*, противоречивы из-за высоких показателей спонтанного излечения. Если возникнет необходимость протестировать какой-либо макролид против этого вида, следует использовать эпидемиологические пороговые значения (ECOFF) для выявления штаммов с приобретенной устойчивостью. ECOFF для кларитромицина составляет 32 мг/л.

НД = недостаточно данных, которые подтверждают восприимчивость микроорганизмов к терапии.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Благодаря своей химической структуре (6-О-метилэритромицин) кларитромицин не разрушается под действием желудочного сока. После приема внутрь препарат быстро и равномерно всасывается, преимущественно в тонкой кишке.

При приеме кларитромицина в обычной терапевтической суточной дозе (250 мг 2 раза в сутки) максимальная концентрация препарата в сыворотке крови взрослых достигала 1-2 мкг/мл, период полувыведения из сыворотки крови составляет 3-4 часа. При приеме кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза в сутки максимальная концентрация в плазме крови составляла в среднем 2,8 мкг/мл; период полувыведения из сыворотки составлял 4,7 часа.

Абсолютная биодоступность препарата составляет 52-55%. Биодоступность активного ингредиента не зависит от приема пищи.

Распределение

При концентрации 0,45-4,5 мкг/мл степень связывания кларитромицина с белками плазмы крови составляет 72%. Степень связывания снижается по мере увеличения концентрации в плазме крови.

В доклинических и клинических исследованиях показано, что кларитромицин легко проникает в ткани. Достигаемая концентрация кларитромицина в плазме крови в несколько раз превышает концентрацию эритромицина, а значения его концентрации в других изученных тканях, кроме центральной нервной системы (например, спинномозговой жидкости), в 10 раз превышают соответствующие значения для эритромицина.

Значения концентрации кларитромицина в тканях (мг/кг, равновесное состояние после 2-

кратного приема доз 250 и 500 мг*):

	1 час	4 часа	12 часов
Легкие*	НД	17,5	3,8
Слизистая оболочка носа	4,2	8,3	2,8
Миндалины	1,8	6,7	2,6

НД = нет данных.

Биотрансформация и элиминация

Кларитромицин подвергается интенсивному метаболизму, преимущественно путем N-деметилирования или окисления в положении С-14. Гидроксилирование в положении С-14 является стереоспецифичным. Основным метаболитом в плазме крови является 14-гидрокси-(R)-эпимер кларитромицина, максимальная концентрация которого составляет 0,6 мкг/мл после приема кларитромицина в дозе 250 мг 2 раза в сутки. Небольшие количества дескладинозил-кларитромицина выявляли в плазме крови только после приема кларитромицина в высокой дозе 1200 мг.

У здоровых взрослых после приема в дозе 1000 мг 2 раза в сутки период полувыведения из плазмы крови кларитромицина составил 4,5-4,8 часа, а 14-гидроксикларитромицина – 6,9-8,7 часа.

Нелинейная фармакокинетика кларитромицина, а также относительное снижение активности гидроксилирования и N-деметилирования в положении С-14 при приеме более высоких доз свидетельствует о насыщении метаболизма при приеме в высоких дозах.

По результатам экспериментов с радиоактивно мечеными соединениями, кларитромицин выводится преимущественно (70-80%) с калом, 20-30% выводится в неизмененном виде почками.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов (65-81 год) после приема кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза в сутки наблюдались более высокие концентрации кларитромицина в крови по сравнению с более молодыми пациентами (21-29 лет). После введения 5-й дозы C_{max} составила 2,4 мкг/мл в группе молодых пациентов и 3,28 мкг/мл в группе пожилых пациентов. Период полувыведения составил 4,9 и 7,7 часа соответственно. Сходные данные получены и для 14-гидрокси-метаболита. Эти различия могут быть связаны с физиологическим снижением функции почек у пожилых пациентов.

Нарушение функции почек

При назначении кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза в сутки пациентам с нарушением функции почек (клиренс креатинина 10,2-122 мл/мин) наблюдалось увеличение C_{max} , C_{min} , $t_{1/2}$ и AUC. После 5 дней терапии у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина от 10-29 мл/мин) C_{max} составила 8,3 мкг/мл. Аналогичные тенденции наблюдались и в кинетике 14-гидрокси-метаболита. Для большинства фармакокинетических параметров наблюдалась значительная корреляция с клиренсом креатинина (см. раздел 4.2).

Нарушение функции печени

У пациентов с легкими нарушениями функции печени, связанными с употреблением алкоголя, фармакокинетика кларитромицина и его 14-гидрокси-метаболита не изменялась.

Исследования у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не проводили.

5.3. Данные доклинической безопасности

В исследованиях на животных показано, что токсичность кларитромицина зависит от дозы и продолжительности лечения. Мишенью для токсического действия кларитромицина у всех видов была печень. У собак и обезьян поражения печени обнаруживались через 14 дней лечения. Однако токсичные для животных дозы в несколько раз превышали рекомендуемые терапевтические дозы для человека. У детенышей крыс, которые получали кларитромицин в дозе 150 мг/кг/сут, наблюдались пороки развития сердечно-сосудистой системы.

В исследования *in vitro* и *in vivo* не выявили мутагенного потенциала кларитромицина.

В исследованиях репродуктивной токсичности показано, что в токсичных для матери дозах кларитромицин повышает частоту выкидышей у кроликов и обезьян. Эмбриотоксичность и

тератогенность в исследованиях на крысах не выявлена. В исследованиях на мышах в группах дозы, в 70 раз превышающей применяемую в клинике, наблюдались случаи расщепления неба (частота 3-30%).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 19155-2019

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Кукурузный крахмал
Целлюлоза микрокристаллическая
Натрия крахмалгликолят
Тальк очищенный
Повидон К-30
Магния стеарат

Оболочка Опадрай II розовый

Поливиниловый спирт
Макрогол
Тальк
Титана диоксид E171
Красный очаровательный E129
Тартразин E102

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (блистер, банка) для защиты от света при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 таблеток в контурной ячейковой упаковке из фольги алюминиевой и пленки поливинилхлоридной. По 14 таблеток помещают в банки полимерные с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия, уплотнительное средство – вата медицинская. Каждую банку или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают во вторичную упаковку из картона коробочного (пачку).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

Порядок отпуска: по рецепту.

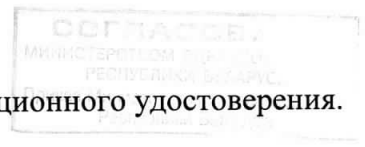
7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

Белорусско-голландское совместное предприятие общество с ограниченной ответственностью «ФАРМЛЭНД» (СП ООО «ФАРМЛЭНД»)

222603, Минская область, Несвижский р-н, г. Несвиж, ул. Ленинская, 124, ком. 3.

Адрес эл. почты: mail@pharmland.by



Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ **1915Б-2019**

19/05/2207

1915Б-2019

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

23.05.2019 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Подробные сведения о препарате содержатся на веб-сайте УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»: www.rceth.by.