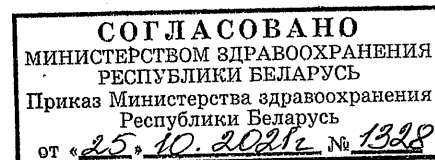


ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Лекоклар® ХЛ

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Международное непатентованное наименование: кларитромицин (clarithromycin)

Каждая таблетка содержит 500 мг кларитромицина.

Перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

Темно-желтые овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением 500 на одной стороне и CXL на другой стороне, с ванильным запахом.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Лечение инфекций, вызванных чувствительными к кларитромицину микроорганизмами, у взрослых и детей 12 лет и старше:

- **инфекции нижних дыхательных путей**, напр., острый и хронический бронхит, пневмония (информацию об определении чувствительности см. в разделах 4.4 и 5.1);
- **инфекции верхних дыхательных путей**, напр., синусит и фарингит;
- **инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести**, напр., фолликулит, воспаление подкожной клетчатки, рожа (информацию об определении чувствительности см. в разделах 4.4 и 5.1).

Как и при применении других антибиотиков, необходимо учитывать официальные руководства по надлежащему применению антибактериальных препаратов и информацию о местной распространенности резистентных штаммов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Доза кларитромицина зависит от клинического состояния пациента и в любом случае определяется лечащим врачом.

Взрослые и дети 12 лет и старше

Стандартная суточная доза составляет 500 мг. В случае тяжелой инфекции суточная доза может быть увеличена до двух таблеток по 500 мг.

Пациенты с нарушением функции почек

Таблетки Лекоклар ХЛ 500 мг нельзя применять для лечения пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), поскольку данная форма выпуска не позволяет надлежащим образом снизить дозу. Для лечения данной категории пациентов можно применять таблетки кларитромицина с немедленным высвобождением (см. раздел 4.3). Доза кларитромицина должна быть уменьшена в два раза, то есть до 250 мг один раз в сутки или 250 мг два раза в сутки в случае более тяжелых инфекций. У таких пациентов лечение не должно продолжаться более 14 дней. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина от 30 до 60 мл/мин) дозу препарата необходимо снизить на 50 %, в результате чего максимальной дозой будет одна таблетка Лекоклар ХЛ 500 мг в сутки.

7700 - 2020

Дети младше 12 лет

Препарат не рекомендуется применять для лечения детей младше 12 лет. Проведенные клинические исследования применения детской суспензии кларитромицина для лечения детей от 6 месяцев до 12 лет позволяют рекомендовать ее в данной возрастной группе (гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь).

Пожилые пациенты

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется (за исключением случаев тяжелого нарушения функции почек).

Длительность терапии

Длительность терапии Лекотларом ХЛ зависит от клинического состояния пациента и в любом случае определяется лечащим врачом. Обычная продолжительность курса лечения — 6–14 дней.

Способ применения

Принимать внутрь. Таблетку проглатывают целиком, во время еды, запивая достаточным количеством жидкости (например, стаканом воды). Таблетки Лекотлар ХЛ нельзя разламывать или разжевывать.

4.3. Противопоказания

- **Гиперчувствительность** к действующему веществу (или другим антибиотикам группы макролидов) или любому из вспомогательных веществ препарата.
- Сопутствующее применение кларитромицина и **алкалоидов спорыньи (напр., эрготамина или дигидроэрготамина)**, поскольку это может привести к токсичности алкалоидов спорыньи (см. раздел 4.5).
- Сопутствующее применение кларитромицина и любых из следующих действующих веществ: **астемизола, цизаприда, домперидона, пимозида, кветиапина и терфенадина**, так как возможно удлинение интервала QT и нарушение сердечного ритма, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. разделы 4.4 и 4.5).
- **Удлинение интервала QT** (врожденное или подтвержденное приобретенное) или **желудочковые аритмии** в анамнезе, в том числе по типу «пируэт» (см. разделы 4.4 и 4.5).
- Сопутствующее применение с **ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы** (статины), которые интенсивно метаболизируются СYP3A4 (ловастатином или симвастатином), в связи с повышенным риском миопатии, включая рабдомиолиз. Во время лечения кларитромицином эти лекарственные средства следует отменить (см. разделы 4.4 и 4.5).
- Сопутствующее применение кларитромицина и **ломитапида** (см. раздел 4.5).
- **Электролитные нарушения** (гипокалиемия или гипомagneмия в связи с риском удлинения интервала QT).
- **Клиренс креатинина менее 30 мл/мин**, поскольку данная лекарственная форма не позволяет назначить дозу менее 500 мг в сутки. Для лечения таких пациентов могут применяться другие лекарственные формы кларитромицина.
- **Тяжелое нарушение функции печени** и одновременное нарушение функции почек.
- **Холестатическая желтуха или дисфункция печени**, возникавшие в прошлом на фоне применения кларитромицина.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

- Сопутствующее применение кларитромицина (как и других сильных ингибиторов CYP3A4) с **колхицином** (см. разделы 4.4 и 4.5).
- Сопутствующее применение кларитромицина и **тикагрелора** или **ранолазина**.
- Сопутствующее применение кларитромицина и **мидазолама** для приема внутрь (см. раздел 4.5).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Врач не должен назначать кларитромицин беременным женщинам без тщательной оценки соотношения пользы и риска, особенно в течение первых трех месяцев беременности (см. раздел 4.6).

При применении у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью следует соблюдать осторожность (см. раздел 4.2).

Кларитромицин выводится, главным образом, печенью. Поэтому следует проявлять осторожность при назначении данного антибиотика пациентам с нарушениями функции печени. Следует также соблюдать осторожность при назначении кларитромицина пациентам с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью.

Сообщалось о случаях дисфункции печени, включая случаи повышения ферментов печени и случаи гепатоцеллюлярного и (или) холестатического гепатита с желтухой или без нее. Подобная дисфункция печени может быть серьезной и обычно является обратимой.

Были описаны смертельные случаи вследствие печеночной недостаточности (см. раздел 4.8). Некоторые пациенты возможно уже имели заболевания печени или принимали другие гепатотоксические лекарственные средства. При развитии таких симптомов заболевания печени, как анорексия, желтуха, потемнение мочи, кожный зуд или болезненность в области живота, необходимо рекомендовать пациентам прекратить лечение и обратиться к лечащему врачу.

При применении практически всех антибактериальных средств (в том числе и макролидов) имеется вероятность развития псевдомембранозного колита разной степени тяжести, вплоть до угрожающего жизни. Практически все антибактериальные средства, включая кларитромицин, могут вызывать ассоциированную с *Clostridium difficile* диарею (CDAD) разной степени тяжести — от легкой диареи до летального колита. Лечение антибактериальными препаратами нарушает нормальную флору толстого кишечника, что может привести к избыточному росту *C. difficile*. Возможность развития CDAD нужно учитывать у всех пациентов, у которых после применения антибиотиков появляется диарея. Необходим тщательный сбор анамнеза, так как развитие CDAD описано спустя более двух месяцев после приема антибактериальных средств. Поэтому в таких случаях, несмотря на наличие показаний, следует рассмотреть вопрос об отмене кларитромицина. Необходимо провести бактериальный посев и начать адекватное лечение. Следует избегать назначения препаратов, ингибирующих перистальтику кишечника.

Имеются постмаркетинговые сообщения о токсичности колхицина при его совместном применении с кларитромицином, особенно у пожилых пациентов, у части из которых отмечалась почечная недостаточность. У некоторых таких пациентов описаны смертельные исходы (см. раздел 4.5).

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

СОГЛАСОВАНОМИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Рекомендуется осторожность в отношении одновременного назначения кларитромицина и триазоло-бензодиазепинов, таких как триазолам и вводимый внутривенно или оромукозально мидазолам (см. раздел 4.5).

Сердечно-сосудистые осложнения

На фоне терапии макролидами, в том числе кларитромицином, наблюдалось замедление реполяризации сердечной мышцы и удлинение интервала QT, что создавало риск развития сердечной аритмии и желудочковой тахикардии типа «пируэт» (см. раздел 4.8). Пожилые пациенты могут быть более восприимчивы к влиянию лекарственных средств на интервал QT. В связи с повышенным риском желудочковых аритмий (включая желудочковую тахикардию типа «пируэт») кларитромицин следует применять с осторожностью у следующих категорий пациентов:

- пациенты с ишемической болезнью сердца, тяжелой сердечной недостаточностью, нарушениями проводимости или клинически значимой брадикардией;
- кларитромицин нельзя применять у пациентов с гипокалиемией и гипомагниемией (см. раздел 4.3).
- пациенты, принимающие другие сопутствующие лекарственные средства, способные вызывать удлинение интервала QT (см. раздел 4.5);
- сопутствующий прием кларитромицина с астемизолом, цизапридом, домперидоном, пимозидом, кветиапином и терфенадином противопоказан (см. раздел 4.3);
- кларитромицин нельзя назначать пациентам с врожденным или подтвержденным приобретенным удлинением интервала QT или с желудочковыми аритмиями в анамнезе (см. раздел 4.3).

Эпидемиологические исследования, изучавшие риск развития сердечно-сосудистых исходов при применении макролидов, показали различные результаты. Некоторые наблюдательные исследования выявили редкий кратковременный риск развития аритмии, инфаркта миокарда и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, связанный с макролидами, включая кларитромицин. При назначении кларитромицина необходимо учитывать эти данные и сопоставлять их с пользой лечения.

Пневмония. С учетом распространения устойчивости *Streptococcus pneumoniae* к макролидам при назначении кларитромицина для лечения внебольничной пневмонии необходимо проводить тест на чувствительность. При внутрибольничной пневмонии кларитромицин необходимо использовать в сочетании с другими соответствующими антибиотиками.

Инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести. Эти инфекции чаще всего вызваны *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*; каждый из этих видов может быть устойчив к макролидам. Поэтому важно выполнить тест на чувствительность. В случае невозможности использования бета-лактамов антибиотиков (например, в связи с аллергией) в качестве лекарственных препаратов первого ряда можно применить другие антибиотики, такие как клиндамицин. В настоящее время считается, что макролиды имеют решающее значение только в лечении некоторых инфекций кожи и мягких тканей, таких как инфекции, вызванные *Corynebacterium minutissimum*, обыкновенные угри, рожистое воспаление, и в ситуациях, когда для лечения не может быть использован пенициллин.

При развитии тяжелых острых реакций гиперчувствительности, таких как анафилаксия, тяжелых кожных реакций (например, острого генерализованного экзантематозного пустулеза (ОГЭП), синдрома Стивенса–Джонсона, токсического эпидермального

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

некролиза, реакции на лекарственное средство с сыпью на коже, эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдрома), пурпуры Шенлейна-Геноха), необходимо немедленно прекратить прием кларитромицина и срочно начать соответствующее лечение.

Следует соблюдать осторожность при сопутствующем применении кларитромицина с лекарственными средствами, индуцирующими фермент CYP3A4 системы цитохрома (см. раздел 4.5).

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Сопутствующее применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано (см. раздел 4.3). Следует соблюдать осторожность при применении с другими статинами. У пациентов, принимавших кларитромицин и статины, описано развитие рабдомиолиза.

Необходимо регулярно обследовать пациентов на наличие признаков и симптомов миопатии. При невозможности избежать сопутствующего использования кларитромицина и статинов рекомендуется назначение минимально возможной дозы статинов. Можно рассмотреть возможность использования статинов, которые не метаболизируются CYP3A (например, флувастатина) (см. раздел 4.5).

Пероральные гипогликемические средства/инсулин

Сопутствующее применение кларитромицина и пероральных гипогликемических средств (таких как сульфонилмочевина) и (или) инсулина может привести к развитию выраженной гипогликемии.

Рекомендуется тщательный контроль уровня глюкозы в крови (см. раздел 4.5).

Пероральные антикоагулянты

Существует риск серьезного кровотечения и значительного повышения показателя международного нормализованного отношения (МНО) и протромбинового времени при сопутствующем применении кларитромицина с варфарином (см. раздел 4.5). При сопутствующем применении кларитромицина и пероральных антикоагулянтов необходимы регулярные измерения МНО и протромбинового времени.

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

Кветиапин

Сопутствующее применение кветиапина и кларитромицина может усилить воздействие кветиапина и его токсичность, проявляющуюся как сонливость, ортостатическая гипотензия, изменение состояния сознания, злокачественный нейролептический синдром и удлинение интервала QT. Если нельзя избежать сопутствующего применения, следует обратиться к инструкции по применению кветиапина для рекомендаций по применению и коррекции дозы при сопутствующем назначении с ингибиторами CYP3A4, такими как кларитромицин (также см. разделы 4.3 и 4.5).

Были зарегистрированы случаи обострения симптомов миастении и новые симптомы миастенического синдрома у пациентов, получавших терапию кларитромицином.

Проведение противомикробной терапии, например кларитромицином, инфекции *H. pylori* может привести к появлению резистентных к препарату штаммов.

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
спр. 3-из-20

Длительное использование кларитромицина, как и в случае применения других антибиотиков, может привести к колонизации резистентными бактериями и грибами. В случае развития суперинфекции следует назначить соответствующую терапию.

Следует учитывать вероятность развития перекрестной резистентности между кларитромицином и другими антибиотиками группы макролидов, а также линкомицином и клиндамицином.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Использование следующих лекарственных препаратов строго противопоказано в связи с возможностью развития серьезных лекарственных взаимодействий:

Астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид, кветиапин и терфенадин

У пациентов, получающих кларитромицин и цизаприд одновременно, наблюдалось повышение уровня цизаприда. Это может привести к удлинению интервала QT и сердечной аритмии, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и желудочковую тахикардию типа "пируэт". Аналогичные эффекты наблюдаются у пациентов, принимающих кларитромицин одновременно с пимозидом (см. раздел 4.3).

Как было установлено, макролиды изменяют метаболизм терфенадина, что приводит к повышению его уровня. В некоторых случаях на этом фоне развиваются такие нарушения ритма сердца, 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 сопутствующее применение кларитромицина и терфенадина вызвало двух-трехкратное увеличение уровня кислотного метаболита терфенадина в сыворотке и удлинение интервала QT, что не привело к каким-либо клинически значимым последствиям. Было установлено, что аналогичные эффекты наблюдаются при сопутствующем применении астемизола и других макролидов.

Эрготамин/дигидроэрготамин

Как показали сообщения, поступившие после регистрации препарата, сопутствующее применение кларитромицина с эрготамином или дигидроэрготамином сопровождается развитием острой эрготаминовой токсичности, характеризующейся спазмами сосудов и ишемией конечностей и других тканей, в том числе центральной нервной системы. Сопутствующее применение кларитромицина совместно с этими алкалоидами спорыньи противопоказано (см. раздел 4.3).

Мидазолам для приема внутрь

При одновременном применении мидазолама для приема внутрь с таблетками кларитромицина (500 мг два раза в сутки) показатель AUC мидазолама повышался в 7 раз. Сопутствующее применение мидазолама для приема внутрь и кларитромицина противопоказано (см. раздел 4.3).

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Сопутствующее применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано (см. раздел 4.3), поскольку данные статины метаболизируются посредством CYP3A4, и сопутствующее применение с кларитромицином приводит к повышению их концентрации в плазме, что увеличивает риск миопатии, включая рабдомиолиз. Сообщалось о случаях развития рабдомиолиза у пациентов, получавших кларитромицин одновременно с этими статинами. Если лечение кларитромицином необходимо, на время его применения терапию ловастатином или симвастатином следует приостановить.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
13.09.2021
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Следует соблюдать осторожность при сопутствующем назначении кларитромицина с другими статинами. При невозможности избежать сопутствующего использования кларитромицина и статинов рекомендуется назначение минимально возможной дозы статинов. Можно рассмотреть использование статинов, не метаболизируемых CYP3A (например, флувастатина). Необходимо следить за возможным появлением симптомов миопатии.

Из-за возможности значительного повышения уровня трансаминаз противопоказано сопутствующее применение кларитромицина с ломитапидом (см. раздел 4.3).

Колхицин

Колхицин является субстратом как для CYP3A, так и для выносящего переносчика — P-гликопротеина (Pgp). Кларитромицин и другие макролиды, как известно, ингибируют CYP3A и Pgp. При сопутствующем применении Лекоклар XL и колхицина ингибирование Pgp и (или) CYP3A кларитромицином может привести к увеличению экспозиции колхицина. Сопутствующее применение кларитромицина и колхицина противопоказано (см. разделы 4.3 и 4.4).

Тикагрелор

Сопутствующее применение кларитромицина увеличивает концентрацию тикагрелора за счет снижения его метаболизма в печени и уменьшения концентрации активного метаболита (см. раздел 4.3).

Влияние других лекарственных препаратов на кларитромицин

Действующие вещества-индукторы CYP3A (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой) могут ускорять метаболизм кларитромицина, что приводит к субтерапевтическим уровням кларитромицина в плазме и снижению его эффективности. Кроме того, может потребоваться дополнительный контроль плазменной концентрации индуктора CYP3A, которая может увеличиваться за счет ингибирования CYP3A кларитромицином (см. также соответствующую информацию о применяемом препарате-ингибиторе CYP3A4). Сопутствующее применение рифабутин и кларитромицина приводило соответственно к увеличению содержания рифабутин и снижению содержания кларитромицина в сыворотке крови, на фоне чего повышался риск увеита.

Следующие действующие вещества достоверно или предположительно влияют на концентрации кларитромицина в крови; может потребоваться коррекция дозы кларитромицина или применение других методов лечения.

Эфавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Сильные индукторы метаболической системы цитохрома P450, такие как эфавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин, могут ускорить метаболизм кларитромицина и таким образом понизить его уровень в плазме и увеличить уровень 14-ОН-кларитромицина — метаболита, который также является микробиологически активным. Поскольку микробиологическая активность кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина различна для различных бактерий, ожидаемый терапевтический эффект может быть снижен при сопутствующем использовании кларитромицина и препаратов-индукторов ферментов.

Этравирин

Этравирин снижает экспозицию кларитромицина, но повышает концентрацию активного метаболита — 14-ОН-кларитромицина. Поскольку 14-ОН-кларитромицин обладает

пониженной активностью в отношении комплекса *Mycobacterium avium* (МАК), общая активность против данного возбудителя также может быть снижена. Поэтому для лечения МАК следует предусмотреть другие препараты.

Флуконазол

Одновременное применение флуконазола (200 мг в сутки) и кларитромицина (500 мг два раза в сутки) у 21 здорового добровольца привело к увеличению средней минимальной равновесной концентрации кларитромицина (C_{min}) и площади под кривой (AUC) на 33 % и 18 % соответственно. Равновесная концентрация активного метаболита 14-ОН-кларитромицина при сопутствующем использовании флуконазола существенно не изменялась. Коррекция дозы кларитромицина не требуется.

Ритонавир

В фармакокинетическом исследовании было показано, что сопутствующее применение ритонавира в дозе по 200 мг каждые восемь часов и кларитромицина в дозе по 500 мг каждые 12 часов приводит к выраженному подавлению метаболизма последнего. При применении одновременно с ритонавиром значения C_{max} , C_{min} и AUC повышаются на 31 %, 182 % и 77 % соответственно. Образование активного 14-ОН-кларитромицина подавляется почти полностью. Поскольку терапевтический диапазон кларитромицина достаточно широк, снижение дозы у пациентов с нормальной функцией почек не потребуется. У пациентов с почечной недостаточностью следует рассмотреть вопрос о снижении дозы следующим образом: при клиренсе креатинина 30–60 мл/мин доза кларитромицина должна быть снижена на 50 %, а при клиренсе креатинина < 30 мл/мин — на 75 %. При сопутствующем применении с ритонавиром доза кларитромицина не должна превышать 1 г в сутки.

Подобную коррекцию дозы следует предусмотреть у пациентов со сниженной функцией почек, если ритонавир используется как усилитель фармакокинетики совместно с ингибиторами протеазы ВИЧ, включая атазанавир и саквинавир (см. ниже о двунаправленном взаимодействии с другими препаратами).

Влияние кларитромицина на другие лекарственные препараты

Взаимодействия, обусловленные CYP3A

При сопутствующем применении кларитромицина (подавляющего CYP3A) и действующего вещества, преимущественно метаболизируемого с помощью CYP3A, возможно повышение концентраций этого действующего вещества, а значит, усиление или продление как его терапевтических, так и нежелательных эффектов.

Применение кларитромицина противопоказано пациентам, получающим субстраты CYP3A — атемизол, цизаприд, домперидон, пимозид, кветиапин и терфенадин — из-за риска удлинения интервала QT и нарушений ритма сердца, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. разделы 4.3 и 4.4). Использование кларитромицина также противопоказано при применении алкалоидов спорыньи, перорального мидазолама, ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, метаболизируемых главным образом с помощью CYP3A4 (например, ловастатина и симвастатина), колхицина, тикагрелора и ранолазина (см. раздел 4.3).

Кларитромицин следует с осторожностью применять у пациентов, получающих лечение другими лекарственными препаратами, являющимися субстратами фермента CYP3A, особенно если такой препарат-субстрат CYP3A имеет узкий терапевтический диапазон безопасности (например, карбамазепин) и (или) интенсивно метаболизируется данным ферментом.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

При сопутствующем применении кларитромицина с действующими веществами, метаболизируемыми преимущественно с помощью CYP3A, может потребоваться коррекция дозы последних и по возможности должен проводиться тщательный контроль их сывороточных концентраций.

С помощью того же изофермента CYP3A метаболизируются (или предполагается, что метаболизируются) следующие действующие вещества или классы действующих веществ: алпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды спорыньи, ибрутиниб, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, пероральные антикоагулянты (например, варфарин, ривароксабан, апиксабан, см. раздел 4.4), атипичные антипсихотики (например, кветиапин), пимозид, хинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин, сиролимус, такролимус, терфенадин, триазолам и винбластин, но данный список не является исчерпывающим. К лекарственным препаратам, механизм взаимодействия которых сходен с вышеописанным (с вовлечением других изоферментов системы цитохрома P450), относятся фенитоин, теофиллин и вальпроат.

Пероральные антикоагулянты прямого действия (ПАПД)

ПАПД дабигатран является субстратом для P-гликопротеина (P-gp) — трансмембранного переносчика лекарственных веществ. Ривароксабан и апиксабан метаболизируются с помощью CYP3A4 и также являются субстратами для P-gp. При сопутствующем применении кларитромицина с этими веществами следует проявлять осторожность, особенно у пациентов с высоким риском развития кровотечения (см. раздел 4.4).

Антиаритмические препараты

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

После выхода препарата на рынок сообщалось о случаях развития желудочковой тахикардии типа «пируэт» у пациентов, получавших кларитромицин одновременно с хинидином или дизопирамидом. Необходимо контролировать ЭКГ для выявления удлинения интервала QT во время сопутствующего применения кларитромицина и данных лекарственных препаратов. При применении кларитромицина необходимо контролировать уровни хинидина и дизопирамида в сыворотке крови.

После выхода препарата на рынок поступали сообщения о развитии гипогликемии при сопутствующем применении кларитромицина и дизопирамида. Поэтому при сопутствующем применении данных препаратов необходимо контролировать уровень глюкозы в крови.

Пероральные гипогликемические препараты/инсулин

Сопутствующий прием кларитромицина, который ингибирует фермент CYP3A, с некоторыми гипогликемическими лекарственными препаратами (такими как натеглинид и репаглинид) может привести к гипогликемии. Рекомендуется тщательный контроль уровня глюкозы в крови.

Омепразол

Кларитромицин (500 мг каждые 8 часов) применяли в сочетании с омепразолом (40 мг в сутки) у здоровых взрослых лиц. Равновесная плазменная концентрация омепразола повысилась при сопутствующем использовании кларитромицина (C_{max} , AUC_{0-24} и $t_{1/2}$ увеличились на 30 %, 89 % и 34 % соответственно). Среднесуточное значение pH в желудке составило 5,2 при применении омепразола и 5,7 при сопутствующем применении омепразола с кларитромицином.

Силденафил, тадалафил и варденафил

СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
--

Каждый из этих ингибиторов фосфодиэстеразы метаболизируется, по крайней мере частично, посредством CYP3A, а CYP3A может быть ингибирован при одновременном использовании кларитромицина. Поэтому при сопутствующем применении кларитромицина с силденафилом, тадалафилом и варденафилом имеется вероятность повышения экспозиции ингибиторов фосфодиэстеразы. При сопутствующем применении кларитромицина с данными лекарственными препаратами следует рассмотреть вопрос о снижении их дозы.

Теofilлин, карбамазепин

Результаты клинических исследований показали небольшое, но статистически достоверное ($p \leq 0,05$) увеличение концентраций теofilлина и карбамазепина в крови при сопутствующем применении одного из этих лекарственных препаратов с кларитромицином. Может потребоваться снижение дозы.

Маравирик

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

Толтеродин

Толтеродин метаболизируется главным образом с помощью изофермента 2D6 системы цитохрома P450 (CYP2D6). Однако в подгруппе популяции с отсутствием CYP2D6 метаболизм осуществляется с помощью CYP3A. В данной подгруппе подавление CYP3A приводит к значительно более высоким концентрациям толтеролина в сыворотке крови, что при применении ингибиторов CYP3A, таких как кларитромицин, требует снижения дозы толтеролина.

Триазолобензодиазепины (например, алпразолам, мидазолам, триазолам)

При сопутствующем применении внутривенно вводимого мидазолама совместно с таблетками кларитромицина (500 мг два раза в сутки) AUC мидазолама увеличилась в 2,7 раза. Если применяется внутривенная форма мидазолама в сочетании с кларитромицином, необходимо тщательное наблюдение за пациентом с целью коррекции дозы.

Доставка действующего вещества мидазолама через слизистую оболочку ротовой полости, исключая пресистемную элиминацию активного вещества, возможно, приведет к взаимодействию, подобному тому, что наблюдается после применения внутривенной, а не пероральной формы мидазолама.

Такие же меры предосторожности должны соблюдаться и при приеме других бензодиазепинов, которые метаболизируются CYP3A, включая триазолам и алпразолам. Для бензодиазепинов, не метаболизируемых CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), клинически значимое взаимодействие с кларитромицином маловероятно.

После выхода препарата на рынок поступали сообщения о лекарственных взаимодействиях и воздействиях на центральную нервную систему (ЦНС) (например, сонливость и спутанность сознания) при сопутствующем применении кларитромицина и триазолама. Необходимо наблюдение за пациентом с целью выявления усиленного фармакологического влияния на ЦНС.

Другие лекарственные взаимодействия

Дигоксин

Дигоксин предположительно является субстратом для выносящего переносчика — P-гликопротеина (Pgp). Кларитромицин, как известно, ингибирует Pgp. При сопутствующем применении кларитромицина и дигоксина ингибирование Pgp кларитромицином может

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

привести к увеличению экспозиции дигоксина. Также, согласно сообщениям, полученным после выхода препарата на рынок при сопутствующем применении кларитромицина и дигоксина наблюдали повышение сывороточной концентрации дигоксина. У некоторых пациентов отмечались симптомы токсичности дигоксина, включая потенциально смертельную аритмию. В период сопутствующего применения дигоксина и кларитромицина необходимо тщательно контролировать концентрации дигоксина в сыворотке.

Зидовудин

Одновременное пероральное применение таблеток кларитромицина и зидовудина у ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов может привести к снижению равновесных концентраций зидовудина. Кларитромицин влияет на абсорбцию одновременно принятого внутрь зидовудина, однако этого взаимодействия можно в значительной степени избежать, если принимать кларитромицин и зидовудин раздельно с интервалом в 4 часа. Данное взаимодействие, по всей видимости, отсутствует у ВИЧ-инфицированных детей, принимающих суспензию кларитромицина совместно с зидовудином или дидезоксиинозином. Данное взаимодействие маловероятно, если кларитромицин вводят путем внутривенной инфузии.

Фенитоин и вальпроат

Имеются спонтанные или опубликованные сообщения о взаимодействиях ингибиторов CYP3A, в том числе кларитромицина, с лекарственными препаратами, которые, как считается, не метаболизируются CYP3A (например, фенитоином и вальпроатом). При приеме этих лекарственных препаратов одновременно с кларитромицином рекомендуется контролировать их уровень в сыворотке. Имеются сообщения о повышении их уровней в сыворотке.

Двунаправленные взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Атазанавир

Как кларитромицин, так и атазанавир, являются субстратами и ингибиторами CYP3A, и имеются свидетельства их двунаправленных лекарственных взаимодействий. Сопутствующее применение кларитромицина (500 мг два раза в сутки) и атазанавира (400 мг один раз в сутки) приводит к двукратному увеличению экспозиции кларитромицина и 70%-му снижению экспозиции 14-ОН-кларитромицина при 28%-ном увеличении AUC атазанавира. Вследствие широкого терапевтического диапазона кларитромицина у пациентов с нормальной функцией почек нет необходимости в снижении дозы. Для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина от 30 до 60 мл/мин) доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50 %. Для пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин дозу кларитромицина необходимо уменьшить на 75 %, для чего используется соответствующая лекарственная форма кларитромицина. При сопутствующем применении с ингибиторами протеазы доза кларитромицина не должна превышать 1000 мг в сутки.

Блокаторы кальциевых каналов

В связи с риском развития острой почечной недостаточности (особенно у пациентов в возрасте 65 лет и старше) и артериальной гипотензии при сопутствующем применении кларитромицина и блокаторов кальциевых каналов, метаболизирующихся с помощью CYP3A4 (таких как верапамил, амлодипин, дилтиазем), требуется соблюдать осторожность. Вследствие лекарственных взаимодействий между данными препаратами могут повыситься плазменные концентрации как кларитромицина, так и блокаторов кальциевых каналов. У пациентов, принимающих одновременно кларитромицин и верапамил, наблюдались гипотензия, брадикардия и лактацидоз.

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Генеральный директор
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Итраконазол

Кларитромицин, как и итраконазол, является субстратом-ингибитором CYP3A, что приводит к двунаправленным лекарственным взаимодействиям этих препаратов. Кларитромицин может повысить плазменные уровни итраконазола, в то время как итраконазол может повышать плазменные уровни кларитромицина. У пациентов, принимающих итраконазол и кларитромицин, следует тщательно следить за признаками и симптомами усиленного или продленного фармакологического воздействия.

Саквинавир

Как кларитромицин, так и саквинавир, являются субстратами и ингибиторами CYP3A, и имеются свидетельства их двунаправленных лекарственных взаимодействий. Сопутствующее применение кларитромицина (500 мг два раза в сутки) и саквинавира (мягкие желатиновые капсулы, 1200 мг три раза в сутки) у 12 здоровых добровольцев вызвали повышение значений AUC и C_{max} саквинавира, и эти значения были на 177 % и 187 % выше, чем при использовании саквинавира отдельно. Значения AUC и C_{max} кларитромицина были приблизительно на 40 % выше, чем при использовании кларитромицина отдельно. Коррекция дозы не требуется, если оба этих лекарственных препарата применяют совместно в течение ограниченного периода времени в изученных дозах/формах. Результаты наблюдения лекарственных взаимодействий в ходе исследований с использованием мягких желатиновых капсул саквинавира не могут характеризовать эффектов, наблюдаемых при использовании твердых желатиновых капсул саквинавира. Результаты наблюдения лекарственных взаимодействий в ходе исследований с использованием монотерапии саквинавиром не могут характеризовать эффектов, наблюдаемых при терапии комбинацией саквинавир/ритонавир. Когда саквинавир применяют совместно с ритонавиром, следует учитывать возможное воздействие ритонавира на кларитромицин (см. раздел 4.5: Ритонавир).

Боцепревир

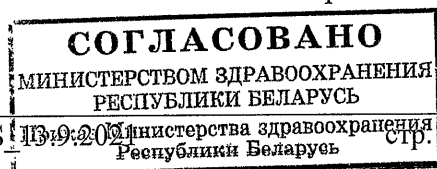
Как кларитромицин, так и боцепревир являются субстратами и ингибиторами CYP3A, что может приводить к двунаправленному взаимодействию этих лекарственных средств при сопутствующем применении. Пациентам с нормальной функцией почек коррекция дозы не требуется (см. инструкцию по медицинскому применению боцепревира).

Пациентов, принимающих пероральные контрацептивы, необходимо предупредить о том, что при появлении диареи, рвоты или прорывных кровотечений контрацептивы могут потерять свою эффективность.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность применения препарата во время беременности не установлена. На основании разнородных результатов, полученных в исследованиях на животных и при применении у людей, нельзя исключить возможность неблагоприятного воздействия на развитие эмбриона и плода. В ряде наблюдательных исследований по оценке воздействия кларитромицина в первом и втором триместре беременности сообщалось о повышенном риске самопроизвольного выкидыша по сравнению с группами, где не применялись антибиотики или где на тех же сроках беременности применялись другие антибиотики. Результаты имеющихся эпидемиологических исследований, оценивавших риск серьезных врожденных пороков развития при применении во время беременности макролидов, включая кларитромицин, противоречивы. Таким образом, применение препарата во время беременности не рекомендуется без тщательной оценки соотношения польза/риск.



Лактация

Безопасность применения препарата во время лактации не установлена. У человека кларитромицин в небольших количествах проникает в грудное молоко. Было подсчитано, что младенец, находящийся исключительно на грудном вскармливании, получит около 1,7 % дозы кларитромицина, принятой матерью в расчете на ее вес. Таким образом, применение препарата во время кормления грудью не рекомендуется без тщательной оценки соотношения польза/риск.

Фертильность

Данные о влиянии кларитромицина на фертильность человека отсутствуют. В исследованиях фертильности, проводившихся на крысах, свидетельств вредного воздействия получено не было.

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

Данные о влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами отсутствуют. Перед выполнением этих действий необходимо принимать во внимание возможность возникновения нежелательных реакций: головокружения, вестибулярного головокружения, спутанности сознания и дезориентации.

Нарушение зрения и нечеткость зрения могут оказывать влияние на способность пациента управлять транспортными средствами или работать с механизмами (см. раздел 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми и распространенными нежелательными реакциями, связанными с терапией кларитромицином, как у взрослых, так и у детей являются боли в животе, диарея, тошнота, рвота и нарушение вкусовых ощущений. Эти нежелательные реакции обычно незначительны по интенсивности и совпадают с известным профилем безопасности макролидных антибиотиков (см. *Список нежелательных реакций* ниже).

В ходе клинических испытаний не выявлено значимых различий в частоте встречаемости приведенных выше желудочно-кишечных нежелательных реакций у групп пациентов с ранее установленной микобактериальной инфекцией или без нее.

Список нежелательных реакций

Приведенные ниже данные о нежелательных реакциях кларитромицина в виде таблеток с пролонгированным высвобождением и таблеток с модифицированным высвобождением основаны на результатах клинических испытаний и постмаркетинговом наблюдении.

В этом разделе нежелательные реакции, даже вероятно связанные с кларитромицином, распределены по системным органам классам и частоте, следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто (от $>1/100$ до $< 1/10$);

нечасто (от $>1/1000$ до $< 1/100$);

частота неизвестна (нежелательные реакции, наблюдаемые после выхода препарата на рынок; невозможно оценить на основе имеющихся данных). В рамках каждой частотной группы нежелательные реакции представлены в порядке убывания тяжести (при возможности ее оценки).

Инфекции и инвазии

Нечасто:

кандидоз, гастроэнтерит, вагинальная инфекция.

Частота неизвестна*: псевдомембранозный колит, рожистое воспаление.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: лейкопения.

Частота неизвестна*: агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: гиперчувствительность.

Частота неизвестна*: анафилактическая реакция, ангионевротический отек.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Нечасто: анорексия, снижение аппетита.

Частота неизвестна*: гипогликемия у пациентов, применяющих гипогликемические средства.

Психические нарушения

Часто: бессонница.

Нечасто: тревожность.

Частота неизвестна*: психотические расстройства, спутанность сознания¹, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, необычные сновидения, мания.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: дисгевзия, головная боль.

Нечасто: головокружение, сонливость², тремор.

Частота неизвестна*: судороги, агевзия, паросмия, anosmia, парестезия.

Нарушения со стороны органа зрения

Частота неизвестна: нарушение зрения, нечеткое зрение.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Нечасто: вестибулярное головокружение, нарушения слуха, шум в ушах.

Частота неизвестна*: глухота.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: удлинение интервала QT на ЭКГ, сильное сердцебиение.

Частота неизвестна*: желудочковая тахикардия типа «пируэт», желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков.

Нарушения со стороны сосудов

Частота неизвестна*: кровоточивость.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

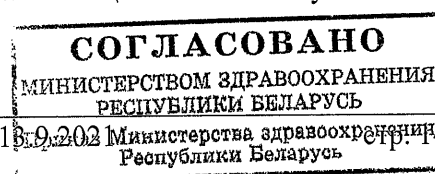
Нечасто: носовое кровотечение.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в животе

Нечасто: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастрит, прокталгия, стоматит, глоссит, запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм.

Частота неизвестна*: острый панкреатит, изменения цвета языка и зубов.



Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто:	нарушение показателей функции печени
Нечасто:	повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы
Частота неизвестна*:	печеночная недостаточность, паренхиматозная желтуха

Изменения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто:	сыпь, гипергидроз
Нечасто:	зуд, крапивница
Частота неизвестна*:	тяжелые кожные реакции (например, острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП), синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, реакция на лекарственное средство с сыпью на коже, эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), пурпура Шенлейн–Геноха), акне.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Нечасто:	миалгия.
Частота неизвестна*:	рабдомиолиз ³ , миопатия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна*:	почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.
-----------------------------	--

Общие нарушения и реакции в месте введения

Нечасто:	астения.
-----------------	----------

Лабораторные и инструментальные данные

Частота неизвестна*:	увеличение международного нормализованного отношения, удлинение протромбинового времени, изменение цвета мочи
-----------------------------	---

^{1, 2, 3} см. «Описание отдельных нежелательных реакций»

**Поскольку сообщения об этих реакциях поступали спонтанно из выборки неустановленного размера, не всегда представлялось возможным достоверно оценить частоту явлений или причинную связь с применением лекарственного средства. Общий объем применения кларитромицина составляет свыше 1 миллиарда пациенто-дней.*

Описание отдельных нежелательных реакций

В ряде сообщений о развитии рабдомиолиза кларитромицин применялся совместно со статинами, фибратами, колхицином или аллопурином (см. разделы 4.3 и 4.4).

После выхода препарата на рынок поступали сообщения о лекарственных взаимодействиях и воздействиях на центральную нервную систему (ЦНС) (например, сонливость и спутанность сознания) при сопутствующем применении кларитромицина и триазолама. Необходимо наблюдение за пациентом с целью выявления усиленного фармакологического влияния на ЦНС (см. раздел 4.5).

Имеются редкие сообщения о нахождении таблеток Лекоклара ХЛ в кале, что чаще встречается у пациентов с анатомическими (илеостома или колостома) или функциональными нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта с ускоренным пассажем содержимого кишечника. Имеются сообщения об обнаружении остатков таблеток в кале при диарее. При наличии остатков таблеток в кале и отсутствии

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Протокол Министрства здравоохранения
Республики Беларусь

улучшения состояния пациентов рекомендуется перевести на другую лекарственную форму кларитромицина (например, на суспензию) или назначить другой антибиотик.

Особые группы пациентов

Нежелательные реакции у пациентов с иммунодефицитом (см. «Другие особые группы пациентов»)

Дети

У детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет клинические испытания проводились с использованием суспензии кларитромицина. Поэтому детям младше 12 лет следует назначать кларитромицин в виде суспензии. Ожидается, что частота, вид и тяжесть неблагоприятных реакций у детей те же, что и у взрослых.

Другие особые группы пациентов

Пациенты с иммунодефицитом

У пациентов со СПИДом и другими формами иммунодефицита, получавших высокие дозы кларитромицина в течение длительного времени для лечения микобактериальных инфекций, зачастую не было возможности отличить нежелательные реакции, возможно связанные с приемом кларитромицина, от признаков фонового заболевания вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или интеркуррентного заболевания.

Среди взрослых пациентов наиболее частыми неблагоприятными реакциями, зафиксированными при приеме общей суточной дозы 1000 мг или 2000 мг кларитромицина, были: тошнота, рвота, извращение вкуса, боли в животе, диарея, сыпь, метеоризм, головная боль, запор, нарушения слуха, повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке. Другие редкие явления включали одышку, бессонницу и сухость во рту. Частота нежелательных реакций была сопоставимой у пациентов, получавших 1000 мг и 2000 мг, однако, как правило, этот показатель был в 3–4 раза выше у пациентов, получавших общую суточную дозу 4000 мг кларитромицина.

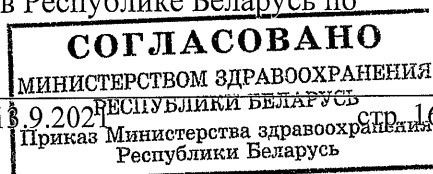
У данных пациентов с иммунодефицитом оценки лабораторных показателей были сделаны на основании анализа показателей, выходящих за пределы диапазона нормальных значений (т.е. имевших слишком высокие или низкие значения) для указанного теста. На основе данных критериев примерно у 2–3 % пациентов, получавших 1000 мг или 2000 мг кларитромицина ежедневно, отмечалось значительное повышение уровней АСТ и АЛТ и патологически низкое содержание лейкоцитов и тромбоцитов. У небольшого процента пациентов в этих двух дозировочных группах также наблюдался повышенный уровень азота мочевины в крови. Среди пациентов, получавших 4000 мг в сутки, несколько чаще наблюдались превышения предельных значений всех параметров, кроме содержания лейкоцитов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственных препаратов.

Сообщения о любых нежелательных реакциях при применении лекарственного препарата Лекоклар ХЛ с могут быть направлены:

- представителю держателя регистрационного удостоверения: в Представительство АО «Сандоз Фармасьютикалз д. д.» (Республика Словения) в Республике Беларусь по



Clarithromycin_oral_v08_03_2021

7700 - 2020

электронной почте drugsafety.cis@novartis.com или по адресу: г. Минск, ул. Академика Купревича, 3, помещение 49, 220141, тел. +375 (17) 370 16 20 факс +375 (17) 370 16 21.
- в УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»: с использованием формы извещения о нежелательной реакции на сайте www.rceth.by, по электронной почте rcpl@rceth.by или по адресу: Товарищеский пер. 2а, г. Минск, 220037, Республика Беларусь, тел/факс 242-00-29

4.9. Передозировка

Имеющиеся данные указывают на то, что употребление большого количества кларитромицина может вызывать появление симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта. У одного пациента с биполярным расстройством в анамнезе, принявшего 8 граммов кларитромицина, наблюдалось изменение психического состояния, появление параноидального поведения, гипокалиемия и гипоксемия.

Нежелательные реакции, сопровождающие передозировку, необходимо купировать путем быстрого выведения невсосавшегося препарата и проведения поддерживающей терапии. Как и в отношении других макролидов, гемодиализ или перитонеальный диализ не оказывают существенного влияния на уровень кларитромицина в сыворотке крови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные препараты для системного применения. Макролиды.
Код АТХ: J01FA09.

Механизм действия

Кларитромицин представляет собой полусинтетическое производное эритромицина. Его антибактериальная активность обусловлена связыванием с 50S-субъединицей рибосом чувствительных бактерий и подавлением синтеза белка. Препарат высоко активен в отношении широкого спектра аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) кларитромицина в целом в два раза ниже МПК эритромицина.

14-гидроксиметаболит кларитромицина тоже обладает антибактериальными свойствами. МПК этого метаболита эквивалентны или вдвое превышают значение МПК исходного соединения, за исключением МПК для *H. influenzae*, в отношении которой 14-гидроксиметаболит в два раза активнее исходного соединения.

Кларитромицин обычно активен *in vitro* против следующих микроорганизмов:

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* (чувствительный к метициллину), *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолитические стрептококки группы А), альфа-гемолитические стрептококки (группа *viridans*), *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Haemophilus influenza*, *Haemophilus parainfluenza*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*.

Микоплазмы: *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*.

Другие микроорганизмы: *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium intracellulare*, *Chlamydia pneumoniae*.

Анаэробные микроорганизмы: *Clostridium perfringens*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium acnes*.

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬМинистерства здравоохранения
Республики Беларусь

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

Пограничные концентрации, выявленные при определении чувствительности
Европейским Комитетом по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) были установлены следующие пограничные концентрации кларитромицина, на основании которых выделяют чувствительные и резистентные микроорганизмы (см. www.eucast.org):

Пограничные концентрации кларитромицина для разных видов возбудителей		
Возбудители	Чувствительные $\leq$ (мг/л)	Резистентные $>$ (мг/л)
<i>Staphylococcus spp.</i>	1	2
Стрептококки групп A, B, C, G	0,25	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,5
Стрептококки группы viridans	НД	НД
<i>Haemophilus spp.</i>	1	32
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25	0,5 ¹
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25 ¹	0,5
¹ Пограничные концентрации основаны на эпидемиологических точках отсечения, которые позволяют отделить изоляты дикого типа от изолятов со сниженной чувствительностью. «НД» означает, что отсутствуют достаточные доказательства того, что рассматриваемый вид является хорошей мишенью для терапии препаратом.		

5.2 Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика таблеток кларитромицина пролонгированного действия для приема внутрь изучалась у взрослых лиц в сравнении с таковой таблеток кларитромицина с немедленным высвобождением 250 мг и 500 мг. Степень абсорбции оказалась одинаковой при назначении равных суточных доз. Абсолютная биодоступность составляет около 50%. У всех видов животных при применении многократных доз не было выявлено непредвиденного накопления и изменения метаболической предрасположенности. На основании выявления эквивалентной абсорбции следующие данные, полученные *in vitro* и *in vivo*, применимы к препарату пролонгированного действия.

In vitro: результаты исследований *in vitro* выявили, что при концентрациях кларитромицина 0,45-4,5 мкг/мл его связывание с белками в плазме человека в среднем составляет около 70%. Снижение связывания до 41% при концентрации 45,0 мкг/мл указывает на насыщение центров связывания, однако, это происходит только при концентрациях, значительно превышающих терапевтические уровни препарата.

In vivo: уровни кларитромицина во всех тканях, кроме центральной нервной системы, были в несколько раз выше, чем в сыворотке крови. Наиболее высокие концентрации (в 10-20 раз выше, чем в плазме) наблюдались в ткани печени и легких. Прием пищи увеличивает степень его поглощения, поэтому таблетки пролонгированного действия с замедленным высвобождением следует принимать во время еды.

Фармакокинетика кларитромицина является нелинейной. Пиковые равновесные концентрации кларитромицина и его активного метаболита (14 (R)-гидроксикларитромицина) в плазме у пациентов, получавших 500 мг кларитромицина

продолжительности действия в сутки после приема пищи, составляли 1,3 и 0,48 мкг/мл соответственно. При увеличении суточной дозы до 1000 мг эти равновесные показатели составляли 2,4 и 0,67 мкг/мл соответственно.

Периоды полувыведения кларитромицина и его метаболита составляли приблизительно 5,3 и 7,7 часов соответственно. Кажущиеся периоды полувыведения как кларитромицина, так и его гидроксилированного метаболита удлиняются при применении более высоких доз.

Около 40% принятой дозы кларитромицина выделяется с мочой, приблизительно 30% выводится с калом.

Особенности фармакокинетики у отдельных групп пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Равновесные концентрации кларитромицина не различались у лиц с нарушением функции печени и у здоровых лиц, но у лиц с нарушением функции печени были ниже концентрации 14-ОН-кларитромицина. Пониженное образование 14-ОН-кларитромицина по крайней мере частично компенсировалось повышением почечного клиренса кларитромицина у лиц с нарушением функции печени по сравнению со здоровыми лицами. Эти результаты указывают на то, что у лиц с умеренным или тяжелым поражением печени, но нормальной функцией почек коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Кларитромицин в основном выводится печенью и почками. У лиц с нарушением функции почек фармакокинетика кларитромицина изменена. При наличии тяжелой почечной недостаточности с сопутствующей печеночной недостаточностью или без нее может быть целесообразно уменьшение дозы или увеличение интервала между приемами доз (см. раздел 4.2)».

Пациенты пожилого возраста

У здоровых пожилых людей по сравнению со здоровыми молодыми людьми повышаются максимальные концентрации кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина и площадь под кривой, отражающей зависимость их концентрации от времени. Изменения этих фармакокинетических параметров коррелируют с возрастным снижением функции почек.

5.3 Данные доклинической безопасности

В исследованиях с многократным применением препарата на животных было показано, что токсичность кларитромицина связана с величиной дозы и длительностью применения препарата. У всех видов животных первые признаки токсичности наблюдались со стороны печени. У собак и обезьян эти признаки появлялись в течение 14 суток. Уровни системной экспозиции препарата, связанные с данной токсичностью, детально не изучены, однако, установлено, что токсические дозы (в мг/кг) однозначно превышают терапевтические дозы, рекомендуемые для человека.

В ряде исследований *in vitro* и *in vivo* признаков мутагенного потенциала кларитромицина не наблюдалось.

В исследованиях фертильности и репродуктивной функции на крысах нежелательных явлений не наблюдалось. В исследованиях на крысах пород Wistar (перорально) и Sprague-Dawley (перорально и внутривенно), кроликах породы New Zealand White и яванских макаках тератогенности кларитромицина выявлено не было. Однако в другом похожем исследовании на крысах породы Sprague-Dawley наблюдалась сердечно-сосудистая патология (у небольшого числа потомства (6%)), которая, вероятно, была обусловлена спонтанной экспрессией генетических изменений. В двух исследованиях на мышьях с переменной частотой (3–30%) наблюдалось незаращение твердого неба, а у обезьян регистрировали эмбриональную смертность, но только при использовании уровней дозы, оказывавших однозначное токсическое воздействие на материнский организм.

СОГЛАСОВАНОМИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Других токсикологических данных, важных в отношении величины рекомендуемой дозы для лечения пациентов, не получено.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Гипромеллоза, глицерил дибегенат, повидон К-25, целлюлоза микрокристаллическая, стеариновая кислота, кремния диоксид коллоидный безводный, кальция стеарат, тальк, полисорбат 80, гидроксипропилцеллюлоза, макрогол 400, железа оксид желтый (E172), титана диоксид (E171), ароматизатор ванильный.

6.2. Несовместимость

Не описана.

6.3. Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в недоступном для детей месте.

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке.

6.5. Характер и содержимое упаковки

В блистере из алюминия, по 7 таблеток вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

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

Специальные требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Сандоз д.д., Воровшкова 57, Любляна, Словения.

Производитель: S.C. Sandoz S.R.L., ул. Ливезени 7А, Таргу Муреш, Румыния.

Представитель держателя регистрационного удостоверения в Республике Беларусь:

Представительство АО «Сандоз Фармасьютикалз д. д.» (Словения) в Республике Беларусь, 220141, г. Минск, ул. Академика Купревича, 3, помещение 49.

тел. +375 (17) 370 16 20, факс +375 (17) 370 16 21, e-mail: drugsafety.cis@novartis.com.

8. УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту.

9. ПЕРЕСМОТР ТЕКСТА

Сентябрь 2021 г.

