



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КЛАРИЛИД, таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг и 500 мг.

Международное непатентованное наименование:

Clarithromycin.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна таблетка содержит *действующее вещество*: кларитромицин – 250 мг или 500 мг.
Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Кларирид показан для лечения инфекционных заболеваний легкой и умеренной степени тяжести, вызванных чувствительными к кларитромицину штаммами микроорганизмов при состояниях, описанных ниже:

Взрослые

- Острый фарингит/тонзиллит, вызванные чувствительными штаммами *Streptococcus pyogenes*, в качестве альтернативы у лиц, для лечения которых нельзя использовать терапию первой линии.
- Острый верхнечелюстной синусит, вызванный *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* или *Streptococcus pneumoniae*.
- Обострение хронического бронхита, вызванное *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis* или *Streptococcus pneumoniae*.
- Внебольничная пневмония, вызванная *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* или *Chlamydia pneumoniae*.
- Неосложненные инфекции кожи и кожных структур, вызванные *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes* (при абсцессе обычно необходимо хирургическое дренирование).
- Диссеминированные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* или *Mycobacterium intracellulare* у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией.
- Кларитромицин показан для эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в составе комбинированной терапии в сочетании с ингибиторами секреции кислоты (омепразол или лансопризол).

Дети старше 12 лет

- Фарингит/тонзиллит, вызванный *Streptococcus pyogenes*.
- Внебольничная пневмония, вызванная *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* или *Chlamydia pneumoniae*.
- Острый верхнечелюстной синусит, вызванный *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* или *Streptococcus pneumoniae*.
- Острый средний отит, вызванный *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* или

Streptococcus pneumoniae.

- Неосложненные инфекции кожи и кожных структур, вызванные *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes* (при абсцессе обычно необходимо хирургическое дренирование).
- Диссеминированные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* или *Mycobacterium intracellulare* у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Взрослые и дети старше 12 лет:

Обычная доза составляет 250 мг два раза в день, хотя при тяжелых инфекциях доза может быть увеличена до 500 мг два раза в день. Обычная продолжительность лечения составляет от 6 до 14 дней.

Рекомендуемые дозы		
Инфекционное заболевание	Доза (каждые 12 часов)	Продолжительность (дней)
Фарингит/тонзиллит, вызванный <i>S. pyogenes</i>	250 мг	10
Острый верхнечелюстной синусит, вызванный <i>H. influenza</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i>	500 мг	14
Обострение хронического бронхита, вызванное		
<i>H. influenzae</i>	500 мг	7-14
<i>H. parainfluenzae</i>	500 мг	7
<i>M. catarrhalis</i>	250 мг	7-14
<i>S. pneumoniae</i>	250 мг	7-14
Внебольничная пневмония, вызванная		
<i>H. influenzae</i>	250 мг	7
<i>S. pneumoniae</i>	250 мг	7-14
<i>C. pneumoniae</i>	250 мг	7-14
<i>M. pneumoniae</i>	250 мг	7-14
Неосложненные инфекции кожи и кожных структур, вызванные <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i>	250 мг	7-14
Эрадикация <i>H. pylori</i> в составе комбинированной терапии	500 мг	10-14

Применение у детей

Противопоказан детям в возрасте до 12 лет.

Применение у пациентов с микобактериальной инфекцией

Для лечения диссеминированной инфекции, вызванной комплексом *Mycobacterium avium* (МАК), кларитромицин применяется в качестве основного средства. Кларилид следует использовать в комбинации с другими антимиобактериальными препаратами (например, этамбутолом), которые показали активность *in vitro* против МАК или клиническую эффективность при лечении МАК. Рекомендуемая доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 500 мг каждые 12 часов. Терапия должна продолжаться, если наблюдается клинический ответ. Лечение можно прекратить, когда риск распространения инфекции у пациента будет считаться низким.

Применение у лиц пожилого возраста: как для взрослых.

Применение у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью

При печеночной недостаточности, если сохраняется нормальная функция почек, кларитромицин можно применять без корректировки дозы. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК (клиренс креатинина) <30 мл/мин) дозу кларитромицина необходимо снизить на 50%, т.е. 250 мг 1 раз в день или 250 мг два раза в день в более тяжелых случаях. Продолжительность применения кларитромицина не должна превышать 14 дней. В случае совместного применения кларитромицина и ритонавира или атазанавира у пациентов с нарушениями функции почек дозу кларитромицина следует уменьшить на 50% при почечной недостаточности умеренной степени тяжести (КК 30-60 мл/мин); на 75% при почечной недостаточности тяжелой степени (КК <30 мл/мин).

Таблетки Кларилид 500 мг противопоказаны пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек, поскольку их нельзя делить, что не позволяет уменьшить дозу ниже 500 мг/сут (см. раздел 4.3).

Коррекция дозы в случае совместного применения кларитромицина с другими лекарственными препаратами

При совместном применении кларитромицина с атазанавиром рекомендуется уменьшить дозу Кларилида на 50%.

Может потребоваться коррекция дозы для других препаратов при совместном применении с Кларилидом из-за взаимодействия с лекарственными препаратами (см. раздел 4.5).

Способ применения

Препарат можно применять независимо от приема пищи, поскольку пища не влияет на биодоступность кларитромицина (см. раздел 5.2).

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к активному веществу, антибиотикам класса макролидов или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата (см. раздел 6.1).
- Сопутствующее применение кларитромицина с любым из следующих препаратов: астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид и терфенадин, поскольку они могут индуцировать сердечные аритмии (удлинение интервала QT, желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и пируэтную желудочковую тахикардию типа torsades de pointes) (см. раздел 4.5).
- Сопутствующее применение кларитромицина с кветиапином, тикагрелором или ранолазином.
- Сопутствующее применение алкалоидов спорыньи (эрготамин или дигидроэрготамин) и кларитромицина, потому что это может привести к эрготоксичности (см. раздел 4.5).
- Сопутствующее применение кларитромицина и мидазолама для перорального применения (см. раздел 4.5).
- Противопоказан одновременный прием кларитромицина и ломитапида.
- Кларитромицин не следует назначать пациентам с удлиненным интервалом QT в анамнезе (удлинение интервала QT, врожденное или приобретенное, задокументированное) или аритмиями желудочков, включая torsades de pointes (см. разделы 4.4 и 4.5)
- Кларитромицин нельзя применять одновременно с ингибиторами ГМК-КоА-редуктазы (статины), которые интенсивно метаболизируются CYP3A4 (ловастатин или симvastатин), из-за повышенного риска миопатии, включая рабдомиолиз (см. раздел 4.5).
- Кларитромицин не следует назначать пациентам с электролитными нарушениями (гипокалиемией или гипомagneмией) вследствие риска удлинения интервала QT.
- Кларитромицин не следует назначать пациентам, страдающим тяжелой печеночной недостаточностью, сопровождающейся нарушениями функции почек.
- Как и другие мощные ингибиторы ферментов CYP3A4, кларитромицин не следует

использовать в сочетании с колхицином (см. разделы 4.4 и 4.5).

- Таблетки Кларилид 500 мг противопоказаны пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), поскольку нельзя уменьшить дозу ниже 500 мг/сут.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Назначение кларитромицина беременным женщинам должно проводиться при тщательной оценке соотношения пользы и риска, особенно в течение первых трех месяцев беременности (см. раздел 4.6).

С осторожностью следует применять Кларилид у пациентов со средней и тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел 4.2).

Кларитромицин выводится, главным образом, печенью, поэтому следует соблюдать осторожность при его назначении пациентам с нарушениями функции печени (см. раздел 4.2).

При применении кларитромицина сообщалось о нарушении функции печени, повышении уровня печеночных ферментов в крови, гепатоцеллюлярном и/или холестатическом гепатите с желтухой и без нее. Эти нарушения (вплоть до тяжелой степени), как правило обратимы. Имеются данные о развитии печеночной недостаточности с летальным исходом (см. раздел 4.8). Возможно, у некоторых пациентов она развилась на фоне уже имеющихся заболеваний печени или на фоне приема других гепатотоксичных лекарственных препаратов. Пациентам следует рекомендовать прекратить лечение и обратиться к врачу при появлении признаков и симптомов поражения печени, таких как анорексия, желтуха, темная моча, зуд или болезненность живота.

При приеме почти всех антибактериальных препаратов (в том числе и макролидов) имеется вероятность развития псевдомембранозного колита разной степени тяжести, вплоть до угрожающего жизни. Почти все антибактериальные препараты, включая кларитромицин, могут вызывать диарею, ассоциированную с *Clostridium difficile*, разной степени тяжести – от легкой диареи до летального колита. Лечение антибактериальными препаратами нарушает нормальную флору толстой кишки, что может приводить к избыточному росту *Clostridium difficile*. Следует всегда помнить о возможности развития диареи, вызванной *Clostridium difficile*, у всех пациентов с диареей после применения антибиотиков. Кроме того, необходимо тщательно собрать анамнез, так как о развитии диареи, вызванной *Clostridium difficile*, сообщалось спустя 2 месяца после применения антибактериальных препаратов, поэтому в таких случаях, несмотря на наличие показаний, следует рассмотреть вопрос об отмене Кларилида. Необходимо провести бактериальный посев и назначить соответствующую терапию. Следует избегать назначения лекарственных препаратов, замедляющих перистальтику.

Сообщалось о развитии колхициновой токсичности (в том числе с фатальным исходом) при совместном применении кларитромицина и колхицина, особенно у пожилых пациентов, в том числе на фоне почечной недостаточности. Одновременное применение колхицина и кларитромицина противопоказано (см. раздел 4.3).

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кларитромицина с триазолбензодиазепинами (такими как триазолам и внутривенный или оромукозальный мидазолам (см. раздел 4.5).

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кларитромицина с другими ототоксичными лекарственными препаратами, особенно с аминогликозидами.

Необходимо контролировать состояние вестибулярного и слухового аппарата во время и после лечения.

Сердечно-сосудистые нежелательные реакции

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

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

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

Пневмония. Вследствие возможного развития резистентности *Streptococcus pneumoniae* к макролидам важно проводить тест на чувствительность при назначении кларитромицина для лечения негоспитальной пневмонии. В случае госпитальной пневмонии кларитромицин нужно применять в комбинации с другими соответствующими антибиотиками.

Инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести. Данные инфекции чаще всего вызваны микроорганизмами *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, каждый из которых может быть резистентным к макролидам. Поэтому важно проводить тест на чувствительность. В случаях, когда невозможно применить бета-лактамы антибиотики (например, аллергия), в качестве препаратов первого выбора могут применяться другие антибиотики, например, клиндамицин. В настоящее время макролиды играют роль в лечении лишь некоторых инфекций кожи и мягких тканей, например, инфекции, вызванные *Corynebacterium minutissimum* (эритразма), акне, рожистое воспаление; и в ситуациях, когда нельзя применять пенициллины.

При развитии тяжелых острых реакций гиперчувствительности, таких как анафилаксия, тяжелые кожные реакции (например, острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, реакция на лекарственный препарат с сыпью, эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)), необходимо немедленно прекратить прием кларитромицина и срочно начать соответствующее лечение.

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

Кветиапин

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

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Комбинированное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано (см. раздел 4.3). Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении кларитромицина с другими статинами. Сообщалось о развитии рабдомиолиза у пациентов при совместном применении этих лекарственных препаратов. Необходимо наблюдать за пациентами на предмет наличия признаков и симптомов миопатии. В случаях, когда нельзя избежать одновременного применения кларитромицина и статинов, рекомендуется назначение наименьшей возможной дозы статина или назначение лекарственного препарата, метаболизм которого не связан с СУРЗА (например, флувастатин).

Пероральные гипогликемические препараты/Инсулин

Комбинированное применение кларитромицина и пероральных гипогликемических препаратов и/или инсулина может вызвать выраженную гипогликемию. Рекомендуется тщательно контролировать уровень глюкозы в крови (см. раздел 4.5).

Пероральные антикоагулянты

При совместном применении кларитромицина с варфарином существует риск возникновения серьезного кровотечения, значительного повышения показателя МНО (международное нормализованное отношение) и протромбинового времени (см. раздел 4.5). До тех пор, пока пациенты одновременно принимают кларитромицин и пероральные антикоагулянты, необходимо регулярно контролировать показатель МНО и протромбиновое время. Следует соблюдать осторожность при совместном применении кларитромицина с пероральными антикоагулянтами прямого действия, такими как дабигатран, ривароксабан и апиксабан, особенно у пациентов с высоким риском кровотечения (см. раздел 4.5).

Применение любой противомикробной терапии, такой как кларитромицин, для лечения инфекции *H. pylori* может привести к развитию резистентности у микроорганизмов.

Длительное или повторное применение антибиотиков может вызвать избыточный рост нечувствительных бактерий и грибов. При возникновении суперинфекции следует прекратить применение кларитромицина и начать соответствующую терапию.

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

Вспомогательные вещества: данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на таблетку, то есть по сути не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Применение следующих препаратов вместе с кларитромицином строго противопоказано в связи с возможностью развития тяжелых реакций

Цизаприд, пимозид, домперидон, астемизол и терфенадин

Повышение уровней цизаприда в сыворотке крови наблюдалось при совместном применении с кларитромицином, что может привести к удлинению интервала QT и появлению аритмий, в том числе желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и torsades de pointes. Подобные эффекты отмечались у пациентов при одновременном применении пимозида и кларитромицина (см. раздел 4.3).

Сообщалось, что макролиды изменяют метаболизм терфенадина, что приводит к повышению уровня терфенадина, который иногда ассоциируется с сердечными аритмиями, такими как удлинение интервала QT, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков и torsades de pointes (см. раздел 4.3). В исследовании у 14 здоровых добровольцев одновременное применение кларитромицина и терфенадина привело к

2-3-кратному повышению уровня кислотного метаболита терфенадина в сыворотке крови и удлинению интервала QT, что не привело к какому-либо клинически обнаруживаемому эффекту. Аналогичные эффекты наблюдались при одновременном применении астемизола и других макролидов.

Эрготамин/дигидроэрготамин

Одновременное применение кларитромицина и эрготамин или дигидроэрготамин ассоциировалось с признаками острого эрготизма, что характеризовалось вазоспазмом и ишемией конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему. Противопоказан одновременный прием кларитромицина и алкалоидов спорыньи (см. раздел 4.3).

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Одновременный прием кларитромицина и ловастатина или симвастатина противопоказан (см. раздел 4.3), поскольку эти статины интенсивно подвергаются метаболизму CYP3A4 и их совместное применение с кларитромицином приводит к повышению их концентрации в плазме, что увеличивает риск миопатии, включая рабдомиолиз. Имеются сообщения о развитии рабдомиолиза у пациентов, одновременно принимавших указанные лекарственные препараты. В случаях, когда нельзя избежать одновременного применения кларитромицина и статинов, рекомендуется назначение наименьшей возможной дозы статина или назначение лекарственного препарата, метаболизм которого не связан с CYP3A (например, флувастатин). Следует контролировать состояние пациентов для обнаружения признаков и симптомов миопатии.

Ломитапид

Совместное применение кларитромицина и ломитапида противопоказано в связи с возможным значительным повышением уровня трансаминаз (см. раздел 4.3).

Тикагрелор

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

Мидазолам для перорального применения

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

Кветиапин

Значительное увеличение концентрации кветиапина с риском передозировки.

Колхицин

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

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику кларитромицина

Лекарственные препараты, являющиеся индукторами CYP3A (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, препараты зверобоя), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтическим уровням кларитромицина и снижению его эффективности. Кроме того, может потребоваться мониторинг плазменных уровней индуктора CYP3A, которые могут быть повышены из-за ингибирования CYP3A кларитромицином. Одновременное применение рифабутин и кларитромицина приводило к повышению уровней рифабутин и снижению уровней кларитромицина в сыворотке крови с одновременным повышением риска появления

увеита.

Влияние следующих лекарственных препаратов на концентрацию кларитромицина в крови известно или предполагается, поэтому может потребоваться изменение дозы или применение альтернативной терапии.

Эфавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Мощные индукторы ферментов цитохрома P450, такие как эфавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин могут ускорять метаболизм кларитромицина, уменьшая его концентрацию в плазме крови, но увеличивая концентрацию 14-ОН-кларитромицина – микробиологически активного метаболита. Так как микробиологическая активность кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина разная по отношению к различным бактериям, ожидаемый терапевтический эффект может быть не достигнут из-за совместного применения кларитромицина и индукторов ферментов цитохрома P450.

Этравирин

Действие кларитромицина ослаблялось этравирин; однако, концентрации активного метаболита 14-ОН-кларитромицина повышались. Поскольку 14-ОН-кларитромицин имеет пониженную активность против *Mycobacterium avium complex* (MAC), общая активность против этого патогена может быть изменена. Поэтому для лечения MAC следует рассмотреть применение альтернативных кларитромицину лекарственных препаратов.

Флуконазол

Совместный прием флуконазола 200 мг ежедневно и кларитромицина 500 мг 2 раза в день 21 здоровыми добровольцами привел к повышению средней минимальной равновесной концентрации кларитромицина (C_{min}) и площади под кривой (AUC) на 33% и 18% соответственно. Равновесные концентрации активного метаболита 14-ОН-кларитромицина значительно не изменялись при совместном применении с флуконазолом. Изменение дозы кларитромицина не требуется.

Ритонавир

Применение ритонавира и кларитромицина приводило к значительному угнетению метаболизма кларитромицина. C_{max} кларитромицина повышалось на 31%, C_{min} – на 182% и AUC – на 77%. Отмечалось полное угнетение образования 14-ОН-кларитромицина. Из-за большого терапевтического окна уменьшение дозы кларитромицина у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы: при КК 30-60 мл/мин дозу кларитромицина необходимо снизить на 50 %, при КК <30 мл/мин – на 75%. Дозы кларитромицина, превышающие 1 г/день, не следует применять вместе с ритонавиром.

Такие же корректировки дозы следует проводить у пациентов с нарушением функции почек при применении ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя вместе с другими ингибиторами ВИЧ-протеазы, включая атазанабир и саквинабир (см. раздел ниже «Двунаправленные лекарственные взаимодействия»).

Влияние кларитромицина на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Взаимодействия, связанные с CYP3A

Совместное применение кларитромицина, известного ингибитора фермента CYP3A, и препарата, в основном метаболизирующегося CYP3A, может привести к повышению концентрации последнего в плазме крови, что, в свою очередь, может усилить или продлить его терапевтический эффект и повысить риск возникновения нежелательных реакций.

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

экстенсивно метаболизируется этим энзимом.

Следует рассмотреть возможность изменения дозы, и, по возможности, проводить тщательный мониторинг сыровоточных концентраций лекарственных препаратов, метаболизирующихся CYP3A у пациентов, которые одновременно применяют кларитромицин.

Известно (или предполагается), что следующие лекарственные препараты или группы лекарственных препаратов метаболизируются одним и тем же CYP3A изоферментом: алпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды спорыньи, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, пероральные антикоагулянты (например, варфарин, ривароксабан, апиксабан), атипичные антипсихотические лекарственные препараты (например, кветиапин), пимозид, хинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин, сиrolimus, такролимус, терфенадин, триазолам и винбластин, но этот список неполный. Подобный механизм взаимодействия отмечен при применении фенитоина, теофиллина и вальпроата, которые метаболизируются другим изоферментом системы цитохрома P₄₅₀.

Пероральные антикоагулянты прямого действия

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

Антиаритмические препараты

Существуют постмаркетинговые сообщения о развитии пируэтной желудочковой тахикардии, возникшей при одновременном применении кларитромицина с хинидином или дизопирамидом. Рекомендуется проводить ЭКГ-мониторирование для своевременного выявления удлинения интервала QT. Во время терапии кларитромицином следует контролировать концентрации этих лекарственных препаратов в сыворотке крови. Совместное применение кларитромицина с дизопирамидом, хинидином, дофетилидом, амиодароном, соталолом, прокаинамидом не рекомендуется.

Сообщалось о случаях гипогликемии при одновременном применении кларитромицина и дизопирамида. В связи с этим, следует контролировать уровень глюкозы в крови при совместном применении данных лекарственных препаратов.

Пероральные сахароснижающие препараты/Инсулин

В случае одновременного применения кларитромицина и некоторых сахароснижающих препаратов, таких как натеглинид и репаглинид, может быть вовлечен механизм ингибирования фермента CYP3A кларитромицином, что может привести к гипогликемии. Рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в сыворотке.

Омепразол

Применение кларитромицина (500 мг каждые 8 часов) в комбинации с омепразолом (40 мг в день) у взрослых здоровых добровольцев приводило к повышению равновесных концентраций омепразола. При применении только омепразола среднее значение pH желудочного сока при измерении в течение 24 ч составило 5,2, при совместном применении омепразола с кларитромицином – 5,7.

Силденафил, тадалафил и варденафил

Каждый из этих ингибиторов фосфодиэстеразы метаболизируется (по крайней мере, частично) CYP3A, который может ингибироваться при совместном применении с кларитромицином. Существует вероятность увеличения плазменных концентраций ингибиторов фосфодиэстеразы (силденафила, тадалафила и варденафила) при их совместном применении с кларитромицином, что может потребовать уменьшения дозы

ингибиторов фосфодиэстеразы.

Теofilлин, карбамазетин

Результаты клинических исследований показали, что существует незначительное, но статистически значимое увеличение концентрации теофиллина или карбамазепина в плазме крови при их одновременном применении с кларитромицином. Может потребоваться снижение дозы.

Толтеродин

Толтеродин метаболизируется главным образом 2D6-изоферментом цитохрома P-450 (CYP2D6). У пациентов без CYP2D6 метаболизм осуществляется с помощью CYP3A. В этой популяции подавление CYP3A приводит к значительному увеличению плазменных концентраций толтеродина. Снижение дозы толтеродина может потребоваться при его применении с кларитромицином.

Триазолбензодиазепины (например, алпразолам, мидазолам, триазолам)

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

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

Маравирок

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

Другие лекарственные взаимодействия

Аминогликозиды

Рекомендуется соблюдать осторожность при совместном применении кларитромицина с другими ототоксичными лекарственными препаратами, особенно аминогликозидами.

Колхицин

Колхицин является субстратом CYP3A и Р-гликопротеина (Pgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды способны угнетать CYP3A и Pgp. При одновременном применении кларитромицина и колхицина угнетение Pgp и/или CYP3A кларитромицином может привести к повышению токсичности колхицина. Совместный прием кларитромицина и колхицина противопоказан.

Дигоксин

Считается, что дигоксин является субстратом Р-гликопротеина (Pgp). Известно, что кларитромицин способен ингибировать Pgp. При совместном назначении кларитромицина и дигоксина подавление кларитромицином Pgp может приводить к повышению токсичности дигоксина. При постмаркетинговом наблюдении сообщалось о повышении

концентрации дигоксина в сыворотке крови пациентов, получающих кларитромицин совместно с дигоксином. У некоторых пациентов развились признаки дигиталисной токсичности, в том числе потенциально фатальные аритмии. Следует тщательно контролировать концентрации дигоксина в сыворотке крови пациентов при его применении с кларитромицином.

Зидовудин

Одновременное применение таблеток кларитромицина и зидовудина у ВИЧ-инфицированных пациентов может вызвать снижение равновесных концентраций зидовудина в сыворотке крови. Этого в существенной степени можно избежать путем соблюдения 4-х часового интервала между приемами кларитромицина и зидовудина. О таком взаимодействии не сообщалось при применении у детей суспензии кларитромицина и зидовудина или дидеоксиинозина. Подобное взаимодействие является маловероятным при внутривенном введении кларитромицина.

Фенитоин и вальпроат

Имеются отдельные сообщения или публикации о взаимодействии ингибиторов СYP3A (в том числе и кларитромицина) с лекарственными препаратами, которые, как считается, не метаболизируются СYP3A (например, фенитоин и вальпроат). При их совместном назначении с Кларилидом рекомендуется определение в сыворотке крови данных лекарственных препаратов. Описаны случаи повышения их уровня в крови.

Двунаправленные лекарственные взаимодействия

Атазанавир

Кларитромицин и атазанавир являются субстратами и ингибиторами СYP3A, и их лекарственное взаимодействие двунаправленное. Совместное применение кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) и атазанавира (400 мг 1 раз в сутки) приводило к 2-кратному увеличению экспозиции кларитромицина и уменьшению экспозиции 14-ОН-кларитромицина на 70% при увеличении AUC атазанавира на 28%. Поскольку кларитромицин имеет большой терапевтический диапазон, пациентам с нормальной функцией почек коррекция дозы не требуется. При умеренном снижении функционального состояния почек (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) доза Кларилида должна быть снижена на 50%. У пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин доза Кларилида должна быть снижена на 75% назначением подходящей лекарственной формы кларитромицина.

При совместном применении с ингибиторами протеаз доза Кларилида не должна превышать 1000 мг в сутки.

Блокаторы кальциевых каналов

Из-за риска развития артериальной гипотензии следует с осторожностью применять кларитромицин одновременно с блокаторами кальциевых каналов, которые метаболизируются СYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем). При взаимодействии могут увеличиваться плазменные концентрации как кларитромицина, так и блокаторов кальциевых каналов. Сообщалось о развитии артериальной гипотензии, брадиаритмии и лактоацидоза при совместном применении кларитромицина и верапамила.

Итраконазол

Кларитромицин и итраконазол являются субстратами и ингибиторами СYP3A, в связи с чем кларитромицин может повышать плазменные уровни итраконазола и наоборот. Пациенты, одновременно принимающие итраконазол и кларитромицин, должны находиться под тщательным наблюдением для выявления симптомов усиленного или пролонгированного фармакологического эффекта.

Саквинавир

Кларитромицин и саквинавир являются субстратами и ингибиторами СYP3A, и их

лекарственное взаимодействие двунаправленное. Применение кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) и саквинавира (мягкие желатиновые капсулы 1200 мг 3 раза в сутки) у 12 здоровых добровольцев приводило к увеличению AUC равновесного состояния на 177% и C_{max} на 187% в сравнении с монотерапией саквинавиром. Показатели AUC и C_{max} для кларитромицина оказались приблизительно на 40% выше, чем при монотерапии этим лекарственным препаратом. При совместном приеме препаратов в течение ограниченного времени в изученных дозах и лекарственных формах коррекция дозы не требуется. Сведения о лекарственном взаимодействии, полученные при приеме мягких желатиновых капсул, могут не соответствовать таковым при приеме твердых желатиновых капсул саквинавира. Данные о лекарственном взаимодействии, полученные при монотерапии саквинавиром, могут не соответствовать таковым при совместном приеме саквинавира/ритонавира. При совместном приеме саквинавира с ритонавиром следует учитывать возможное влияние последнего на кларитромицин (см. раздел 4.5 Ритонавир).

Боцепревир

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

Оральные контрацептивы

Пациенты, принимающие оральные контрацептивы, должны быть предупреждены о том, что в случае диареи, рвоты или прорывного кровотечения существует риск неэффективности контрацепции.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность применения кларитромицина в период беременности и кормления грудью не установлена. На основании результатов исследований на животных и опыта применения у человека, возможность неблагоприятного воздействия на эмбриофетальное развитие не может быть исключена. В некоторых обсервационных исследованиях воздействия кларитромицина у женщин в первом и втором триместре беременности сообщалось о повышенном риске выкидыша по сравнению с лечением без применения кларитромицина или применением других антибиотиков в течение того же периода. В эпидемиологических исследованиях риска значимых врожденных пороков развития при воздействии макролидов, включая кларитромицин, в период беременности получены противоречивые данные. Поэтому при беременности не следует применять препарат без тщательной оценки соотношения польза-риск (см. раздел 5.3).

Лактация

Кларитромицин выделяется с грудным молоком в небольших количествах. Предположительно младенец, находящийся исключительно на грудном вскармливании, может получить около 1,7% от дозы кларитромицина, полученной матерью в расчете на массу тела.

Фертильность

Кларитромицин не оказывал влияния на фертильность или репродуктивную функцию крыс (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Данные о влиянии отсутствуют. Однако перед управлением автотранспортом и другими механизмами необходимо принять во внимание возможность возникновения нежелательных реакций со стороны нервной системы, таких как судороги, головокружение, вертиго, галлюцинации, спутанность сознания и дезориентация.

4.8 Нежелательные реакции

Самыми частыми и общими нежелательными реакциями при лечении кларитромицином взрослых и детей являются боль в животе, диарея, тошнота, рвота и искажение вкуса. Эти нежелательные реакции обычно незначительно выражены и согласовываются с известным профилем безопасности макролидных антибиотиков.

Во время клинических исследований не было выявлено существенных различий в частоте этих нежелательных реакций между группами пациентов, у которых имелись или отсутствовали микобактериальные инфекции.

Ниже представлены нежелательные реакции, возникшие во время клинических исследований и при постмаркетинговом применении различных лекарственных форм и дозировок кларитромицина, в том числе немедленного высвобождения.

Частота встречаемости представлена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна* (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В пределах каждой группы нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения тяжести их проявлений, если тяжесть удалось оценить.

Инфекции и инвазии: нечасто – целлюлит¹, кандидоз, гастроэнтерит², инфекция³, вагинальная инфекция; частота неизвестна – псевдомембранозный колит, рожистое воспаление.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – лейкопения, нейтропения⁴, тромбоцитемия³, эозинофилия⁴; частота неизвестна – агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – анафилактикоидные реакции¹, гиперчувствительность; частота неизвестна – анафилактические реакции, ангионевротический отек.

Нарушения метаболизма и питания: нечасто – анорексия, снижение аппетита.

Психические нарушения: часто – бессонница; нечасто – тревожность, нервозность³; частота неизвестна – психотические расстройства, спутанность сознания⁵, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, кошмарные сновидения, мания.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности), головная боль, искажение вкуса; нечасто – потеря сознания¹, дискинезия¹, головокружение, сонливость⁵, тремор; частота неизвестна – судороги, агевзия (потеря вкусовой чувствительности), паросмия, аносмия, парестезия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: нечасто – головокружение, ухудшение слуха, звон в ушах; частота неизвестна – потеря слуха.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – остановка сердца¹, фибрилляция предсердий¹, удлинение интервала QT, экстрасистолы¹, ощущение сердцебиения; частота неизвестна – пируэтная желудочковая тахикардия (torsades de pointes), желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков.

Нарушения со стороны сосудов: часто – вазодилатация¹; частота неизвестна – кровотечения.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – астма¹, носовое кровотечение², эмболия сосудов легких¹.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в животе; нечасто – эзофагит¹, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь², гастрит, прокталгия², стоматит, глоссит, вздутие живота⁴, запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм; частота неизвестна – острый панкреатит, изменение цвета языка, изменение цвета зубов.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – отклонение от нормы

функциональных тестов печени; *нечасто* – холестаз⁴, гепатит⁴, повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТ⁴; *частота неизвестна* – печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярная желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: *часто* – сыпь, гипергидроз; *нечасто* – буллезный дерматит¹, зуд, крапивница, макулопапулёзная сыпь³; *частота неизвестна* – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, медикаментозная кожная сыпь, которая сопровождается эозинофилией и системными проявлениями (DRESS), острый генерализованный экзантематозный пустулез, акне.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: *нечасто* – мышечные спазмы³, скелетно-мышечная ригидность¹, миалгия²; *частота неизвестна* – рабдомиолиз^{2,5} (в некоторых сообщениях о возникновении рабдомиолиза кларитромицин применяли одновременно со статинами, фибратами, колхицином или аллопуринолом), миопатия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: *нечасто* – повышение креатинина в крови¹, повышение мочевины в крови¹; *частота неизвестна* – почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

Общие нарушения и реакции в месте введения: *очень часто* – флебит в месте введения¹; *часто* – боль в месте введения, воспаление в месте введения¹; *нечасто* – недомогание⁴, лихорадка³, астения, боль в груди⁴, озноб⁴, утомление⁴.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: *нечасто* – изменение соотношения альбумин-глобулин¹, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови⁴, повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови⁴; *частота неизвестна* – повышение международного нормализованного отношения, увеличение протромбинового времени, изменение цвета мочи.

* *Частота неизвестна, так как об этих реакциях сообщалось добровольно из популяции пациентов не установленного размера. Не всегда возможно точно установить их частоту либо причинную связь с приемом лекарственного препарата. Общий опыт применения кларитромицина составляет более чем 1 миллиард пациенто-дней.*

¹ *нежелательные реакции только у порошка лиофилизированного для приготовления раствора для инфузий.*

² *нежелательные реакции только у таблеток пролонгированного действия.*

³ *нежелательные реакции только у гранул для приготовления суспензии для внутреннего применения.*

⁴ *нежелательные реакции только у таблеток немедленного высвобождения.*

⁵ *см. описание отдельных нежелательных реакций*

Описание отдельных нежелательных реакций

При совместном приеме кларитромицина со статинами, фибратами, колхицином или аллопуринолом было описано несколько случаев рабдомиолиза.

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

Имеются постмаркетинговые сообщения о лекарственных взаимодействиях и влиянии на центральную нервную систему (например, сонливость и спутанность сознания) при совместном приеме кларитромицина и триазолама. При подозрении на усиление фармакологического влияния на ЦНС рекомендуется наблюдение за пациентами.

Флебит в месте инъекции, боль и воспаление в месте инъекции являются специфическими нежелательными реакциями при внутривенном введении кларитромицина.

Имеются редкие сообщения об обнаружении таблеток кларитромицина пролонгированного действия в стуле, многие из которых имели место у пациентов с анатомическими (включая илеостому или колостому) или функциональными желудочно-

кишечными расстройствами с укороченным временем транзита ЖКТ. В нескольких сообщениях остатки таблеток обнаруживались при диарее. Рекомендуются, чтобы пациенты, у которых наблюдается остаток таблеток в кале и нет улучшения их состояния, были переведены на другую форму кларитромицина (например, суспензию) или другой антибиотик.

Дети

Детям младше 12 лет следует назначать кларитромицин в виде суспензии.

Ожидается, что частота, вид и тяжесть нежелательных реакций у детей будут те же, что и у взрослых.

Пациенты с ослабленной иммунной системой

У больных СПИДом и других пациентов с ослабленной иммунной системой, применявших высокие дозы кларитромицина в течение продолжительного периода для лечения микобактериальных инфекций, часто было трудно отличить нежелательные реакции, связанные с применением лекарственного препарата, от симптомов основного или сопутствующих заболеваний.

У взрослых больных, которые получали кларитромицин в суточной дозе 1000-2000 мг, наиболее частыми нежелательными реакциями были тошнота, рвота, изменение вкуса, боль в животе, диарея, сыпь, вздутие живота, головная боль, запор, нарушение слуха, повышение содержания АЛТ и АСТ в сыворотке крови. Диспноэ, бессонница и сухость во рту встречались с меньшей частотой, сравнимой с таковой у пациентов, получавших 1000-2000 мг, но возникали в 3-4 раза чаще при приеме кларитромицина в суточной дозе 4000 мг.

У пациентов с нарушением иммунной системы при оценке лабораторных показателей учитывались параметры, существенно выходящие за границы нормы (т.е. за верхнюю и нижнюю границу нормы) для специальных тестов. С учетом данных критериев около 2-3% таких пациентов, получавших 1000-2000 мг кларитромицина в сутки, имели значительно повышенные уровни АСТ и АЛТ и аномально низкое количество лейкоцитов и тромбоцитов. У более низкого процента пациентов в двух данных группах отмечались повышенные уровни азота мочевины крови. Несколько более высокая частота аномальных показателей для всех параметров, кроме лейкоцитов крови, отмечена у пациентов, получавших 4000 мг препарата в сутки.

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. В случае выявления нежелательных реакций при применении лекарственного препарата данную информацию следует передать в УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (www.rceth.by).

Также информацию о выявленных нежелательных реакциях Вы можете предоставить в адрес держателя регистрационного удостоверения – РУП «Белмедпрепараты»:

- по телефонам +375-44-781-06-00 либо +375-17-222-78-38;
- посредством электронной почты pharmacovigilance@belmedpreparaty.com.

4.9 Передозировка

Симптомы. Существующие сообщения указывают на то, что передозировка кларитромицина может вызвать появление симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта. У одного пациента с биполярным расстройством в анамнезе, который принял 8 граммов кларитромицина, развились изменения умственного состояния, параноидное поведение, гипокалиемия и гипоксемия.

Лечение. Нежелательные реакции, сопровождающие передозировку, следует лечить с помощью промывания желудка и симптоматической терапии. Как и в случае с другими

макролидами, маловероятно, чтобы гемодиализ или перитонеальный диализ существенно влияли на содержание кларитромицина в сыворотке крови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные средства для системного применения. Макролиды, линкозамиды и стрептограмин. Макролиды.

Код АТС: J01FA09.

5.1.1 Механизм действия

Фармакодинамика. Кларитромицин – полусинтетический антибиотик группы макролидов. Антибактериальное действие кларитромицина определяется его связыванием с 50S-рибосомальной субъединицей чувствительных бактерий и угнетением биосинтеза белка. Препарат обнаруживает высокую эффективность *in vitro* против широкого спектра аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая госпитальные штаммы. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) кларитромицина обычно в два раза ниже, чем МПК эритромицина.

14-гидроксикларитромицин (14-ОН-кларитромицин), основной метаболит кларитромицина, также обладает антибактериальной активностью. МПК этого метаболита эквивалентны или вдвое превышают значения МПК исходного соединения, за исключением МПК для *H. influenzae*, в отношении которого активность метаболита в 2 раза выше исходного соединения.

Кларитромицин *in vitro* высокоэффективен против *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae*. Действует бактерицидно против *H. pylori*, активность кларитромицина при нейтральном pH выше, чем при кислом pH. *In vitro* и *in vivo* данные свидетельствуют о высокой эффективности кларитромицина против клинически значимых штаммов микобактерий. Исследования *in vitro* показали, что штаммы *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas*, как и грамотрицательные бактерии, не продуцирующие лактозу, нечувствительны к кларитромицину.

Минимальные подавляющие концентрации (МПК) кларитромицина, рекомендованные Европейским комитетом по оценке антибиотикочувствительности (EUCAST) (от 01.01.2021, версия 11.0, см. на сайте www.eucast.org), которые разделяют организмы на чувствительные, умеренно резистентные и резистентные, представлены в таблице ниже.

Клинические пограничные значения МПК EUCAST для кларитромицина:

Микроорганизмы	Пограничные концентрации (мг/л)	
	Чувствительные ≤	Резистентные >
<i>Staphylococcus spp.</i>	1 ¹	2 ¹
<i>Streptococcus A, B, C и G</i>	0,25 ¹	0,5 ¹
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25 ¹	0,5 ¹
<i>Viridans group streptococci</i>	НД	НД
<i>Haemophilus influenzae</i>	Примечание ²	Примечание ²
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 ¹	0,5 ¹
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25	0,5
<i>Campylobacter jejuni и coli</i>	Примечание ³	Примечание ³
<i>Kingella kingae</i>	0,5 ⁴	0,5 ⁴
Невидоспецифические пограничные значения	НД	НД
¹ Эритромицин может быть использован для определения чувствительности к азитромицину, кларитромицину и рокситромицину.		

² Клинические данные об эффективности макролидов при респираторных инфекциях, вызванных *H. influenzae*, противоречивы из-за высокой частоты случаев спонтанного излечения. В случае необходимости тестирования макролидов в отношении *H. influenzae* для выявления штаммов с приобретенной резистентностью следует использовать эпидемиологические точки отсечения (ECOFF). ECOFF азитромицина – 4 мг/л, ECOFF кларитромицина – 32 мг/л, ECOFF эритромицина – 16 мг/л и ECOFF телитромицина – 8 мг/л. Для установления ECOFF рокситромицина нет достаточного количества данных.

³ Эритромицин может быть использован для определения чувствительности к азитромицину и кларитромицину.

⁴ Чувствительность можно оценить по чувствительности к эритромицину.

НД – не получено убедительных доказательств эффективности терапии инфекции, вызванной данным микроорганизмом.

Распространенность резистентности для отдельных видов может варьировать географически и с течением времени, поэтому желательно иметь местную информацию о резистентности микроорганизмов, особенно при лечении тяжелых инфекций. При необходимости следует проконсультироваться с экспертом, когда местная распространенность резистентности такова, что целесообразность лекарственного препарата, по крайней мере для лечения некоторых видов инфекций, является сомнительной.

Чувствительность

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

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*.

Другие микроорганизмы: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*.

Микобактерии: *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium avium complex* (MAC), которые включают *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*.

β-лактамазы микроорганизмов не влияют на эффективность кларитромицина.

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

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

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococci* (группы C, F, G), *Viridans group streptococci*.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*.

Другие микроорганизмы: *Chlamydia trachomatis*.

Анаэробные грамположительные микроорганизмы: *Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*.

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

5.2 Фармакокинетические свойства

Всасывание

Кларитромицин при приеме внутрь быстро и хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Абсолютная биодоступность после приема таблеток кларитромицина в дозе 250 мг составляет 50%. При однократном приеме кларитромицина в дозе 500 мг наблюдается увеличение T_{max} от 2 до 2,5 часов при одновременном приеме с пищей. Кроме того, увеличивая максимальные плазменные концентрации на 24%, прием пищи при этом не влияет на биодоступность кларитромицина. Пища не оказывает влияния на начало формирования метаболита 14-ОН-кларитромицина, как и на его максимальные плазменные концентрации, однако незначительно снижает степень образования метаболитов, выражающееся в уменьшении площади под кривой «концентрация-время» (AUC) на 11%. Таким образом, Кларилид может приниматься вне зависимости от приема пищи. У здоровых добровольцев при приеме кларитромицина после приема пищи максимальные плазменные концентрации достигались через 2-3 часа.

Распределение

Кларитромицин и его метаболит, 14-ОН-кларитромицин, хорошо распределяются в тканях и жидкостях организма. Нет данных о проникновении в цереброспинальную жидкость. Из-за высоких внутриклеточных концентраций тканевые концентрации обычно превышают плазменные. Примеры концентрации кларитромицина в тканях и сыворотке представлены в таблице ниже.

Концентрация кларитромицина в тканях и сыворотке (после приема 250 мг каждые 12 часов)		
Тип ткани	Ткань (мкг/г)	Сыворотка (мкг/мл)
Миндалины	1.6	0.8
Легкие	8.8	1.7

Метаболизм и выведение

При приеме кларитромицина в дозе 250 мг каждые 12 часов максимальная равновесная концентрация достигается через 3 дня и составляет приблизительно 1 мкг/мл, при приеме кларитромицина в дозе 500 мг каждые 8-12 часов – 3-4 мкг/мл. Период полувыведения кларитромицина составляет 3-4 часа при приеме 250 мг каждые 12 часов, и увеличивается до 5-7 часов при приеме 500 мг кларитромицина каждые 8-12 часов. Нелинейность фармакокинетики кларитромицина проявляется в незначительной степени при приеме его в рекомендуемой дозе 250 мг и 500 мг каждые 8-12 часов. При приеме кларитромицина в дозе 250 мг каждые 12 часов максимальная равновесная концентрация основного метаболита, 14-ОН-кларитромицина, составляет 0,6 мкг/мл, период полувыведения – от 5 до 6 часов. При приеме кларитромицина в дозе 500 мг каждые 8-12 часов максимальная равновесная концентрация 14-ОН-кларитромицина составляет около 1 мкг/мл, период полувыведения – от 7 до 9 часов. При приеме в обеих дозах максимальная равновесная концентрация данного метаболита достигается через 3-4 дня.

После приема 250 мг кларитромицина каждые 12 часов примерно 20% дозы выводится с мочой в виде кларитромицина, а после приема 500 мг каждые 12 часов экскреция кларитромицина в моче больше, примерно 30%. Для сравнения, после перорального приема 250 мг (125 мг/5 мл) суспензии каждые 12 часов, приблизительно 40% кларитромицина выводится с мочой. Почечный клиренс кларитромицина существенно не зависит от дозы и практически приближается к нормальной скорости клубочковой фильтрации. Основным метаболитом, обнаруживаемым в моче, является 14-ОН-кларитромицин, доля которого составляет 10-15% от дозы (250 мг или 500 мг каждые 12 ч).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции печени

Максимальная равновесная концентрация кларитромицина у пациентов с печеночной

недостаточностью не отличается от таковой у пациентов с нормальной функцией печени. Однако концентрация 14-ОН-кларитромицина ниже у пациентов с нарушением функции печени. Снижение образования активного метаболита как минимум частично компенсируется увеличением почечного клиренса кларитромицина у пациентов с нарушением функции печени, по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени.

Пациенты с нарушениями функции почек

Фармакокинетика кларитромицина также была изменена у пациентов с нарушенной функцией почек.

Пациенты пожилого возраста

В ходе исследования, проводившегося в стационарных условиях с участием здоровых пожилых добровольцев в возрасте от 65 до 81 года, и получавших по 500 мг кларитромицина каждые 12 часов, в равновесном состоянии C_{max} и AUC кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина были повышены по сравнению с таковыми у здоровых добровольцев молодого возраста. Эти изменения в фармакокинетике обусловлены известным возрастным ухудшением функции почек. В ходе клинических исследований у пациентов пожилого возраста частота возникновения нежелательных реакций по сравнению с молодыми пациентами не увеличивалась.

5.3. Данные доклинической безопасности

При исследовании острой токсичности на мышах и крысах средняя летальная доза была больше максимальной допустимой дозы для введения (5 г/кг).

В исследованиях при повторном введении токсичность была связана с дозой, продолжительностью терапии и видами исследуемых животных. Собаки были более чувствительны, чем приматы или крысы. Основные клинические признаки токсических доз включали рвоту, слабость, уменьшение потребления пищи и увеличение веса, слюнотечение, обезвоживание и гиперактивность. У всех видов животных основным органом-мишенью при использовании токсических доз являлась печень. Гепатотоксичность обнаруживалась ранним отклонением от нормы функциональных тестов печени. Прекращение приема препарата обычно приводило к возвращению результатов анализов к нормальному значению. К другим тканям, которые менее подвергались влиянию кларитромицина, относятся желудок, тимус и другие лимфоидные ткани и почки. В околотерапевтических дозах конъюнктивальная инъекция и слезотечение возникали только у собак. При большой дозе (400 мг/кг/день) у некоторых собак и обезьян развивалось помутнение и/или отек роговицы.

Исследования, проведенные на крысах при пероральных дозах до 500 мг/кг/день (самая высокая доза, связанная с явной почечной токсичностью), не продемонстрировали никаких доказательств неблагоприятного воздействия кларитромицина на мужскую фертильность. Эта доза соответствует эквивалентной дозе для человека, примерно в 5 раз превышающей максимальную рекомендуемую дозу для человека на основе мг/м² для человека с массой тела 60 кг.

Исследования фертильности и репродуктивные исследования у самок крыс показали, что суточная доза 150 мг/кг/день (самая высокая испытанная доза) не оказывала неблагоприятного воздействия на менструальный цикл, фертильность, роды, количество и жизнеспособность потомства. Исследования тератогенности у крыс на лабораторных линиях K. Wistar и Sprague-Dawley, новозеландских белых кроликах и обезьян *Cynomolgus* не продемонстрировали никакого тератогенного эффекта в самых высоких испытанных дозах, в 1,5, 2,4 и 1,5 раза превышающих максимальную рекомендуемую дозу для человека для соответствующих видов.

Исследования фертильности и репродуктивные исследования у крыс никаких побочных эффектов не показали. Исследования тератогенности у крыс на лабораторных линиях K.Wistar и Sprague-Dawley, новозеландских белых кроликах и обезьян Cynomolgus не продемонстрировали никакого тератогенного эффекта. Однако еще одно подобное исследование у крыс линии Sprague-Dawley показало низкую (6%) заболеваемость сердечно-сосудистыми аномалиями, которые, по-видимому, стали результатом спонтанных мутаций генов. В двух исследованиях была зафиксирована разная частота (3-30%) возникновения расщепленного неба. Также у обезьян наблюдалась эмбриональная смертность, но только при использовании доз, которые были явно токсичны для матерей.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, повидон, тальк, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, стеариновая кислота, оболочка Опадрай II (85F48105).

Состав оболочки Опадрай II (85F48105): поливиниловый спирт, частично гидролизанный, макрогол/полиэтиленгликоль, тальк, титана диоксид.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25°C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 7, 10, 14, 20 таблеток, покрытых оболочкой, во флаконы из темного стекла, укупоренные крышками.

В каждый флакон вкладывают вату медицинскую гигроскопическую. Каждый флакон вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 04 марта 2013 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА