

	РУП «БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ» г. Минск, Республика Беларусь	МОДУЛЬ 1
	КЛАРИЛИД, ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ОБОЛОЧКОЙ, 250 МГ И 500 МГ	

**1.3. Общая характеристика лекарственного препарата, инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш), макеты упаковок с маркировкой**

**1.3.1. Проект общей характеристики лекарственного препарата, составленный в соответствии с требованиями актов органов Евразийского экономического союза**

## 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

Кларилид 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 лансопразол).

#### 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 ранолозином.
- 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 СYP3A4 (ловастатин или симвастатин), из-за повышенного риска миопатии, включая рабдомиолиз (см. раздел 4.5).
- Кларитромицин не следует назначать пациентам с электролитными нарушениями (гипокалиемией или гипомагниемией) вследствие риска удлинения интервала QT.
- Кларитромицин не следует назначать пациентам, страдающим тяжелой печеночной недостаточностью, сопровождающейся нарушениями функции почек.
- Как и другие мощные ингибиторы ферментов СYP3A4, 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 Кларилита. 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 гипомагниемия или гипокалиемия; а также пациентам с удлинением интервала QT или желудочковой сердечной аритмией в анамнезе (см. раздел 4.3). Кроме того, кларитромицин следует с осторожностью применять в следующих случаях:

- пациенты с ишемической болезнью сердца, тяжелой сердечной недостаточностью, нарушениями проводимости или клинически значимой брадикардией;
- пациенты, одновременно 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 пимозиды 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 эрготамина или дигидроэрготамина 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 рифабутина и кларитромицина приводило к повышению уровней рифабутина и снижению уровней кларитромицина в сыворотке крови с одновременным повышением риска появления

увейта.

Влияние следующих лекарственных препаратов на концентрацию кларитромицина в крови известно или предполагается, поэтому может понадобиться 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 этравиринем; 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 атазанавир и саквинавир (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 СУР3А у пациентов, которые одновременно применяют кларитромицин.

Известно (или предполагается), что следующие лекарственные препараты или группы лекарственных препаратов метаболизируются одним и тем же СУР3А 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, сиролimus, 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 Р450.

#### *Пероральные антикоагулянты прямого действия*

Пероральный антикоагулянт прямого действия дабигатран является субстратом для эффлюкс-транспортеров Р-гликопротеина (Р-рр). Ривароксабан и апиксабан метаболизируются СУР3А4 и также являются субстратами для Р-рр. 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 СУР3А 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 рН 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) СУР3А, 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, карбамазепин*

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 P450 (CYP2D6). У пациентов без CYP2D6 метаболизм осуществляется с помощью CYP3A. В этой популяции подавление CYP3A приводит к значительному увеличению плазменных концентраций толтеролина. Снижение дозы толтеролина 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.

*Маравирик*

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 P-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 P-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 саквинавиrom. 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 саквинавиrom, могут не соответствовать таковым при совместном приеме саквинавира/ритонавира. При совместном приеме саквинавира с ритонавиrom 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 – целлюлит<sup>1</sup>, кандидоз, гастроэнтерит<sup>2</sup>, инфекция<sup>3</sup>, вагинальная инфекция; частота неизвестна – псевдомембранозный колит, рожистое воспаление.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – лейкопения, нейтропения<sup>4</sup>, тромбоцитемия<sup>3</sup>, эозинофилия<sup>4</sup>; частота неизвестна – агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – анафилактоидные реакции<sup>1</sup>, гиперчувствительность; частота неизвестна – анафилактические реакции, ангионевротический отек.

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

Психические нарушения: часто – бессонница; нечасто – тревожность, нервозность<sup>3</sup>; частота неизвестна – психотические расстройства, спутанность сознания<sup>5</sup>, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, кошмарные сновидения, мания.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности), головная боль, искажение вкуса; нечасто – потеря сознания<sup>1</sup>, дискинезия<sup>1</sup>, головокружение, сонливость<sup>5</sup>, тремор; частота неизвестна – судороги, агевзия (потеря вкусовой чувствительности), паросмия, anosmia, 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 сердца<sup>1</sup>, фибрилляция предсердий<sup>1</sup>, удлинение интервала QT, экстрасистолы<sup>1</sup>, ощущение сердцебиения; частота неизвестна – пируэтная желудочковая тахикардия (torsades de pointes), желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков.

Нарушения со стороны сосудов: часто – вазодилатация<sup>1</sup>; частота неизвестна – кровотечения.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – астма<sup>1</sup>, носовое кровотечение<sup>2</sup>, эмболия сосудов легких<sup>1</sup>.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в животе; нечасто – эзофагит<sup>1</sup>, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь<sup>2</sup>, гастрит, прокталгия<sup>2</sup>, стоматит, глоссит, вздутие живота<sup>4</sup>, запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм; 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* – холестаза<sup>4</sup>, гепатит<sup>4</sup>, повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТ<sup>4</sup>; *частота неизвестна* – печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярная желтуха.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* *часто* – сыпь, гипергидроз; *нечасто* – буллезный дерматит<sup>1</sup>, зуд, крапивница, макулопапулезная сыпь<sup>3</sup>; *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 спазмы<sup>3</sup>, скелетно-мышечная ригидность<sup>1</sup>, миалгия<sup>2</sup>; *частота неизвестна* – рабдомиолиз<sup>2,5</sup> (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 крови<sup>1</sup>, повышение мочевины в крови<sup>1</sup>; *частота неизвестна* – почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:* *очень часто* – флебит в месте введения<sup>1</sup>; *часто* – боль в месте введения, воспаление в месте введения<sup>1</sup>; *нечасто* – недомогание<sup>4</sup>, лихорадка<sup>3</sup>, астения, боль в груди<sup>4</sup>, озноб<sup>4</sup>, утомление<sup>4</sup>.

*Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:* *нечасто* – изменение соотношения альбумин-глобулин<sup>1</sup>, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови<sup>4</sup>, повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови<sup>4</sup>; *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.*

<sup>1</sup> *нежелательные реакции только у порошка лиофилизированного для приготовления раствора для инфузий.*

<sup>2</sup> *нежелательные реакции только у таблеток пролонгированного действия.*

<sup>3</sup> *нежелательные реакции только у гранул для приготовления суспензии для внутреннего применения.*

<sup>4</sup> *нежелательные реакции только у таблеток немедленного высвобождения.*

<sup>5</sup> *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. Рекомендуется, 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](http://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](mailto: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 стрептограммины. 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](http://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 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>
<i>Streptococcus A,B,C и G</i>	0,25 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>
<i>Viridans group streptococci</i>	НД	НД
<i>Haemophilus influenzae</i>	Примечание <sup>2</sup>	Примечание <sup>2</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25	0,5
<i>Campylobacter jejuni и coli</i>	Примечание <sup>3</sup>	Примечание <sup>3</sup>
<i>Kingella kingae</i>	0,5 <sup>4</sup>	0,5 <sup>4</sup>
Невидоспецифические пограничные значения	НД	НД

<sup>1</sup> Эритромицин может быть использован для определения чувствительности к азитромицину, кларитромицину и рокситромицину.

<sup>2</sup> 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 (ЕСOFF). ЕСOFF азитромицина – 4 мг/л, ЕСOFF кларитромицина - 32 мг/л, ЕСOFF эритромицина – 16 мг/л и ЕСOFF телитромицина - 8 мг/л. Для установления ЕСOFF рокситромицина нет достаточного количества данных.

<sup>3</sup> Эритромицин может быть использован для определения чувствительности к азитромицину и кларитромицину.

<sup>4</sup> 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.

<b>Концентрация кларитромицина в тканях и сыворотке (после приема 250 мг каждые 12 часов)</b>		
<b>Тип ткани</b>	<b>Ткань (мкг/г)</b>	<b>Сыворотка (мкг/мл)</b>
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 1мкг/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, слюноотделение, 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/м<sup>2</sup> 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 *Synomolgus* 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 гидролизованный, 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**