

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

Кларитромицин, 500 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кларитромицин.

Каждый флакон содержит 500 мг кларитромицина.

1 мл концентрата содержит 50 мг кларитромицина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Порошок или уплотненная пористая масса от белого до желтоватого цвета со слабым ароматическим запахом.

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

Препарат Кларитромицин показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к кларитромицину микроорганизмами:

- инфекции нижних дыхательных путей (такие как бронхит, пневмония);
- инфекции верхних дыхательных путей (такие как фарингит, синусит);
- инфекции кожи и мягких тканей (такие как фолликулит, воспаление подкожной клетчатки, рожа);
- диссеминированные или локализованные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium intracellulare*; локализованные инфекции, вызванные *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* и *Mycobacterium kansasii*.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Взрослые

Рекомендуемая доза кларитромицина внутривенно (в/в) для взрослых старше 18 лет составляет 1 г в сутки, разделенная на две равные дозы, каждая из которых вводится после растворения в соответствующем растворителе **капельно** в течение **60 мин и более**.

Пациенты с микобактериальными инфекциями

Данные по применению кларитромицина внутривенно у пациентов с ослабленным иммунитетом отсутствуют. У ВИЧ-инфицированных пациентов кларитромицин применялся внутрь. Пациентам с локализованными и диссеминированными микобактериальными инфекциями, вызванными *M.avium*, *M.intracellulare*, *M.chelonae*, *M.fortuitum*, *M.kansasii*, рекомендуемая доза кларитромицина для взрослых составляет 1 г в сутки, разделенная на две равные дозы.

Внутривенная терапия у тяжелых пациентов может быть ограничена 2-5 днями и должна быть изменена по решению врача на прием кларитромицина внутрь.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек и клиренсом креатинина (КК) менее 30 мл/мин дозу кларитромицина следует снизить вдвое от обычно рекомендуемой дозы.

Дети

Безопасность и эффективность применения кларитромицина у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для внутривенных инфузий.

Запрещено внутримышечное и болюсное введение!

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к кларитромицину, макролидам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- кларитромицин не следует применять у пациентов с электролитными нарушениями (гипокалиемией или гипوماгнемией) в связи с риском удлинения интервала QT (см. раздел 4.4);
- одновременное применение кларитромицина с ломитапидом (см. раздел 4.5);
- одновременное применение кларитромицина со следующими препаратами: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин (см. раздел 4.5);
- одновременное применение кларитромицина с алкалоидами спорыньи, например,

эрготамин, дигидроэрготамин (см. раздел 4.5);

- одновременное применение кларитромицина с мидазоламом для перорального применения (см. раздел 4.5);
- одновременное применение кларитромицина с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4 (ловастатин или симвастатин), в связи с повышением риска миопатии, включая рабдомиолиз (см. раздел 4.5);
- одновременное применение кларитромицина с колхицином (см. раздел 4.5);
- одновременное применение кларитромицина с тикагрелором или ранолазином;
- удлинение интервала QT в анамнезе (врожденное или приобретенное зарегистрированное удлинение интервала QT) или желудочковая аритмия, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт»;
- тяжелая печеночная недостаточность, протекающая одновременно с почечной недостаточностью;
- холестатическая желтуха/гепатит в анамнезе, развившиеся при применении кларитромицина (см. раздел 4.4).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Длительный прием антибиотиков может приводить к образованию колоний с увеличенным количеством нечувствительных бактерий и грибов. При суперинфекции необходимо назначить соответствующую терапию.

Кларитромицин экскретируется главным образом печенью. Вследствие этого следует соблюдать осторожность при назначении кларитромицина пациентам с нарушением функции печени.

Следует также соблюдать осторожность при назначении кларитромицина пациентам с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести (см. раздел 4.2).

При применении кларитромицина сообщалось о печеночной дисфункции (повышение активности печеночных ферментов в крови, гепатоцеллюлярный и/или холестатический гепатит с желтухой или без). Печеночная дисфункция может быть тяжелой, но обычно является обратимой. Имеются случаи печеночной недостаточности с летальным исходом, связанные, как правило, с наличием серьезных сопутствующих заболеваний и/или одновременным применением других лекарственных средств. При появлении признаков и симптомов гепатита, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд, болезненность

живота при пальпации, необходимо немедленно прекратить терапию кларитромицином.

При наличии хронических заболеваний печени необходимо проводить регулярный контроль ферментов сыворотки крови.

При лечении практически всеми антибактериальными средствами, в том числе кларитромицином, описаны случаи псевдомембранозного колита, тяжесть которого может варьироваться от легкой до угрожающей жизни. При лечении практически всеми антибактериальными препаратами, в том числе кларитромицином, описаны случаи *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи, тяжесть которой может варьироваться от легкой диареи до угрожающего жизни колита. Антибактериальные препараты могут изменить нормальную микрофлору кишечника, что может привести к росту *C.difficile*. Псевдомембранозный колит, вызванный *Clostridium difficile*, необходимо подозревать у всех пациентов, у которых после применения антибактериальных средств развилась диарея. После проведения курса антибиотикотерапии необходимо тщательное медицинское наблюдение за пациентом. Описывались случаи развития псевдомембранозного колита спустя 2 месяца после приема антибиотиков.

При лечении макролидами, включая кларитромицин, наблюдалось удлинение сердечной реполяризации и интервала QT, вызывая риск развития сердечной аритмии и желудочковой тахикардии типа «пируэт» (см. раздел 4.8). Так как следующие ситуации могут приводить к увеличению риска развития желудочковых аритмий (в том числе желудочковой тахикардии типа «пируэт»), то кларитромицин не должен применяться у следующих категорий пациентов:

- у пациентов с гипокалиемией (см. раздел 4.3);
- у пациентов с гипомагниемией (см. раздел 4.3);
- одновременное назначение кларитромицина с астемизолом, цизапридом, пимозидом и терфенадином противопоказано (см. раздел 4.3);
- у пациентов с врожденным или приобретенным зарегистрированным удлинением интервала QT или наличием желудочковой аритмии в анамнезе (см. раздел 4.3).

Кларитромицин должен применяться с осторожностью у следующих категорий пациентов:

- у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), тяжелой сердечной недостаточностью, нарушениями проводимости или клинически значимой брадикардией;
- у пациентов, одновременно принимающих другие лекарственные препараты, связанные с удлинением интервала QT (см. раздел 4.5).

Перед назначением кларитромицина всем пациентам, принимающим гидроксихлорохин или хлорохин, тщательно взвесьте соотношение пользы и риска из-за потенциально

повышенного риска сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности (см. раздел 4.5).

В ходе эпидемиологических исследований по изучению риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов при применении макролидов были получены неоднозначные результаты. В некоторых наблюдательных исследованиях был установлен кратковременный риск развития аритмии, инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, связанный с применением макролидов, включая кларитромицин. При назначении кларитромицина следует соотносить предполагаемую пользу от приема препарата с данными рисками.

Возможно развитие перекрестной резистентности к кларитромицину и другим антибиотикам группы макролидов, а также линкомицину и клиндамицину.

Учитывая растущую резистентность *Streptococcus pneumoniae* к макролидам, важно проводить тестирование чувствительности при назначении кларитромицина пациентам с внебольничной пневмонией. При госпитальной пневмонии кларитромицин следует применять в комбинации с соответствующими антибиотиками.

Инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней тяжести чаще всего вызваны *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*. При этом оба возбудителя могут быть устойчивы к макролидам. Поэтому важно проводить тест на чувствительность.

Макролиды можно применять при инфекциях, вызванных *Corynebacterium minutissimum*, заболеваниях угри вульгарные и рожа, а также в тех ситуациях, когда нельзя применять пенициллин.

В случае появления острых реакций гиперчувствительности, таких как анафилактическая реакция, тяжелые кожные лекарственные реакции (например, острый генерализованный экзантематозный пустулез), синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром), необходимо сразу же прекратить прием кларитромицина и начать соответствующую терапию.

В случае совместного применения с варфарином или другими непрямыми антикоагулянтами необходимо контролировать международное нормализованное отношение (МНО) и протромбиновое время (см. раздел 4.5).

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кларитромицина:

- с бензодиазепинами, такими как алпразолам, триазолам, мидазолам для внутривенного применения или для нанесения на слизистую оболочку рта (см. раздел 4.5);
- с препаратами, которые метаболизируются CYP3A4, например, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, метилпреднизолон, омепразол, не прямые

антикоагулянты (например, варфарин), хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус, винбластин (см. раздел 4.5);

- с препаратами, индуцирующими изофермент CYP3A4, например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный (см. раздел 4.5);
- со статинами, не зависящими от метаболизма изофермента CYP3A4 (например, флувастатин) (см. раздел 4.5);
- с блокаторами «медленных» кальциевых каналов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем);
- с пероральными антикоагулянтами прямого действия, такими как дабигатран, ривароксабан и апиксабан, особенно у пациентов с высоким риском развития кровотечения (см. раздел 4.5).

Вспомогательные вещества

Препарат Кларитромицин содержит натрий в составе вспомогательного вещества натрия гидроксида. Препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 500 мг, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Применение следующих препаратов совместно с кларитромицином противопоказано в связи с возможностью развития серьезных побочных эффектов:

Цизаприд, пимозид, терфенадин и астемизол

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

Алкалоиды спорыньи

Пострегистрационные исследования показывают, что при совместном применении кларитромицина с эрготамином или дигидроэрготамином возможны следующие эффекты, связанные с острым отравлением препаратами группы эрготаминов: сосудистый спазм, ишемия конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему. Одновременное применение кларитромицина и алкалоидов спорыньи противопоказано (см. раздел 4.3).

Мидазолам для перорального применения

При совместном применении мидазолама и кларитромицина в форме таблеток (500 мг два

раза в день) отмечалось увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) мидазолама в 7 раз после перорального приема. Одновременный прием кларитромицина с мидазоламом для перорального применения противопоказан (см. раздел 4.3).

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Одновременный прием кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказан (см. раздел 4.3) в связи с тем, что данные статины в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4, и совместное применение с кларитромицином повышает их сывороточные концентрации, что приводит к повышению риска развития миопатии, включая рабдомиолиз. Сообщалось о случаях рабдомиолиза у пациентов, принимавших кларитромицин совместно с данными препаратами. В случае необходимости применения кларитромицина следует прекратить прием ловастатина или симвастатина на время терапии.

Кларитромицин следует применять с осторожностью при комбинированной терапии с другими статинами. В случае необходимости совместного приема рекомендуется принимать наименьшую дозу статина. Рекомендуется применять статины, не зависящие от метаболизма изофермента CYP3A (например, флувастатин). Следует контролировать развитие признаков и симптомов миопатии.

Ломиталид

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

Комбинации, требующие применения с осторожностью

Совместное применение с гидроксихлорохином и хлорохином

Данные наблюдений показали, что совместное применение азитромицина с гидроксихлорохином у пациентов с ревматоидным артритом связано с повышенным риском сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности. Из-за возможного аналогичного риска при применении других макролидов в сочетании с гидроксихлорохином или хлорохином следует тщательно взвесить соотношение пользы и риска, прежде чем назначать кларитромицин любым пациентам, принимающим гидроксихлорохин или хлорохин.

Влияние других лекарственных препаратов на кларитромицин

Препараты, являющиеся индукторами изофермента CYP3A (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенobarбитал, зверобой продырявленный), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтической концентрации кларитромицина, что приводит к снижению его эффективности. Кроме того, необходимо наблюдать за концентрацией индуктора изофермента CYP3A в плазме крови, которая

может повыситься из-за ингибирования индуктора изофермента CYP3A кларитромицином.

При совместном применении рифабутина и кларитромицина наблюдалось повышение плазменной концентрации рифабутина и снижение сывороточной концентрации кларитромицина с повышенным риском развития увеита.

Следующие препараты обладают доказанным или предполагаемым влиянием на концентрацию кларитромицина в плазме крови; в случае их совместного применения с кларитромицином может потребоваться коррекция доз или переход на альтернативное лечение.

Эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Сильные индукторы системы изофермента цитохрома P450, такие как эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин могут ускорять метаболизм кларитромицина и, таким образом, понижать концентрацию кларитромицина в плазме и вместе с тем повышать концентрацию 14-ОН-кларитромицина – метаболита, также являющегося микробиологически активным. Поскольку микробиологическая активность кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина отличается в отношении различных бактерий, терапевтический эффект может снижаться при совместном применении кларитромицина и индукторов ферментов.

Этравирин

Концентрация кларитромицина снижается при использовании этравирина, но повышается концентрация активного метаболита 14-ОН-кларитромицина. Поскольку 14-ОН-кларитромицин обладает низкой активностью по отношению к инфекциям *Mycobacterium avium complex* (MAC), может меняться общая активность в отношении этих возбудителей, поэтому для лечения MAC следует рассматривать альтернативное лечение.

Флуконазол

Совместный прием флуконазола в дозе 200 мг ежедневно и кларитромицина в дозе 500 мг два раза в день у 21 здорового добровольца привело к увеличению среднего значения минимальной равновесной концентрации кларитромицина (C_{min}) и AUC на 33 % и 18 % соответственно. При этом совместный прием значительно не влиял на среднюю равновесную концентрацию активного метаболита 14-ОН-кларитромицина. Коррекция дозы кларитромицина в случае сопутствующего приема флуконазола не требуется.

Ритонавир

Фармакокинетическое исследование показало, что совместный прием ритонавира в дозе 200 мг каждые восемь часов и кларитромицина в дозе 500 мг каждые 12 часов привел к заметному подавлению метаболизма кларитромицина. При совместном приеме ритонавира

$C_{\max}$ кларитромицина увеличилась на 31 %, $C_{\min}$ увеличилась на 182 % и AUC увеличилась на 77 %. Было отмечено практически полное подавление образования 14-ОН-кларитромицина. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина уменьшение его дозы у пациентов с нормальной почечной функцией не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью целесообразно рассмотреть следующие варианты коррекции дозы: при КК 30 - 60 мл/мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50 %; при КК менее 30 мл/мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 75 %. Ритонавир не следует совместно применять с кларитромицином в дозах, превышающих 1 г/день.

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

Действие кларитромицина на другие лекарственные препараты

Антиаритмические средства (хинидин и дизопирамид)

Возможно возникновение желудочковой тахикардии типа «пируэт» при совместном применении кларитромицина и хинидина или дизопирамида. При одновременном приеме кларитромицина с этими препаратами следует регулярно проводить контроль электрокардиограммы на предмет удлинения интервала QT, а также следует контролировать сывороточные концентрации этих препаратов.

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

Пероральные гипогликемические средства/инсулин

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

Взаимодействия, обусловленные изоферментом CYP3A

Совместный прием кларитромицина, который, как известно, ингибирует изофермент

СУРЗА, и препаратов, первично метаболизирующихся изоферментом СУРЗА, может ассоциироваться с взаимным повышением их концентраций, что может усилить или продлить как терапевтические, так и побочные эффекты. Кларитромицин следует с осторожностью применять пациентам, получающим препараты, являющиеся субстратами изофермента СУРЗА, особенно если эти препараты имеют узкий терапевтический диапазон (например, карбамазепин), и/или интенсивно метаболизируются этим ферментом. В случае необходимости должна проводиться коррекция дозы препарата, принимаемого вместе с кларитромицином. Также, по возможности, должен проводиться мониторинг сывороточных концентраций препаратов, первично метаболизирующихся изоферментом СУРЗА.

Метаболизм следующих препаратов/классов осуществляется тем же изоферментом СУРЗА, что и метаболизм кларитромицина, например, алпразолам, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, непрямые антикоагулянты (например, варфарин), атипичные антипсихотические средства (например, кветиапин), хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус, триазолам и винбластин. Также к агонистам изофермента СУРЗА относятся следующие препараты, противопоказанные к совместному применению с кларитромицином: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, ловастатин, симвастатин и алкалоиды спорыньи (см. раздел 4.3). К препаратам, взаимодействующим подобным образом через другие изоферменты в рамках системы изофермента цитохрома Р450, относятся фенитоин, теофиллин и вальпроевая кислота.

Непрямые антикоагулянты

При совместном приеме варфарина и кларитромицина возможно кровотечение, выраженное увеличение МНО и протромбинового времени. В случае совместного применения с варфарином или другими непрямыми антикоагулянтами необходимо контролировать МНО и протромбиновое время.

Пероральные антикоагулянты прямого действия

Пероральный антикоагулянт прямого действия дабигатран является субстратом для эффлюксного белка-переносчика Р-гликопротеина (Р-gp). Ривароксабан и апиксабан метаболизируются с участием изофермента СУРЗА4 и также являются субстратами для Р-gp. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кларитромицина с данными препаратами, особенно у пациентов с высоким риском кровотечения (см. раздел 4.4).

Омепразол

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

применении кларитромицина и омепразола равновесные плазменные концентрации омепразола были увеличены ($C_{\max}$, AUC_{0-24} и $T_{1/2}$ увеличились на 30 %, 89 % и 34 % соответственно). Среднее значение pH желудка в течение 24 часов составило 5,2 при приеме омепразола в отдельности и 5,7 при приеме омепразола совместно с кларитромицином.

Силденафил, тадалафил и варденафил

Каждый из этих ингибиторов фосфодиэстеразы метаболизируется, по крайней мере, частично с участием изофермента CYP3A. В то же время изофермент CYP3A может ингибироваться в присутствии кларитромицина. Совместное применение кларитромицина с силденафилом, тадалафилом или варденафилом может привести к увеличению ингибирующего воздействия на фосфодиэстеразу. При применении этих препаратов совместно с кларитромицином следует рассмотреть возможность уменьшения дозы силденафила, тадалафила и варденафила.

Теofilлин, карбамазепин

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

Толтеродин

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

Бензодиазепины (например, алпразолам, мидазолам, триазолам)

При совместном применении мидазолама и таблеток кларитромицина (500 мг два раза в день) отмечалось увеличение AUC мидазолама: в 2,7 раза после внутривенного введения мидазолама. Если вместе с кларитромицином применяется внутривенная форма мидазолама, следует тщательно контролировать состояние пациента для возможной коррекции дозы. Введение лекарственного препарата через слизистую оболочку полости рта, которое дает возможность обойти пресистемную элиминацию лекарственного препарата, скорее всего, приведет к взаимодействию, аналогичному тому, которое наблюдается при внутривенном введении мидазолама, а не при пероральном приеме.

Такие же меры предосторожности следует применять и к другим бензодиазепинам, которые метаболизируются изоферментом CYP3A, включая триазолам и алпразолам. Для

бензодиазепинов, выведение которых не зависит от изофермента CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), маловероятно клинически значимое взаимодействие с кларитромицином.

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

Взаимодействие с другими препаратами

Колхицин

Колхицин является субстратом как изофермента CYP3A, так и белка-переносчика Р-гликопротеина (Р-gp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды являются ингибиторами изофермента CYP3A и Р-gp. При совместном приеме кларитромицина и колхицина ингибирование Р-gp и/или изофермента CYP3A может привести к усилению действия колхицина. Получены пострегистрационные сообщения о случаях отравления колхицином при его одновременном приеме с кларитромицином, чаще у пожилых пациентов с почечной недостаточностью. Как сообщалось, некоторые случаи заканчивались летальным исходом.

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

Дигоксин

Предполагается, что дигоксин является субстратом Р-gp. Известно, что кларитромицин ингибирует Р-gp. При совместном приеме кларитромицина и дигоксина ингибирование Р-gp кларитромицином может привести к усилению действия дигоксина. Пострегистрационные исследования показали, что совместное применение дигоксина и кларитромицина также может привести к повышению сывороточной концентрации дигоксина. У некоторых пациентов отмечались клинические симптомы отравления дигоксином, включая потенциально летальные аритмии. При совместном приеме кларитромицина и дигоксина следует тщательно контролировать концентрацию дигоксина в сыворотке.

Зидовудин

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

Поскольку кларитромицин влияет на всасывание зидовудина при пероральном приеме,

взаимодействия можно в значительной степени избежать, принимая кларитромицин и зидовудин с интервалом в 4 часа.

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

Фенитоин и вальпроевая кислота

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

Двунаправленное взаимодействие лекарств

Атазанавир

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

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов

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

возможны при одновременном применении кларитромицина и верапамила.

Итраконазол

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

Саквинавир

Кларитромицин и саквинавир являются субстратами и ингибиторами изофермента CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. Одновременное применение кларитромицина (500 мг два раза в день) и саквинавира (в мягких желатиновых капсулах, 1200 мг три раза в день) у 12 здоровых добровольцев вызывало увеличение AUC и $C_{\max}$ саквинавира на 177 % и 187 % соответственно в сравнении с приемом саквинавира в отдельности. Значения AUC и $C_{\max}$ кларитромицина были приблизительно на 40 % выше, чем при монотерапии кларитромицином. При совместном применении этих двух препаратов в течение ограниченного времени в дозах/составах, указанных выше, коррекция дозы не требуется. Результаты исследования лекарственных взаимодействий с использованием саквинавира в мягких желатиновых капсулах могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при применении саквинавира в твердых желатиновых капсулах. Результаты исследования лекарственных взаимодействий при монотерапии саквинавиром могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при терапии саквинавиром/ритонавиром. При приеме саквинавира совместно с ритонавиром следует учитывать потенциальное влияние ритонавира на кларитромицин.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность применения кларитромицина во время беременности не установлена. Основываясь на различных результатах, полученных в исследованиях на животных, а также на опыте применения у людей, нельзя исключить возможность неблагоприятного воздействия на эмбриофетальное развитие. Некоторые наблюдательные исследования, оценивающие воздействие кларитромицина в I и II триместрах беременности, выявили повышенный риск самопроизвольного аборта по сравнению с отсутствием

антибиотикотерапии или применением других антибиотиков в аналогичные сроки беременности. Имеющиеся эпидемиологические исследования риска серьезных врожденных пороков развития при применении макролидов, включая кларитромицин, во время беременности демонстрируют противоречивые результаты.

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

Лактация

Было установлено, что ребенок, находившийся на грудном вскармливании, может получить около 1,7 % от материнской дозы кларитромицина с поправкой на массу тела матери. Безопасность применения кларитромицина для детей на грудном вскармливании не установлена. При необходимости приема в период грудного вскармливания кормление грудью необходимо прекратить.

Фертильность

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

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

Данные относительно влияния кларитромицина на способность управлять транспортными средствами и механизмами отсутствуют.

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, учитывая потенциальную возможность головокружения, вертиго, спутанности сознания и дезориентации, которые могут возникнуть при применении данного препарата.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота развития побочных эффектов, перечисленных ниже, определялась соответственно следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить возможно).

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>					
		целлюлит ¹			псевдомембранозный колит
		кандидоз			рожа

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
		гастроэнтерит ²			
		вторичные инфекции ³ (в том числе вагинальные)			
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>					
	сыпь	анафилактикоидная реакция ¹			анафилактическая реакция
		гиперчувствительность			ангионевротический отек
		дерматит буллезный ¹			серьезные кожные нежелательные реакции (например, острый генерализованный экзантематозный пустулез)
		зуд			синдром Стивенса-Джонсона
		крапивница			токсический эпидермальный некролиз
		макуло-папулезная сыпь ³			лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром)
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>					
		анорексия			гипогликемия
		снижение аппетита			
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>					
	головная боль	потеря сознания ¹			судороги
	бессонница	дискинезия ¹			психотические расстройства
	дисгевзия	головокружение			спутанность сознания
		сонливость			деперсонализация
		тремор			депрессия
		беспокойство			дезориентация
		повышенная возбудимость ³			галлюцинации
					нарушения сновидений («кошмарные» сновидения)
					парестезия
					мания
					агевзия (потеря вкусовых ощущений)
					паросмия

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
					аносмия
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>					
		вертиго			глухота
		нарушение слуха			
		звон в ушах			
<i>Нарушения со стороны сердца</i>					
		остановка сердца ¹			желудочковая тахикардия, в том числе типа «пируэт»
		фибриляция предсердий ¹			фибриляция желудочков
		удлинение интервала QT на электрокардиограмме			
		экстрасистолия ¹			
		ощущение сердцебиения			
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>					
	вазодилатация ¹				кровотечение
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>					
		бронхиальная астма ¹			
		носовое кровотечение ²			
		тромбоэмболия легочной артерии ¹			
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>					
	диарея	эзофагит ¹			острый панкреатит
	рвота	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь ²			изменение цвета языка и зубов
	диспепсия	гастрит			печеночная недостаточность
	тошнота	прокталгия ²			холестатическая желтуха
	боль в области живота	стоматит			
		глоссит			
		вздутие живота ⁴			
		запор			
		сухость во рту			
		отрыжка			
		метеоризм			
		холестаза ⁴			
		гепатит в т.ч. холестатический или гепатоцеллюлярный ⁴			

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>					
	интенсивное потоотделение				акне
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>					
		мышечный спазм ³			рабдомиолиз ^{2*}
		костно-мышечная скованность ¹			миопатия
		миалгия ²			
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>					
					почечная недостаточность
					интерстициальный нефрит
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>					
флебит в месте инъекции ¹	боль в месте инъекции ¹	недомогание ⁴			
	воспаление в месте инъекции ¹	гипертермия ³			
		астения			
		боль в грудной клетке ⁴			
		озноб ⁴			
		утомляемость ⁴			
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>					
	отклонение в печеночной пробе	повышение концентрации креатинина ¹			агранулоцитоз
		повышение концентрации мочевины ¹			тромбоцитопения
		изменение отношения альбумин - глобулин ¹			увеличение значения международного нормализованного отношения (МНО)
		лейкопения			удлинение протромбинового времени
		нейтропения ⁴			изменение цвета мочи
		эозинофилия ⁴			повышение концентрации билирубина в крови
		тромбоцитемия ³			
		повышение активности аланинамино-			

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
		трансферазы (АЛТ), аспартатамино-трансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранс-феразы (ГГТ) ⁴ , щелочной фосфатазы ⁴ , лактатдегидро-геназы (ЛДГ) ⁴ .			

* В некоторых сообщениях о рабдомиолизе кларитромицин принимался совместно с другими лекарственными средствами, с приемом которых, как известно, связано развитие рабдомиолиза (статины, фибраты, колхицин или аллопуринол).

¹ Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении кларитромицина, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

² Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении кларитромицина, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

³ Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении кларитромицина, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь.

⁴ Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении кларитромицина таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Прочие особые популяции

Пациенты с подавленным иммунитетом

У пациентов со СПИД и другими иммунодефицитами, получающих кларитромицин в более высоких дозах в течение длительного времени для лечения микобактериальных инфекций, часто трудно отличить нежелательные эффекты препарата от симптомов ВИЧ-инфекции или сопутствующего заболевания.

Наиболее частыми нежелательными явлениями у пациентов, принимавших суточную дозу кларитромицина, равную 1000 мг, были тошнота, рвота, извращение вкуса, боль в области живота, диарея, сыпь, метеоризм, головная боль, запор, нарушение слуха, повышение активности АСТ и АЛТ в крови. Также отмечались случаи нежелательных явлений с низкой частотой возникновения, такие как одышка, бессонница и сухость во рту. У пациентов с подавленным иммунитетом проводили оценку лабораторных показателей, анализируя их значительные отклонения от нормы (резкое повышение или снижение). На основании данного критерия у 2-3 % пациентов, получавших кларитромицин в дозе 1000 мг

ежедневно, было зарегистрировано значительное повышение активности АСТ и АЛТ в крови, а также снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов. У небольшого числа пациентов также было зарегистрировано повышение концентрации остаточного азота мочевины.

Дети

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Нет сообщений о случаях передозировки при внутривенном введении кларитромицина. Тем не менее, отчеты указывают на то, что прием большой дозы кларитромицина внутрь может вызвать симптомы нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. У одного пациента с биполярным расстройством в анамнезе после приема 8 г кларитромицина описаны изменения психического состояния, параноидальное поведение, гипокалиемия и гипоксемия.

Лечение

В случае передозировки следует прекратить применение в/в кларитромицина и начать проводить соответствующую симптоматическую терапию.

Гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывают существенного влияния на концентрацию кларитромицина в сыворотке, что характерно и для других препаратов группы макролидов.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; макролиды, линкозамины и стрептограмины; макролиды.

Код АТХ: J01FA09

Механизм действия

Кларитромицин является полусинтетическим антибиотиком группы макролидов и оказывает антибактериальное действие, взаимодействуя с 50S рибосомальной субъединицей и подавляя синтез белка бактерий, чувствительных к нему.

Кларитромицин продемонстрировал высокую активность *in vitro* в отношении как стандартных лабораторных штаммов бактерий, так и выделенных у больных в ходе клинической практики. Проявляет высокую активность в отношении многих аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) кларитромицина для большинства возбудителей меньше, чем МПК эритромицина в среднем на одно $\log_2$ разведение.

Кларитромицин *in vitro* высокоактивен в отношении *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*. Оказывает бактерицидное действие в отношении *Helicobacter pylori*, данная активность кларитромицина выше при нейтральном pH, чем при кислом.

Кроме того, данные *in vitro* и *in vivo* указывают на то, что кларитромицин действует на клинически значимые виды микобактерий. *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas spp.*, также как и другие, не ферментирующие лактозу грамотрицательные бактерии, не чувствительны к кларитромицину.

Фармакодинамические эффекты

Активность кларитромицина в отношении большинства штаммов перечисленных ниже микроорганизмов доказана как *in vitro*, так и в клинической практике при заболеваниях, перечисленных в разделе 4.1:

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 (TWAR)

Микобактерии

Mycobacterium leprae

Mycobacterium kansasii

Mycobacterium chelonae

Mycobacterium fortuitum

Mycobacterium avium complex (MAC)-комплекс, включающий:

Mycobacterium avium

Mycobacterium intracellulare

Продукция бета-лактамазы не оказывает влияния на активность кларитромицина. Большинство штаммов стафилококков, резистентных к метициллину и оксациллину, обладают устойчивостью и к кларитромицину.

Helicobacter pylori

Чувствительность *H.pylori* к кларитромицину изучалась на изолятах *H.pylori*, выделенных от 104 пациентов до начала терапии препаратом. У 4-х пациентов были выделены резистентные к кларитромицину штаммы *H.pylori*, у 2-х – штаммы с умеренной резистентностью, у остальных 98 пациентов изоляты *H.pylori* были чувствительны к кларитромицину.

Кларитромицин оказывает действие *in vitro* и в отношении большинства штаммов следующих микроорганизмов (однако безопасность и эффективность использования кларитромицина в клинической практике не подтверждена клиническими исследованиями, и практическое значение остается неясным):

Аэробные грамположительные микроорганизмы

Streptococcus agalactiae

Streptococci (группы C, F, G)

Viridans group streptococci

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Bordetella pertussis

Pasteurella multocida

Анаэробные грамположительные микроорганизмы

Clostridium perfringens

Peptococcus niger

Propionibacterium acnes

Анаэробные грамотрицательные микроорганизмы

Bacteroides melaninogenicus

Спирохеты

Borrelia burgdorferi

Treponema pallidum

Кампилобактерии

Campilobacter jejuni

Основным метаболитом кларитромицина в организме человека является микробиологически активный метаболит 14-гидроксикларитромицин (14-ОН-кларитромицин). Микробиологическая активность метаболита такая же, как у исходного соединения, или в 1–2 раза слабее в отношении большинства микроорганизмов. Исключение составляет *H.influenzae*, в отношении которой эффективность метаболита в два раза выше. Исходное соединение и его основной метаболит оказывают либо аддитивный, либо синергический эффект в отношении *H.influenzae* в условиях *in vitro* и *in vivo* в зависимости от штамма бактерий.

Тест на чувствительность

Количественные методы, требующие измерения диаметра зоны подавления роста, дают наиболее точные оценки чувствительности бактерий к антимикробным препаратам. Одна из рекомендуемых методик для определения чувствительности использует диски, импрегнированные 15 мкг кларитромицина (диско-диффузионный метод Кирби-Бауэра); при интерпретации теста диаметры зон подавления роста коррелируют со значениями МПК кларитромицина. Значения МПК определяются методом разведения в бульоне или в агаре. При использовании этих методик отчет из лаборатории о том, что штамм является «чувствительным», указывает на то, что возбудитель инфекции, вероятно, ответит на лечение. Ответ «резистентный» указывает на то, что возбудитель, возможно, не ответит на лечение. Ответ «промежуточная чувствительность» предполагает, что терапевтический эффект препарата может быть неоднозначен или микроорганизм может оказаться чувствительным при использовании более высоких доз препарата. (Промежуточная чувствительность также называется «умеренной чувствительностью»).

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение, биотрансформация, элиминация

Здоровые

В клиническом исследовании с участием здоровых добровольцев кларитромицин применялся в/в однократно в дозах 75, 125, 250 и 500 мг в объеме 100 мл в виде инфузии в течение 30 мин, а также в дозах 500, 750 или 1000 мг в объеме 250 мл в течение более чем 60 мин. Максимальные концентрации ($C_{\max}$) кларитромицина составили от 5,16 мкг/мл до 9,40 мкг/мл после инфузии 500 мг и 1000 мг кларитромицина в течение 60 мин соответственно. $C_{\max}$ 14-ОН-кларитромицина составила 0,66 мкг/мл после инфузии 500 мг и 1,06 мкг/мл после введения 1000 мг кларитромицина в течение 60 мин.

В равновесном состоянии терминальный период полувыведения ($T_{1/2}$) кларитромицина зависит от дозы препарата и составляет от 3,8 ч до 4,5 ч при введении доз от 500 мг до 1000 мг в течение 60 мин соответственно. $T_{1/2}$ 14-ОН-кларитромицина продемонстрировал дозозависимое увеличение при приеме более высоких доз и составил 7,3 часа после введения 500 мг и 9,3 часа после введения дозы 1000 мг в течение 60 минут.

Среднее значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) кларитромицина продемонстрировало нелинейное дозозависимое увеличение с 22,29 ч*мкг/мл после введения дозы 500 мг до 53,26 ч*мкг/мл после введения дозы 1000 мг. Среднее значение AUC 14-ОН-кларитромицина составило от 8,16 ч*мкг/мл до 14,76 ч*мкг/мл при введении тех же доз в течение 60 мин.

В 7-дневном клиническом исследовании кларитромицин вводили в/в многократно в дозах 125 и 250 мг в объеме 100 мл в течение более 30 мин, и в дозах 500 и 750 мг в объеме 250 мл в течение более 60 мин через каждые 12 часов. В этом исследовании значение $C_{\max}$ в равновесном состоянии увеличивалось от 5,5 мкг/мл в дозе 500 мг до 8,6 мкг/мл при дозе 750 мг. В равновесном состоянии $T_{1/2}$ кларитромицина после инфузии в течение более 60 мин в дозах 500 мг и 750 мг составил 5,3 ч и 4,8 ч соответственно. $C_{\max}$ 14-ОН-кларитромицина в равновесном состоянии после введения доз 500 мг и 750 мг увеличилась с 1,02 мкг/мл до 1,37 мкг/мл соответственно. $T_{1/2}$ 14-ОН-кларитромицина у групп, которым вводили 500 мг или 750 мг, составил 7,9 ч и 5,4 ч соответственно. Фармакокинетика 14-ОН-кларитромицина не зависела от дозы.

Пациенты с микобактериальными инфекциями

В настоящее время нет обобщенных данных по в/в применению кларитромицина при микобактериальных инфекциях у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией, имеются фармакокинетические данные применения таблеток кларитромицина при этих инфекциях. Равновесная концентрация кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина после приема

взрослыми пациентами с ВИЧ-инфекцией обычных доз кларитромицина была сходной с таковой у здоровых людей. Однако при применении кларитромицина в более высоких дозах, которые могут потребоваться для лечения микобактериальных инфекций, концентрация антибиотика может значительно превышать обычные.

При применении препарата в более высоких дозах отмечалось удлинение $T_{1/2}$ по сравнению с таковым у здоровых людей, получавших кларитромицин в обычных дозах. Увеличение концентрации в плазме и более длительный период полувыведения при назначении кларитромицина в более высоких дозах согласуются с известной нелинейностью фармакокинетики препарата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактобионовая кислота

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Приготовленный раствор препарата после первичного разведения (концентрат) рекомендуется использовать немедленно после его приготовления. Если раствор не используется сразу, рекомендуется сохранять его не более 24 ч при температуре от 2 °C до 8 °C в асептических условиях.

После разведения концентрата приготовленный раствор для инфузий следует использовать немедленно. Если раствор не используется сразу, рекомендуется сохранять его не более 24 ч при температуре от 2 °C до 8 °C в асептических условиях. После этого срока не рекомендуется дальнейшее хранение и использование раствора кларитромицина в/в.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °C. Хранить в оригинальной упаковке (пачке).

Условия хранения после восстановления и разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

Срок годности невскрытого флакона 3 года.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 500 мг действующего вещества помещают во флаконы прозрачного бесцветного стекла 1 – го гидролитического класса вместимостью 25 мл, герметично укупоренные бромобутиловыми резиновыми пробками, обжатые колпачками комбинированными.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 флаконов с препаратом вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в индивидуальную пачку из картона.

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

Внешний вид восстановленного раствора: прозрачный или опалесцирующий от бесцветного до желтоватого цвета раствор.

Приготовление раствора

Раствор для инфузий готовят следующим образом:

1) Добавляют 10 мл стерильной воды для инъекций во флакон с 500 мг лиофилизата.

Рекомендуется использовать только стерильную воду для инъекций, поскольку любой другой растворитель может вызвать образование осадка. Нельзя использовать растворители, содержащие консерванты или неорганические соли.

Примечание: приготовленный раствор препарата (концентрат), полученный описанным выше способом, содержит достаточное количество консерванта и имеет концентрацию 50 мг/мл кларитромицина. *Восстановленный раствор* внешне представляет прозрачную или опалесцирующую от бесцветного до светло-желтого цвета жидкость.

2) Перед введением приготовленный раствор препарата (500 мг в 10 мл воды для инъекций) должен быть добавлен не менее чем к 250 мл одного из следующих растворов для в/в введения: 5 % раствор декстрозы в растворе Рингера лактат, 5 % раствор декстрозы в 0,45 % растворе натрия хлорида, 0,9 % раствор натрия хлорида.

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7(495)640-25-28

Электронная почта: reception@promo-med.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7(495)640-25-28

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора: 8-800-777-86-04 (бесплатно)

Электронная почта: reception@promo-med.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Кларитромицин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.