

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

Кларитромицин, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: кларитромицин.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 500 мг кларитромицина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, с риской на обеих сторонах, разделяющей таблетку на две равные половины.

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

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к кларитромицину микроорганизмами у взрослых и детей старше 12 лет:

- инфекции нижних дыхательных путей (такие как бронхит, пневмония);
- инфекции верхних дыхательных путей (такие как фарингит, синусит);
- инфекции кожи и мягких тканей (в том числе 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*;
- профилактика распространения инфекции, обусловленной комплексом *Mycobacterium avium* (MAC), у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) с содержанием лимфоцитов CD4 (Т-хелперных лимфоцитов) не более 100 в 1 мм<sup>3</sup>;
- эрадикация *Helicobacter pylori* и снижение частоты рецидивов язвы двенадцатиперстной кишки.

**4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования*Взрослые*

Обычная рекомендованная доза кларитромицина – 250 мг (по 1/2 таблетки) 2 раза в день.

Кларитромицин в дозе 500 мг 2 раза в день используют в случае более тяжелых инфекций.

Обычная продолжительность лечения составляет от 5 до 14 дней.

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

*Дозы для лечения микобактериальных инфекций, кроме туберкулеза:*

При микобактериальных инфекциях рекомендована доза кларитромицина 500 мг 2 раза в день.

Лечение диссеминированных МАС инфекций у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) следует продолжать до тех пор, пока имеется клиническая и микробиологическая эффективность. Кларитромицин следует назначать в комбинации с другими антимикробными препаратами, активными в отношении данных возбудителей. Длительность лечения других нетуберкулезных микобактериальных инфекций устанавливает врач.

*Для профилактики инфекций, вызванных МАС:*

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

*Для эрадикации Helicobacter pylori*

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

#### Особые группы пациентов

*Пациенты с нарушением функции почек*

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

#### Дети

Применение кларитромицина в виде таблеток у детей младше 12 лет не изучалось. Режим дозирования у детей в возрасте старше 12 лет аналогичен таковому у взрослых.

#### Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи.

#### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к кларитромицину, макролидам или к любому из

вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

- Одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами: астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид, терфенадин (см. раздел 4.5).
- Одновременный прием кларитромицина с ломитапидом (см. раздел 4.5).
- Одновременный прием кларитромицина с алкалоидами спорыньи, например, эрготамин, дигидроэрготамин (см. раздел 4.5).
- Одновременный прием кларитромицина с мидазоламом для перорального применения (см. раздел 4.5).
- Одновременный прием кларитромицина с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4 (ловастатин, симвастатин), в связи с повышением риска миопатии, включая рабдомиолиз (см. раздел 4.5).
- Одновременный прием кларитромицина с колхицином (см. раздел 4.5).
- Одновременный прием кларитромицина с тикагрелором, ивабрадином или ранолазином.
- Удлинение интервала QT в анамнезе (врожденное или приобретенное зарегистрированное удлинение интервала QT) или желудочковая аритмия, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. раздел 4.4 и 4.5).
- Кларитромицин не следует применять у пациентов с электролитными нарушениями (гипокалиемией или гипомagneмией) в связи с риском удлинения интервала QT (см. раздел 4.4).
- Тяжелая печеночная недостаточность, протекающая одновременно с почечной недостаточностью.
- Холестатическая желтуха/гепатит в анамнезе, развившиеся при применении кларитромицина (см. раздел 4.4).
- Порфирия.
- Период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены).

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

##### **С осторожностью**

- Почечная недостаточность средней и тяжелой степени.
- Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени.
- Одновременный прием кларитромицина с бензодиазепинами, такими как алпразолам, триазолам, мидазолам для внутривенного применения или для нанесения на слизистую оболочку рта (см. раздел 4.5).

- Одновременный прием с препаратами, которые метаболизируются изоферментом CYP3A, например, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, метилпреднизолон, омепразол, непрямые антикоагулянты (например, варфарин), хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус, винбластин (см. раздел 4.5).
- Одновременный прием с препаратами, индуцирующими изофермент CYP3A4, например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенobarбитал, зверобой продырявленный (см. раздел 4.5).
- Одновременный прием кларитромицина со статинами, не зависящими от метаболизма изофермента CYP3A (например, флувастатин) (см. раздел 4.5).
- Одновременный прием с блокаторами «медленных» кальциевых каналов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем).
- Одновременный прием кларитромицина с пероральными антикоагулянтами прямого действия, такими как дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан, особенно у пациентов с высоким риском развития кровотечений (см. подраздел «С осторожностью» и раздел 4.5).
- Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), тяжелой сердечной недостаточностью, нарушениями проводимости или клинически значимой брадикардией, а также пациенты, одновременно принимающие антиаритмические препараты IA класса (хинидин, прокаинамид) и III класса (дофетилид, амиодарон, соталол).
- Беременность.

#### Особые указания

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

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

При применении кларитромицина сообщалось о печеночной дисфункции (повышение концентрации 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, главным образом связанные 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. Антибактериальные препараты могут изменить нормальную микрофлору кишечника, что может привести к росту *Clostridium 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 гипوماгнемией (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 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).

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 степени 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* (эритразма), заболеваниях *acne vulgaris* и рожа, а также в тех ситуациях, когда нельзя применять пенициллин.

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

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

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

##### Противопоказанные комбинации

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

*Цизаприд, пимозид, домперидон, терфенадин и астемизол*

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

«пируэт» (см. раздел 4.3).

#### *Алкалоиды спорыньи*

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

#### *Тикагрелор*

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

#### *Мидазолам для перорального применения*

При совместном применении мидазолама и кларитромицина в форме таблеток (500 мг два раза в день) отмечалось увеличение площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) мидазолама в 7 раз после перорального приема. Одновременный прием кларитромицина с мидазоламом для перорального применения противопоказан (см. раздел 4.3).

#### *Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)*

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

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

#### *Ломитапид*

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



Влияние других лекарственных препаратов на кларитромицин

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.

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 изофермента CYP3A кларитромицином. При совместном применении рифабутина и кларитромицина наблюдалось повышение плазменной концентрации рифабутина и снижение сывороточной концентрации кларитромицина с повышенным риском развития увеита.

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

*Эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин*

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

*Этравирин*

Концентрация кларитромицина снижается при использовании этравирина, но повышается концентрация активного метаболита 14-ОН-кларитромицина. Поскольку 14-ОН-кларитромицин обладает низкой активностью по отношению к МАС-инфекциям, может меняться общая активность в отношении этих возбудителей, поэтому для лечения МАС



следует рассматривать альтернативное лечение.

#### *Флуконазол*

Совместный прием флуконазола в дозе 200 мг 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 площади под фармакокинетической кривой «плазменная концентрация – время» (AUC) на 33% и 18% соответственно. При этом совместный прием значительно не влиял на среднюю равновесную концентрацию активного метаболита 14-ОН-кларитромицина. Коррекция дозы кларитромицина в случае сопутствующего приема флуконазола не требуется.

#### *Ритонавир*

Фармакокинетическое исследование показало, что совместный прием ритонавира в дозе 200 мг каждые восемь часов и кларитромицина в дозе 500 мг каждые 12 часов привел к заметному подавлению метаболизма кларитромицина. При совместном приеме ритонавира максимальная плазменная концентрация ( $C_{\max}$ ) кларитромицина увеличилась на 31%,  $C_{\min}$  увеличилась на 182% и AUC 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 принимать 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. пункт «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.

При пострегистрационном применении сообщалось о случаях развития гипогликемии при совместном приеме кларитромицина и дизопирамида. Необходимо контролировать

концентрацию глюкозы в крови при одновременном применении кларитромицина и дизопирамида.

#### *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 CYP3A, и препаратов, первично метаболизирующихся изоферментом CYP3A, 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 CYP3A, 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 CYP3A.

Метаболизм следующих препаратов/классов осуществляется тем же изоферментом CYP3A, что и метаболизм кларитромицина, например, алпрозолам, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, пероральные антикоагулянты (например, варфарин, ривароксабан, апиксабан), атипичные антипсихотические средства (например, кветиапин), хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус, триазолам и винбластин. Также к агонистам изофермента CYP3A относятся следующие препараты, противопоказанные к совместному применению с кларитромицином: астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид, терфенадин, ловастатин, симвастатин и алкалоиды спорыньи (см. раздел 4.3.). К препаратам, взаимодействующим подобным образом через другие изоферменты в рамках системы цитохрома P450, относятся фенитоин, теофиллин и вальпроевая кислота.

#### *Кортикостероиды*

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кларитромицина с системными и ингаляционными кортикостероидами, которые метаболизируются преимущественно СYP3A из-за потенциального усиления системного воздействия кортикостероидов. При одновременном применении пациенты должны находиться под пристальным наблюдением на предмет нежелательных эффектов системных кортикостероидов.

#### *Непрямые антикоагулянты*

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

#### *Пероральные антикоагулянты прямого действия*

Пероральные антикоагулянты прямого действия дабигатран и эдоксабан являются субстратами для эффлюксного белка-переносчика Р-гликопротеина (Р-gr). Ривароксабан и апиксабан метаболизируются с участием изофермента СYP3A4 и также являются субстратами для Р-gr. 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 период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) увеличились на 30%, 89% и 34% соответственно). Среднее значение pH желудка в течение 24 часов составило 5,2 при приеме омепразола в отдельности и 5,7 при приеме омепразола совместно с кларитромицином.

#### *Силденафил, тадалафил и варденафил*

Каждый из этих ингибиторов фосфодиэстеразы метаболизируется, по крайней мере, частично с участием изофермента СYP3A. В то же время изофермент СYP3A 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 теофиллина или карбамазепина возможно повышение концентрации данных препаратов в системном кровотоке.

#### *Толтеродин*

Первичный метаболизм толтеролина осуществляется через 2D6 изоформу цитохрома P450 (CYP2D6). Однако в части популяции, лишенной изофермента CYP2D6, метаболизм происходит через изофермент CYP3A. В этой группе населения подавление изофермента CYP3A приводит к значительно более высоким концентрациям 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.

#### Взаимодействия с другими препаратами

##### *Колхицин*

Колхицин является субстратом как изофермента CYP3A, так и белка-переносчика P-гр. Известно, что кларитромицин и другие макролиды являются ингибиторами изофермента CYP3A и P-гр. При совместном приеме кларитромицина и колхицина ингибирование P-гр и/или изофермента CYP3A может привести к усилению действия колхицина.

Зарегистрированы пострегистрационные сообщения о случаях отравления колхицином при его одновременном приеме с кларитромицином, чаще у пожилых пациентов. Некоторые из описанных случаев происходили с пациентами, страдающими почечной недостаточностью. Как сообщалось, некоторые случаи заканчивались летальным исходом.

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

#### *Дигоксин*

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

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

### *Итраконазол*

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

### *Саквинавир*

Кларитромицин и саквинавир являются субстратами и ингибиторами изофермента CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. Одновременное применение кларитромицина (500 мг 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 саквинавиrom могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при терапии саквинавиrom/ритонавиrom. При приеме саквинавира совместно с ритонавиrom следует учитывать потенциальное влияние ритонавира на кларитромицин.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### Беременность

Безопасность применения кларитромицина во время беременности не установлена.

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

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

##### 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 к управлению 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**

##### Резюме нежелательных реакций

Классификация частоты развития побочных эффектов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

##### *Инфекции и инвазии:*

Нечасто: целлюлит<sup>1</sup>, кандидоз, гастроэнтерит<sup>2</sup>, вторичные инфекции<sup>3</sup> (в том числе вагинальные).

Частота неизвестна: псевдомембранозный колит, рожа.

##### *Нарушения со стороны иммунной системы:*

Часто: сыпь.

Нечасто: анафилактикоидная реакция<sup>1</sup>, гиперчувствительность, дерматит буллезный<sup>1</sup>, зуд, крапивница, макуло-папулезная сыпь<sup>3</sup>.

Частота неизвестна: ангионевротический отек, анафилактическая реакция, серьезные кожные нежелательные реакции (например, острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП)), злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром).

##### *Нарушения метаболизма и питания:*

Нечасто: анорексия, снижение аппетита.

##### *Психические нарушения:*

Нечасто: беспокойство, повышенная возбудимость<sup>3</sup>.

Частота неизвестна: спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, нарушения сновидений («кошмарные» сновидения), психотические расстройства, парестезия, мания.

##### *Нарушения со стороны нервной системы:*

Часто: головная боль, бессонница, дисгевзия.

Нечасто: потеря сознания<sup>1</sup>, дискинезия<sup>1</sup>, головокружение, сонливость, тремор.

Частота неизвестна: судороги, агевзия (потеря вкусовых ощущений), паросмия (извращение обоняния), аносмия (потеря обоняния).

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:*

Нечасто: вертиго, нарушение слуха, звон в ушах.

Частота неизвестна: потеря слуха.

*Нарушения со стороны сердца*

Нечасто: остановка сердца<sup>1</sup>, фибрилляция предсердий<sup>1</sup>, увеличение интервала QT на электрокардиограмме, экстрасистолия<sup>1</sup>, ощущение сердцебиения.

Частота неизвестна: желудочковая тахикардия, в том числе типа «пируэт», фибрилляция желудочков.

*Нарушения со стороны сосудов*

Часто: вазодилатация<sup>1</sup>.

Частота неизвестна: кровотечение.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:*

Нечасто: астма<sup>1</sup>, носовое кровотечение<sup>2</sup>, тромбоэмболия легочной артерии<sup>1</sup>.

*Желудочно-кишечные нарушения:*

Часто: диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в области живота (гастралгия).

Нечасто: эзофагит<sup>1</sup>, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь<sup>2</sup>, гастрит, прокталгия<sup>2</sup>, стоматит, глоссит, вздутие живота, метеоризм, запор, сухость во рту, отрыжка, холестаз, гепатит, в том числе холестатический или гепатоцеллюлярный<sup>4</sup>.

Частота неизвестна: острый панкреатит, изменение цвета языка и зубов, холестатическая желтуха, печеночная недостаточность.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:*

Часто: интенсивное потоотделение.

Частота неизвестна: акне.

*Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:*

Нечасто: мышечный спазм<sup>3</sup>, костно-мышечная скованность<sup>1</sup>, миалгия<sup>2</sup>.

Частота неизвестна: рабдомиолиз<sup>2\*</sup>, миопатия.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:*

Частота неизвестна: почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:*

Очень часто: флебит в месте инъекции<sup>1</sup>.

Часто: боль в месте инъекции<sup>1</sup>, воспаление в месте инъекции<sup>1</sup>.

Нечасто: недомогание<sup>4</sup>, гипертермия<sup>3</sup>, астения, боль в грудной клетке<sup>4</sup>, озноб<sup>4</sup>, утомляемость<sup>4</sup>.

*Лабораторные и инструментальные данные:*

Часто: отклонение в печеночной пробе.

Нечасто: повышение концентрации креатинина<sup>1</sup>, повышение концентрации мочевины<sup>1</sup>, изменение отношения альбумин – глобулин<sup>1</sup>, лейкопения, нейтропения<sup>4</sup>, эозинофилия<sup>4</sup>, тромбоцитемия<sup>3</sup>, повышение активности в крови: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)<sup>4</sup>, щелочной фосфатазы<sup>4</sup>, лактатдегидрогеназы (ЛДГ)<sup>4</sup>.

Частота неизвестна: агранулоцитоз, тромбоцитопения, повышение значения МНО, удлинение протромбинового времени, изменение цвета мочи, повышение концентрации билирубина в крови.

### Дети

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

### Пациенты с подавленным иммунитетом

У пациентов со СПИДом 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.

\* 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).

<sup>1</sup> Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении кларитромицина в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

<sup>2</sup> Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении кларитромицина в лекарственной форме таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

<sup>3</sup> Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении кларитромицина в лекарственной форме порошок/гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь.

<sup>4</sup> Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении кларитромицина в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Телефон: +7 (800) 550-99-03

pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

#### **4.9. Передозировка**

##### Симптомы

Прием большой дозы кларитромицина может вызвать симптомы нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта.

У одного пациента с биполярным расстройством в анамнезе после приема 8 г кларитромицина описаны изменения психического состояния, параноидальное поведение, гипокалиемия и гипоксемия.

##### Лечение

При передозировке следует удалить неабсорбированный препарат из желудочно-кишечного тракта (промывание желудка, прием активированного угля и др.) и провести 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, линкозамиды и стрептограмины; макролиды.

Код АТХ: J01FA09

#### Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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 пациентов 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* высокоэффективен 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, полученные *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.

Активность кларитромицина в отношении большинства штаммов перечисленных ниже микроорганизмов доказана в исследованиях *in vitro* 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 *Helicobacter pylori* к кларитромицину изучалась на изолятах *Helicobacter pylori*, выделенных от 104 пациентов, до начала терапии кларитромицином. У 4 пациентов были выделены резистентные к кларитромицину штаммы *Helicobacter pylori*, у 2-х – штаммы с умеренной резистентностью, у остальных 98 пациентов изоляты *Helicobacter pylori* были чувствительны к кларитромицину.

Кларитромицин оказывает действие *in vitro* и в отношении большинства штаммов, перечисленных ниже микроорганизмов (однако безопасность и эффективность применения 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*

- *Campylobacter jejuni*

Основным метаболитом кларитромицина в организме человека является микробиологически активный метаболит 14-гидроксикларитромицин (14-ОН-кларитромицин). Микробиологическая активность метаболита такая же, как у исходного вещества, или в 1-2 раза слабее в отношении большинства микроорганизмов. Исключение составляет *Haemophilus influenzae*, в отношении которого эффективность метаболита в два раза выше. Кларитромицин и его метаболит могут оказывать как аддитивное, так и синергическое действие в отношении *Haemophilus influenzae* в условиях *in vitro* и *in vivo* в зависимости от штамма бактерии.

*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**

Абсорбция

При приеме внутрь кларитромицин быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Абсолютная биодоступность составляет около 50%. При многократном приеме дозы препарата кумуляции практически не обнаружено, и характер метаболизма в организме человека не изменялся. Прием пищи непосредственно перед приемом препарата



увеличивал биодоступность препарата в среднем на 25%. Кларитромицин может применяться до еды или во время еды.

#### Распределение, биотрансформация и элиминация

##### *In vitro*

Кларитромицин связывается с белками плазмы крови на 70% в концентрации от 0,45 до 4,5 мкг/мл. При концентрации 45 мкг/мл связывание снижается до 41%, вероятно, в результате насыщения мест связывания. Это наблюдается только при концентрациях, многократно превышающих терапевтическую.

##### *In vivo*

Исследования *in vivo* на животных показали, что кларитромицин присутствует во всех тканях, за исключением центральной нервной системы, в концентрациях, в несколько раз превышающих плазменные. Наиболее высокие концентрации (в 10-20 раз выше плазменных) обнаруживались в печени и легких.

##### *Здоровые добровольцы*

При назначении кларитромицина в дозе 250 мг 2 раза в сутки максимальная равновесная концентрация ( $C_{max}$ ) кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина в плазме достигалась через 2-3 дня и составляла 1 мкг/мл и 0,6 мкг/мл соответственно. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) кларитромицина и его основного метаболита составляет 3-4 часа и 5-6 часов соответственно.

При назначении кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза в сутки  $C_{max}$  кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина в плазме достигалась после приема пятой дозы. После приема пятой и седьмой дозы,  $C_{max}$  кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина в плазме составила в среднем 2,7-2,9 мкг/мл и 0,83-0,88 мкг/мл соответственно.  $T_{1/2}$  исходного препарата и его основного метаболита составил 4,5-4,8 часа и 6,9-8,7 часа соответственно.

$C_{max}$  14-ОН-кларитромицина не увеличивалась пропорционально дозе кларитромицина, в то время как период полувыведения как кларитромицина, так и его гидроксированного метаболита имел тенденцию к увеличению с повышением дозы. Такая нелинейная фармакокинетика кларитромицина в сочетании с уменьшением образования 14-гидроксированных и N-деметилованных продуктов при применении в высоких дозах указывает на нелинейный метаболизм кларитромицина, который становится более выраженным при высоких дозах.

Почками выводится около 37,9% после перорального приема кларитромицина в дозе 250 мг и 46% после приема кларитромицина в дозе 1200 мг; через кишечник выводится около 40,2% и 29,1% соответственно.

##### *Пациенты*

Кларитромицин и его метаболит 14-ОН-кларитромицин быстро проникают в ткани и жидкости организма. Имеются ограниченные данные, свидетельствующие о том, что концентрация кларитромицина в цереброспинальной жидкости при пероральном приеме незначительна (т.е. только 1-2% от концентрации в сыворотке крови при нормальной проницаемости гематоэнцефалического барьера). Концентрация в тканях обычно в несколько раз выше, чем в сыворотке крови.

В таблице приведены примеры тканевых и сывороточных концентраций после приема препарата внутрь в дозе 250 мг каждые 12 часов:

| Концентрации |                  |                       |
|--------------|------------------|-----------------------|
| Вид ткани    | Тканевые (мкг/г) | Сывороточные (мкг/мл) |
| Миндалины    | 1,6              | 0,8                   |
| Легкие       | 8,8              | 1,7                   |

#### Особенности фармакокинетики у различных групп пациентов

##### *Нарушения функции печени*

У пациентов со средней и тяжелой степенью нарушения функции печени, но с сохраненной функцией почек коррекция дозы кларитромицина не требуется. Равновесная концентрация в плазме крови и системный клиренс кларитромицина не отличаются у пациентов данной группы и здоровых пациентов. Равновесная концентрация 14-ОН-кларитромицина у людей с нарушениями функции печени ниже, чем у здоровых.

##### *Нарушение функции почек*

При нарушении функции почек увеличиваются  $C_{\max}$  и минимальная концентрация ( $C_{\min}$ ) кларитромицина в плазме крови, период полувыведения ( $T_{1/2}$ ), площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) кларитромицина и его метаболита 14-ОН-кларитромицина. Константа элиминации и выведение почками уменьшаются. Степень изменений этих параметров зависит от степени нарушения функции почек.

##### *Лица пожилого возраста*

У пациентов пожилого возраста концентрация кларитромицина и его метаболита 14-ОН-кларитромицина в крови была выше, а выведение медленнее, чем у группы молодых людей. Однако после коррекции с учетом почечного клиренса креатинина не было отличий в обеих группах. Таким образом, основное влияние на фармакокинетические параметры кларитромицина оказывает функция почек, а не возраст.

##### *Пациенты с микобактериальными инфекциями*

Равновесные концентрации кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина у больных с ВИЧ-инфекцией, получавших кларитромицин в обычных дозах (500 мг 2 раза в сутки), были сходными с таковыми у здоровых людей. Однако при применении кларитромицина в более высоких дозах, которые могут потребоваться для лечения микобактериальных инфекций, концентрации антибиотика могут значительно превышать обычные. У пациентов с ВИЧ-инфекцией, принимавших кларитромицин в дозе 1000 мг/сут и 2000 мг/сут в два приема, равновесные значения  $C_{\max}$  обычно составляли 2-4 мкг/мл и 5-10 мкг/мл соответственно. При применении препарата в более высоких дозах отмечалось удлинение периода полувыведения по сравнению с таковым у здоровых людей, получавших кларитромицин в обычных дозах. Повышение концентраций в плазме и удлинение периода полувыведения при применении кларитромицина в более высоких дозах связано с нелинейной фармакокинетикой препарата.

#### *Комбинированное лечение с омепразолом*

Кларитромицин в дозе по 500 мг 3 раза в сутки в комбинации с омепразолом в дозе 40 мг/сут способствует увеличению  $T_{1/2}$  и  $AUC_{0-24}$  омепразола. У всех пациентов, получавших комбинированную терапию, в сравнении с получавшими один омепразол, наблюдалось увеличение на 89%  $AUC_{0-24}$  и на 34%  $T_{1/2}$  омепразола. У кларитромицина  $C_{\max}$ ,  $C_{\min}$  и  $AUC_{0-8}$  увеличивались, соответственно, на 10%, 27% и 15% по сравнению с данными, когда применялся только кларитромицин без омепразола. В равновесном состоянии концентрации кларитромицина в слизистой желудка через 6 ч после приема в группе, получавшей комбинацию, в 25 раз превосходили таковые, по сравнению с получавшими один кларитромицин. Концентрации кларитромицина в тканях желудка через 6 ч после приема двух препаратов в 2 раза превышали данные, полученные в группе пациентов, получавших один кларитромицин.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Крахмал прежелатинизированный

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101 и тип 12)

Кремния диоксид коллоидный

Кроскармеллоза натрия

Повидон (Коллидон 30)

Магния стеарат

Стеариновая кислота

Вивакоат РС-1Р-113 белого цвета (в т.ч. гипромеллоза, макрогол 6000, тальк, титана диоксид)

Ванилин

**6.2. Несовместимость**

Не применимо.

**6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

**6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

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

**6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 2 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в 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**

Особые требования отсутствуют.

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Республика Северная Македония

РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье,

ул. Козле 188, 1000 Скопье

тел./факс: + 389 2 3081 343

e-mail: info@replek.mk

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Березовский фармацевтический завод»,

623704, Свердловская обл., г. Березовский, ул. Кольцевая, д. 13а

тел./факс: +7 (343) 215-89-01

e-mail: info@uralbfz.ru

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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