

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Клабакс, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Клабакс, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кларитромицин.

Клабакс, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 250 мг кларитромицина.

Клабакс, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 500 мг кларитромицина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Клабакс, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Светло-желтые двояковыпуклые овальной формы таблетки, покрытые пленочной оболочкой с тиснением «C1» на одной стороне.

Клабакс, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Светло-желтые двояковыпуклые овальной формы таблетки, покрытые пленочной оболочкой с тиснением «C» и «2» по обе стороны от риски на одной стороне и с насечками по обе стороны вдоль риски.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат показан к применению при инфекционно-воспалительных заболеваниях, вызванных 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 (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*;

- профилактика распространения инфекции, обусловленной комплексом *Mycobacterium avium* (MAC) у ВИЧ-инфицированных пациентов с содержанием лимфоцитов CD4 (Т-хелперных лимфоцитов) не более 100 в 1 мм³;
- эрадикация *Helicobacter pylori* и снижение частоты рецидивов язвы двенадцатиперстной кишки;
- одонтогенные инфекции.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Обычная рекомендованная доза кларитромицина - 250 мг 2 раза в сутки.

В случае более тяжелых инфекций дозу увеличивают до 500 мг 2 раза в сутки.

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 препарата Клабакс 500 мг 2 раза в сутки. Лечение диссеминированных MAC 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 MAC

Рекомендуемая доза препарата Клабакс - 500 мг 2 раза в сутки.

При одонтогенных инфекциях

Доза препарата Клабакс составляет 250 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Для эрадикации *Helicobacter pylori*

У пациентов с язвенной болезнью, вызванной инфекцией *Helicobacter pylori*, препарат Клабакс можно применять по 500 мг 2 раза в сутки 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, т. е. 250 мг 1 раз в сутки или, при более тяжелых инфекциях, по 250 мг 2 раза в сутки. Лечение таких пациентов продолжают не более 14 дней.

Дети

Режим дозирования у детей в возрасте от 12 до 18 лет совпадает с режимом дозирования у взрослых.

Применение кларитромицина в лекарственной форме таблетки у детей младше 12 лет не изучалось (эффективность и безопасность не установлены).

Способ применения

Внутрь, независимо от времени приема пищи. Таблетку необходимо проглотить целиком, запивая жидкостью.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к кларитромицину, макролидам и/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 алкалоидами спорыньи, например, эрготамин, дигидроэрготамин (см. раздел 4.5.).
- Одновременный прием кларитромицина с мидазоламом для приема внутрь (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 или ранолазином.
- Одновременный прием кларитромицина с ломитапидом (см. раздел 4.5.).
- Удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) (врожденное или приобретенное документально подтвержденное удлинение интервала QT) в анамнезе или желудочковая аритмия, включая желудочковую тахикардию типа

«пируэт» в анамнезе (см. разделы 4.4. и 4.5.).

- Кларитромицин не следует применять у пациентов с электролитными нарушениями (гипокалиемия или гипомагниемия) в связи с риском удлинения интервала QT на ЭКГ (см. раздел 4.4.);
- Печеночная недостаточность тяжелой степени, протекающая одновременно с почечной недостаточностью.
- Холестатическая желтуха/гепатит в анамнезе, развившиеся при применении кларитромицина (см. раздел 4.4.).
- Порфирия.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью применять при:

- почечной недостаточности средней и тяжелой степени тяжести.
- печеночной недостаточности средней и тяжелой степени тяжести.
- одновременном приеме кларитромицина с бензодиазепинами, такими как алпразолам, триазолам, мидазолам для внутривенного применения или для нанесения на слизистую оболочку полости рта (см. раздел 4.5.).
- одновременном приеме с препаратами, которые метаболизируются изоферментом CYP3A, например, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, ибрутиниб, метилпреднизолон, омепразол, непрямые антикоагулянты (например, варфарин), хинидин, рифабутин, силденафил, сиролimus, такролимус, винбластин (см. раздел 4.5.).
- одновременном приеме с препаратами, индуцирующими изофермент CYP3A4, например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, препараты зверобоя продырявленного (см. раздел 4.5.).
- одновременном приеме кларитромицина со статинами, не зависящими от метаболизма изофермента CYP3A (например, флувастатин) (см. раздел 4.5.).
- одновременном приеме с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК), которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем).
- одновременном приеме кларитромицина с пероральными антикоагулянтами прямого действия, такими как дабигатран, ривароксабан, апиксабан, особенно у пациентов с высоким риском развития кровотечений.
- ишемической болезни сердца (ИБС), тяжелой сердечной недостаточности, нарушении проводимости или клинически значимой брадикардии, а также

приодновременном приеме антиаритмических препаратов IА класса (хинидин, прокаинамид) и III класса (дофетилид, амиодарон, соталол).

- 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.

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 нарушении функции печени (повышение активности «печеночных» ферментов в плазме крови, гепатоцеллюлярный и/или холестатический гепатит с желтухой или без). Нарушение функции печени может быть тяжелым, но обычно является обратимым. 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 активности «печеночных» ферментов сыворотки крови.

При лечении практически всеми антибактериальными средствами, в том числе кларитромицином, описаны случаи псевдомембранозного колита, тяжесть которого может варьироваться от легкой степени 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 *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, увеличивая риск развития сердечной аритмии и

желудочковой тахикардии типа «пируэт» (см. раздел 4.8.). Так как следующие ситуации могут привести 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 применение кларитромицина с астемизолом, цизапридом, домперидоном, 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.).

Перед назначением препарата Клабакс, являющегося макролидным антибиотиком, 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 редкий кратковременный риск развития аритмии, инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, связанных 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*, заболеваниях кожи (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 нежелательные 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 одновременного 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 пероральными антикоагулянтами прямого действия, такими как дабигатран, ривароксабан и апиксабан, особенно у пациентов с высоким риском развития кровотечения (см. раздел 4.5.).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Применение следующих лекарственных препаратов одновременно с кларитромицином противопоказано в связи с возможностью развития серьезных побочных эффектов
Цизаприд, домперидон, пимозид, терфенадин и астемизол

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

Алкалоиды спорыньи

Пострегистрационные исследования показывают, что при одновременном 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 (ЦНС).

Одновременное применение кларитромицина и алкалоидов спорыньи противопоказано (см. раздел 4.3.).

Мидазолам для приема внутрь

При одновременном применении внутрь мидазолама и кларитромицина в лекарственной форме таблетки (500 мг 2 раза в сутки) отмечалось увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) мидазолама в 7 раз. Одновременное применение кларитромицина и мидазолама для приема внутрь противопоказано (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 одновременное применение с кларитромицином повышает их сывороточные концентрации, что приводит к повышению риска развития миопатии, включая рабдомиолиз. Сообщалось о случаях рабдомиолиза у пациентов, принимавших кларитромицин одновременно с данными препаратами. В случае необходимости применения кларитромицина следует прекратить прием ловастатина или симвастатина на время терапии.

Кларитромицин следует применять с осторожностью в случае комбинированной терапии с другими статинами. В случае необходимости одновременного приема рекомендуется принимать наименьшую дозу статина. Рекомендуется применять статины, метаболизм которых не зависит от 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.).

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 назначить препарат Клабакс, являющийся макролидным антибиотиком, любым пациентам, принимающим гидроксихлорохин или хлорохин.

Влияние других лекарственных препаратов на кларитромицин

Лекарственные препараты, являющиеся индукторами изофермента CYP3A (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, препараты зверобоя продырявленного), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтической концентрации кларитромицина и соответственно 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 одновременном применении рифабутина и кларитромицина наблюдалось повышение сывороточной концентрации рифабутин и снижение концентрации кларитромицина в плазме крови с повышенным риском развития увеита.

Следующие препараты обладают доказанным или предполагаемым влиянием на концентрацию кларитромицина в плазме крови, в случае их одновременного применения с кларитромицином может потребоваться коррекция дозы или переход на альтернативное лечение

Эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Мощные 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 в плазме крови 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 одновременном применении кларитромицина и индукторов системы цитохрома P450.

Этравирин

Концентрация кларитромицина в плазме крови снижается при одновременном применении с этравирин, а концентрация активного метаболита 14-ОН-кларитромицина в плазме крови повышается. Поскольку 14-ОН-кларитромицин обладает низкой активностью по отношению к инфекциям *Mycobacterium avium complex* (MAC), может изменяться общая активность в отношении этих возбудителей, поэтому для лечения MAC - инфекций следует рассматривать альтернативное лечение.

Флуконазол

Одновременный прием флуконазола в дозе 200 мг ежедневно и кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза в сутки у 21 здорового добровольца привело к увеличению среднего значения минимальной равновесной концентрации кларитромицина и AUC на 33 % и 18 %

соответственно. При этом одновременный прием ~~значительно не влиял на среднюю~~ равновесную концентрацию активного метаболита 14-ОН-кларитромицина. Коррекция дозы кларитромицина в случае одновременного приема флуконазола не требуется.

Ритонавир

Фармакокинетическое исследование показало, что одновременный прием ритонавира в дозе 200 мг каждые 8 часов и кларитромицина в дозе 500 мг каждые 12 часов привел к заметному подавлению метаболизма кларитромицина. При одновременном приеме ритонавира максимальная концентрация ($C_{\max}$) кларитромицина в плазме крови увеличилась на 31 %, минимальная концентрация ($C_{\min}$) 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 одновременно принимать с кларитромицином в дозах, превышающих 1 г в сутки.

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

Действие кларитромицина на другие лекарственные препараты

Антиаритмические средства (хинидин и дизопирамид)

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

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

Гипогликемические средства для приема внутрь/ инсулин

При одновременном применении кларитромицина и гипогликемических средств для приема внутрь (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 в крови.

Взаимодействия, обусловленные изоферментом CYP3A

Одновременный 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 препараты, которые интенсивно метаболизируются этим изоферментом. В случае необходимости должна проводиться коррекция дозы препарата, принимаемого одновременно 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 (но этот список не является исчерпывающим): алпразолам, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, ибрутиниб, метилпреднизолон, мидазолам (внутривенно), омепразол, пероральные антикоагулянты (например, варфарин, ривароксабан, апиксабан), атипичные антипсихотические средства (например, кветиапин), хинидин, рифабутин, силденафил, сиролimus, такролимус, триазолам и винбластин. К препаратам, взаимодействующим подобным образом через другие изоферменты в рамках системы цитохрома P450, относятся: фенитоин, теофиллин и вальпроевая кислота.

Непрямые антикоагулянты

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

Пероральные антикоагулянты прямого действия

Пероральный антикоагулянт прямого действия ~~дабигатран является субстратом~~ эффлюксного белка-переносчика Р-гликопротеина (Р-gp). Ривароксабан и апиксабан метаболизируются с участием изофермента CYP3A4, а также являются субстратами для Р-gp. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кларитромицина с данными препаратами, особенно у пациентов с высоким риском развития 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 одновременном 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 одновременно 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. Одновременное применение кларитромицина с силденафилом, тадалафилом или варденафилом может привести к увеличению ингибирующего воздействия на фосфодиэстеразу. При применении этих препаратов одновременно с кларитромицином следует рассмотреть возможность уменьшения дозы силденафила, тадалафила и варденафила.

Теофиллин, карбамазетин

При одновременном применении кларитромицина и теофиллина или карбамазепина возможно повышение концентрации данных препаратов в системном кровотоке.

Толтеродин

Первичный метаболизм толтеролина осуществляется через изофермент 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 крови. В популяции с низким уровнем метаболизма через изофермент CYP2D6 может потребоваться снижение дозы толтеролина при одновременном применении ингибиторов изофермента CYP3A, таких как кларитромицин.

Бензодиазепины (например, алпразолам, мидазолам, триазолам)

При одновременном применении мидазолама и таблеток кларитромицина (500 мг два раза в сутки) отмечалось увеличение AUC мидазолама в 2,7 раза после внутривенного введения мидазолама. Если одновременно с кларитромицином применяется мидазолам в лекарственной форме раствор для внутривенного введения, следует тщательно контролировать состояние пациента для возможной коррекции дозы мидазолама. 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 приеме внутрь.

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 одновременном применении кларитромицина и триазолама возможно воздействие на ЦНС, например, сонливость и спутанность сознания. В связи с этим в случае одновременного применения рекомендуется следить за симптомами нарушения ЦНС.

Взаимодействия с другими лекарственными 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 одновременном применении кларитромицина и колхицина ингибирование P-гр и/или изофермента CYP3A может привести к усилению действия колхицина. Следует контролировать развитие клинических симптомов отравления колхицином. Зарегистрированы пострегистрационные сообщения о случаях отравления колхицином при его одновременном приеме с кларитромицином, чаще у пациентов пожилого возраста. Некоторые из описанных случаев происходили у 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 P-гр. Известно, что кларитромицин ингибирует P-гр. При одновременном применении кларитромицина и дигоксина ингибирование P-гр кларитромицином может привести к повышению сывороточной

концентрации дигоксина. У некоторых пациентов отмечались клинические симптомы отравления дигоксином, включая потенциально летальные аритмии. При одновременном приеме кларитромицина и дигоксина следует тщательно контролировать концентрацию дигоксина в сыворотке крови.

Зидовудин

Одновременный прием таблеток кларитромицина и зидовудина внутрь взрослыми ВИЧ-инфицированными пациентами может привести к снижению равновесной концентрации зидовудина в плазме крови. Поскольку кларитромицин может препятствовать всасыванию зидовудина при приеме внутрь, 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 дидезоксиинозином. Поскольку кларитромицин может препятствовать всасыванию зидовудина при их одновременном приеме внутрь у взрослых пациентов, подобное взаимодействие вряд ли возможно при применении кларитромицина внутривенно.

Фенитоин и вальпроевая кислота

Имеются данные о взаимодействии ингибиторов изофермента CYP3A (включая кларитромицин) с препаратами, которые не метаболизируются с помощью изофермента CYP3A (фенитоин и вальпроевая кислота). Для данных препаратов при одновременном применении с кларитромицином рекомендуется определение их сывороточных концентраций, так как имеются сообщения об их повышении.

Двунаправленное взаимодействие лекарственных препаратов

Атазанавир

Кларитромицин и атазанавир являются как субстратами, так и ингибиторами изофермента CYP3A. Существует свидетельство двунаправленного взаимодействия этих препаратов. Одновременное применение кларитромицина (500 мг два раза в сутки) и атазанавира (400 мг один раз в сутки) 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 уменьшения его дозы у пациентов с нормальной почечной функцией не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (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 %, применяя для этого соответствующую лекарственную форму кларитромицина. Кларитромицин в дозах,

превышающих 1000 мг в сутки, нельзя применять одновременно с ингибиторами протеаз.

БМКК

При одновременном применении кларитромицина и БМКК, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем), следует соблюдать осторожность, поскольку существует риск возникновения артериальной гипотензии. При одновременном применении могут повышаться плазменные концентрации кларитромицина и БМКК. 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 крови, 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 сутки) и саквинавира (в мягких желатиновых капсулах, 1200 мг три раза в сутки) у 12 здоровых добровольцев вызывало увеличение AUC и $C_{\max}$ саквинавира в плазме крови 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 терапии одним кларитромицином. При одновременном применении этих двух препаратов в течение ограниченного времени в дозах/составах, указанных выше, коррекция дозы не требуется. Результаты исследования лекарственных взаимодействий с применением саквинавира в мягких желатиновых капсулах могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при применении саквинавира в твердых желатиновых капсулах. Результаты исследования лекарственных взаимодействий при терапии саквинавиром в отдельности могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при терапии комбинацией саквинавир/ритонавир. При приеме саквинавира одновременно с ритонавиром следует учитывать потенциальное влияние ритонавира на кларитромицин.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность применения кларитромицина при 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 применения кларитромицина или применением других антибиотиков в аналогичные сроки беременности. Имеющиеся эпидемиологические исследования риска развития 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

Кларитромицин выделяется с грудным молоком в небольших количествах. Было установлено, что ребенок, находящийся 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, механизмами отсутствуют.

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определена следующим образом: 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).

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Инфекции и инвазии:

нечасто - целлюлит¹, кандидоз, гастроэнтерит², вторичные инфекции³ (в том числе вагинальные);

частота неизвестна - псевдомембранозный колит, рожа.

Нарушения со стороны иммунной системы:

часто - кожная сыпь;

нечасто - анафилактоидная реакция¹, гиперчувствительность, буллезный дерматит¹, кожный зуд, крапивница, макулопапулезная сыпь³;

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

Нарушения метаболизма и питания:

нечасто - анорексия, снижение аппетита.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто - головная боль, бессонница, дисгевзия;

нечасто - потеря сознания¹, дискинезия¹, головокружение, сонливость, тремор, беспокойство, повышенная возбудимость³;

частота неизвестна - судороги, психотические расстройства, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, нарушения сновидений («кошмарные» сновидения), парестезия, мания, агевзия (потеря вкусовых ощущений), паросмия, anosmia.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

Часто – дисгевзия;

нечасто - вертиго, нарушение слуха, звон в ушах;

частота неизвестна – глухота, агевзия (потеря вкусовых ощущений), паросмия, anosmia.

Нарушения со стороны дыхательной системы:

нечасто - бронхиальная астма¹, носовое кровотечение², тромбоэмболия легочной артерии¹.

Желудочно-кишечные нарушения:

часто - диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в области живота;

нечасто - эзофагит¹, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь², гастрит, прокталгия², стоматит, глоссит, вздутие живота⁴, запор, сухость слизистой оболочки полости рта, отрыжка, метеоризм, холестаз⁴, гепатит, в т. ч. холестатический или гепатоцеллюлярный⁴; частота неизвестна - острый панкреатит, изменение цвета языка и зубов, печеночная недостаточность, холестатическая желтуха.

Нарушения со стороны кожных покровов:

часто - повышенное потоотделение;

частота неизвестна - акне.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

частота неизвестна - почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

нечасто - мышечный спазм³, костно-мышечная скованность¹, миалгия²;

частота неизвестна - рабдомиолиз^{2,*}, миопатия.

Нарушения со стороны сердца:

нечасто - остановка сердца¹, фибрилляция предсердий¹, удлинение интервала QT на ЭКГ, экстрасистолия¹, ощущение сердцебиения;

частота неизвестна - желудочковая тахикардия, в том числе типа «пируэт», фибрилляция желудочков.

Нарушения со стороны сосудов:

часто - вазодилатация¹;

частота неизвестна - кровотечение.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

очень часто - флебит в месте инъекции¹;

часто - боль в месте инъекции¹, воспаление в месте инъекции¹;

нечасто - недомогание⁴, гипертермия³, астения, боль в грудной клетке⁴, озноб⁴, повышенная утомляемость⁴.

Лабораторные и инструментальные данные:

часто - отклонение лабораторных показателей функции печени;

нечасто - повышение сывороточной концентрации креатинина¹, повышение сывороточной концентрации мочевины¹, изменение соотношения альбумин/глобулин¹, лейкопения, нейтропения⁴, эозинофилия⁴, тромбоцитемия³, повышение сывороточной активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ)⁴, щелочной фосфатазы (ЩФ)⁴, лактатдегидрогеназы (ЛДГ)⁴;

частота неизвестна - агранулоцитоз, ~~тромбоцитопения, увеличение значения~~
международного нормализованного отношения (МНО), удлинение протромбинового
времени, изменение цвета мочи, повышение концентрации билирубина в плазме крови.

* В некоторых сообщениях о рабдомиолизе кларитромицин принимался одновременно 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 в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для
инфузий.

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

³ Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении
кларитромицина в лекарственной форме порошок для приготовления суспензии для приема
внутри.

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

Дети

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

Пациенты с подавленным иммунитетом

У пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (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, дисгевзия, боль в области живота,
диарея, кожная сыпь, метеоризм, головная боль, запор, нарушение слуха, повышение
активности АСТ и АЛТ в плазме крови. Также отмечались случаи нежелательных явлений
с низкой частотой возникновения, такие как одышка, бессонница и сухость слизистой
оболочки полости рта.

У пациентов со сниженным 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 плазме крови, а также снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов. У небольшого числа пациентов также было зарегистрировано повышение сывороточной концентрации остаточного азота мочевины.

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 (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550-99-03

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Прием внутрь большой дозы кларитромицина может вызывать 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 крови, что характерно и для других лекарственных 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 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 в условиях *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 в условиях *in vitro* высокоактивен в отношении *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*. Оказывает бактерицидное действие в отношении *Helicobacter pylori*, данная активность кларитромицина выше при нейтральном значении pH, чем при кислом.

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

Активность кларитромицина в отношении большинства штаммов, перечисленных ниже микроорганизмов, доказана как в условиях *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 *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 пациентов - штаммы с умеренной резистентностью, у остальных 98 пациентов - изоляты *Helicobacter pylori* были чувствительны к кларитромицину.

Кларитромицин оказывает действие в условиях *in vitro* и в отношении большинства штаммов следующих 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:
- *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 вещества, или в 1 - 2 раза слабее в отношении большинства микроорганизмов. Исключение составляет *Haemophilus influenzae*, в отношении которой эффективность метаболита в 2 раза выше. Исходное соединение и его основной метаболит оказывают либо аддитивный, либо синергический эффект в отношении *Haemophilus influenzae* в условиях *in vitro* и *in vivo* в зависимости от штамма бактерий.

Тест на определение чувствительности

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 применении более высоких доз препарата (промежуточная чувствительность также называется «умеренной чувствительностью»).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Препарат быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Абсолютная биодоступность составляет около 50 %. При приеме повторных доз 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 %. В целом это повышение незначительно и должно иметь небольшую клиническую значимость при рекомендуемых режимах дозирования. Таким образом, кларитромицин может применяться независимо от приема пищи.

Распределение, биотрансформация, 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 концентрацию.

In vivo

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

Здоровые добровольцы

При применении кларитромицина в дозе 250 мг 2 раза в сутки $C_{\max}$ кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина в плазме крови достигалась через 2-3 дня и составляла 1 мкг/мл и 0,6 мкг/мл соответственно. $T_{1/2}$ кларитромицина и его основного метаболита составил 3-4 часа и 5-6 часов соответственно. При применении кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза в сутки $C_{\max}$ кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина в плазме крови достигалась после приема 5-й дозы и составила в среднем 2,7-2,9 мкг/мл и 0,88-0,83 мкг/мл соответственно. $T_{1/2}$ кларитромицина и его основного метаболита составил 4,5-4,8 часа и 6,9-8,7 часа соответственно.

$C_{\max}$ 14-ОН-кларитромицина в плазме крови не увеличивалась пропорционально принятой внутрь дозе кларитромицина, в то время как $T_{1/2}$ как кларитромицина, так и 14-ОН-кларитромицина имел тенденцию к удлинению с повышением дозы. Такая нелинейная фармакокинетика кларитромицина в сочетании с уменьшением образования 14-гидроксилированных и N-деметилованных продуктов при высоких дозах указывает на нелинейный метаболизм кларитромицина, который становится более выраженным при

высоких дозах.

Почками выводится около 37,9 % после приема внутрь кларитромицина в дозе 250 мг и 46 % после приема кларитромицина в дозе 1200 мг, через кишечник выводится около 40,2 % и 29,1 % (включая испытуемого лишь с одной пробой кала, содержащей 14,1 %) соответственно.

Пациенты

Кларитромицин и 14-ОН-кларитромицин быстро проникают в ткани и жидкости организма. Имеются ограниченные данные, свидетельствующие о том, что концентрация кларитромицина в цереброспинальной жидкости при приеме внутрь 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:

Концентрации (250 мг каждые 12 часов)		
Вид ткани	Тканевые (мкг/г)	Сывороточные (мкг/мл)
Миндалины	1,6	0,8
Легкие	8,8	1,7

Печеночная недостаточность

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 пациентов с нарушением функции печени ниже, чем у здоровых добровольцев.

Почечная недостаточность

При нарушении функции почек увеличиваются $C_{\max}$ и $C_{\min}$ кларитромицина в плазме крови, $T_{1/2}$, AUC кларитромицина и его метаболита (14-ОН-кларитромицина). Константа элиминации и выведение почками уменьшаются. Степень изменений этих параметров зависит от степени нарушения функции почек.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста концентрация кларитромицина и его метаболита 14-ОН-кларитромицина в плазме крови была выше, а выведение медленнее, чем у группы молодых людей. Однако после коррекции с учетом почечного КК 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 пациентов с ВИЧ-инфекцией, получавших кларитромицин в обычных дозах (500 мг 2 раза в сутки), были сходными с таковыми показателями 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 в сутки или 2000 мг в сутки в 2 приема, равновесные значения $C_{\max}$ обычно составляли 2-4 мкг/мл и 5-10 мкг/мл соответственно. При применении кларитромицина в более высоких дозах отмечалось удлинение $T_{1/2}$ по сравнению с таковым показателем у здоровых добровольцев, получавших кларитромицин в обычных дозах. Повышение концентрации в плазме крови и удлинение $T_{1/2}$ при применении кларитромицина в более высоких дозах связано с нелинейной фармакокинетикой препарата.

Пациенты, получающие комбинированное лечение с омепразолом

Кларитромицин по 500 мг 3 раза в сутки в комбинации с омепразолом в дозе 40 мг/сут способствует удлинению $T_{1/2}$ и увеличению AUC_{0-24} омепразола. У всех пациентов, получавших комбинированную терапию, в сравнении с пациентами, получавшими один омепразол, наблюдалось повышение 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 аналогичными показателями при применении кларитромицина без омепразола. В равновесном состоянии концентрации кларитромицина в слизистой оболочке желудка через 6 часов после приема кларитромицина в группе, получавшей комбинированную терапию, в 25 раз превосходили таковые показатели по сравнению с пациентами, получавшими кларитромицин в качестве монотерапии. Концентрации кларитромицина в тканях желудка через 6 часов после приема кларитромицина и омепразола в 2 раза превышали данные, полученные в группе пациентов, получавших один кларитромицин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая

Повидон (PVP K-30)

Магния стеарат

Стеариновая кислота

Тальк очищенный

Кремния диоксид коллоидный

Кроскармеллоза натрия

Пленочная оболочка (Опадрай 20Н 52875 Желтый):

Гипромеллоза

Гипролоза

Пропиленгликоль

Титана диоксид

Лак хинолиновый желтый

Ванилин

Тальк очищенный

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Клабакс, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

4 таблетки в блистере из ПВХ/ПВДХ;

1, 3 или 10 блистеров в пачке картонной с листком-вкладышем.

14 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ;

1 блистер в пачке картонной с листком-вкладышем.

Клабакс, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

10 или 14 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ;

или

10 или 14 таблеток в блистере холодного формования из алюминиевой фольги и ориентированной полиамидной пленки, ламинированной лаком с пленкой ПВХ;

1 блистер в пачке картонной с листком-вкладышем.

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

Индия

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.

Сан Хауз, Плот № 201 В/1, Вестерн Экспресс Хайвэй. Горегаон (Ист), Мумбаи - 400063,
Махараштра

India

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.

Sun House, Plot No. 201 B/1, Western Express Highway, Goregaon (East), Mumbai – 400063,
Maharashtra

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство компании Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.

107023, г. Москва, ул. Электrozаводская, д. 27, стр. 8, офисы 29, 30.

Тел.: +7 (495) 771-74-27.

Электронная почта: pv.eaeu@sunpharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

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

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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