

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

Кларитромицин, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Кларитромицин, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кларитромицин.

Кларитромицин, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 250 мг кларитромицина.

Кларитромицин, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 500 мг кларитромицина.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: алюминированный лак на основе желтого солнечный закат Е 110 (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, овальные, двояковыпуклой формы.

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 (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* (МАС), ВИЧ-инфицированным пациентам с содержанием лимфоцитов CD4 (Т-хелперных лимфоцитов) не более 100 в 1 мм³;
- эрадикация *Helicobacter pylori* и снижение частоты рецидивов язвенной болезни двенадцатиперстной кишки;

- одонтогенные инфекции.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Обычная рекомендованная доза кларитромицина у взрослых – 250 мг 2 раза в день.

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

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 со 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.

При одонтогенных инфекциях доза кларитромицина составляет 250 мг 2 раза в день в течение 5 дней.

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 почечной недостаточностью

Пациентам с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин назначают половину обычной дозы кларитромицина, то есть 250 мг 1 раз в день или, при более тяжелых инфекциях, по 250 мг 2 раза в день. 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 у детей младше 12 лет

Применение кларитромицина в виде таблеток у детей младше 12 лет не изучалось.

Способ применения

Для приема 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 приема внутрь (см. раздел 4.5);
- одновременный прием кларитромицина с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4 (ловастатин или симвастатин), в связи с повышением риска миопатии, включая рабдомиолиз (см. раздел 4.5.);
- одновременный прием кларитромицина с колхицином (см. раздел 4.5);
- одновременный прием кларитромицина с тикагрелором, ивабрадином или ранолазином;
- удлинение интервала QT (врожденное или приобретенное зарегистрированное удлинение интервала QT) или желудочковая аритмия, включая желудочковую тахикардию или желудочковую тахикардию типа «пируэт» в анамнезе (см. разделы 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 (см. раздел 4.6);
- 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 тяжести;
- печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести;
- одновременный прием кларитромицина с бензодиазепинами, такими как алпразолам, триазолам, мидазолам для внутривенного применения или для нанесения на слизистую оболочку полости рта (см. раздел 4.5);
- одновременный прием с препаратами, которые метаболизируются изоферментом CYP3A, например, карбамазепин, циклостазол, циклоспорин, дизопирамид, ибрутиниб, метилпреднизолон, омепразол, непрямые антикоагулянты (например, варфарин), хинидин, рифабутин, силденафил, сиролимус, такролимус, винбластин (см. раздел 4.5);

- одновременный прием с препаратами, индуцирующими изофермент CYP3A4, например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, 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 (БМКК), которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем);
- одновременный прием кларитромицина с пероральными антикоагулянтами прямого действия, такими как дабигатран, ривароксабан, апиксабан, особенно у пациентов с высоким риском развития кровотечений;
- пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), тяжелой сердечной недостаточностью, гипомagneмией, нарушениями проводимости или клинически значимой брадикардией, а также пациенты, одновременно принимающие антиаритмические препараты 1А класса (хинидин, прокаинамид) и III класса (дофетилид, амиодарон, соталол);
- у пациентов, одновременно принимающих другие лекарственные препараты, связанные с удлинением интервала QT (см. раздел 4.5);
- 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 активности печеночных ферментов в крови, гепатоцеллюлярный и/или холестатический гепатит с желтухой или без). Печеночная дисфункция может быть тяжелой, но обычно является обратимой. Имеются случаи печеночной недостаточности с летальным исходом, 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. При лечении практически всеми антибактериальными препаратами, в том числе кларитромицином, описаны случаи *Clostridioides difficile*-ассоциированной диареи, тяжесть которой может варьироваться от легкой диареи до угрожающего жизни колита. Антибактериальные препараты могут изменить нормальную микрофлору кишечника, что может привести к росту *C. difficile*. Псевдомембранозный колит, вызванный *C. 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 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 гипوماгнемией (см. раздел 4.3);
- у пациентов, одновременно получающих кларитромицин с астемизолом, цизапридом, пимозидом и терфенадином (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 кларитромицина всем пациентам, принимающим гидроксихлорохин или хлорохин, тщательно взвесьте соотношение пользы и риска из-за потенциально повышенного риска сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности (см. раздел 4.5).

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

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

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

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

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

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

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

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кларитромицина с пероральными антикоагулянтами прямого действия, такими как дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан, особенно у пациентов с высоким риском развития кровотечения (см. подраздел «С осторожностью» и раздел 4.5).

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат Кларитромицин содержит алюминиевый лак на основе желтого солнечный закат Е 110, который может вызывать аллергические реакции. Краситель солнечный закат Е 110 может оказывать отрицательное влияние на активность и внимание детей.

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 нежелательных реакций.

Цизаприд, пимозид, терфенадин и астемизол

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

Алкалоиды спорыньи

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

Мидазолам для перорального применения

При совместном применении мидазолама и кларитромицина в форме таблеток (500 мг два раза в день) отмечалось увеличение площади под 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).

Противопоказано применение кларитромицина вместе с тикагрелором, ивабрадином и ранолазином, которые метаболизируются преимущественно CYP3A4 (см. раздел 4.3).

Влияние других лекарственных препаратов на кларитромицин

Препараты, являющиеся индукторами изофермента CYP3A (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, 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 клиренсе креатинина (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 %. В дозах более 1 г/сут кларитромицин не следует применять в сочетании с ритонавиром.

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

Действие кларитромицина на другие лекарственные препараты

Антиаритмические средства (хинидин и дизопирамид)

Возможно возникновение желудочковой тахикардии типа «пируэт» при совместном применении кларитромицина и хинидина или дизопирамида. При одновременном приеме кларитромицина с этими препаратами следует регулярно проводить контроль электрокардиограммы на предмет удлинения интервала QT, а также следует контролировать сыровоточные 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 эффекты, так и нежелательные реакции. 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 сыровоточных концентраций препаратов, первично метаболизирующихся изоферментом CYP3A.

Кортикостероиды

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кларитромицина с системными и ингаляционными кортикостероидами, которые преимущественно метаболизируются изоферментом CYP3A, из-за возможности увеличения системной экспозиции кортикостероидов. При одновременном применении следует тщательно наблюдать за пациентами на предмет системных нежелательных эффектов кортикостероидов.

Метаболизм следующих препаратов/классов осуществляется тем же изоферментом CYP3A, что и метаболизм кларитромицина, например, алпразолам, 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, 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.

Непрямые антикоагулянты

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

Пероральные антикоагулянты прямого действия

Пероральные антикоагулянты прямого действия дабигатран и эдоксабан являются субстратом для эффлюксного белка-переносчика Р-гликопротеина (Р-gp). Ривароксабан и апиксабан метаболизируются с участием изофермента CYP3A4 и также являются субстратами для Р-gp.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кларитромицина с данными препаратами, особенно у пациентов с высоким риском кровотечения (см. раздел 4.4).

Омепразол

Кларитромицин (по 500 мг каждые 8 часов) исследовался у здоровых взрослых добровольцев в комбинации с омепразолом (по 40 мг ежедневно). При совместном применении кларитромицина и омепразола равновесные плазменные концентрации омепразола были увеличены (C_{max} , AUC_{0-24} и 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 CYP3A. В то же время изофермент CYP3A может ингибироваться в присутствии кларитромицина. Совместное применение кларитромицина с силденафилом, тадалафилом или варденафилом может привести к увеличению ингибирующего воздействия на фосфодиэстеразу. При применении этих препаратов совместно с кларитромицином следует рассмотреть возможность уменьшения дозы силденафила, тадалафила и варденафила.

Теofilлин, карбамазепин

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

Толтеродин

Первичный метаболизм толтеродина 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 толтеродина в сыворотке. В популяции с низким уровнем метаболизма через изофермент CYP2D6 может потребоваться снижение дозы толтеродина в присутствии ингибиторов изофермента CYP3A, таких как кларитромицин.

Бензодиазепины (например, алпразолам, мидазолам, триазолам)

При совместном применении мидазолама и таблеток кларитромицина (500 мг два раза в день) отмечалось увеличение AUC мидазолама в 2,7 раза после внутривенного введения мидазолама. Если вместе с кларитромицином применяется внутривенная форма мидазолама, следует тщательно контролировать состояние пациента для возможной коррекции дозы.

Введение лекарственного препарата через слизистую оболочку полости рта, которое дает возможность обойти пресистемную элиминацию лекарственного препарата, скорее всего, приведет к взаимодействию, аналогичному тому, которое наблюдается при внутривенном введении мидазолама, а не при пероральном приеме.

Такие же меры предосторожности следует применять и к другим бензодиазепинам, которые метаболизируются изоферментом CYP3A, включая триазолам и алпразолам. Для бензодиазепинов, выведение которых не зависит от изофермента CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), маловероятно клинически значимое взаимодействие с кларитромицином.

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

Взаимодействие с другими препаратами

Колхицин

Колхицин является субстратом как изофермента CYP3A, так и белка-переносчика 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 P-гр. Известно, что кларитромицин ингибирует P-гр. При совместном приеме кларитромицина и дигоксина ингибирование P-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 дидезоксиинозином. 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 взаимодействии ингибиторов изофермента CYP3A (включая кларитромицин) с препаратами, которые не метаболизируются с помощью изофермента CYP3A (фенитоин 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

Гидроксихлорохин и хлорохин

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. Кларитромицин следует использовать с осторожностью у пациентов, получающих эти препараты, которые, как известно, удлиняют интервал QT, из-за возможности развития сердечной аритмии и серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений.

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 (БМКК)

При одновременном применении кларитромицина и БМКК, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем), следует соблюдать

осторожность, поскольку существует риск возникновения артериальной гипотензии. Плазменные концентрации кларитромицина, также, как и БМКК, 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 саквинавиром могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при терапии саквинавиром/ритонавиром. При приеме саквинавира совместно с ритонавиром следует учитывать потенциальное влияние ритонавира на кларитромицин.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность применения кларитромицина во время беременности не установлена.

Основываясь на различных результатах, полученных в исследованиях на животных, а также на опыте применения у людей, нельзя исключить возможность неблагоприятного воздействия на эмбриофетальное развитие. Некоторые наблюдательные исследования, оценивающие воздействия 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

Нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе клинических исследований и в пострегистрационном опыте применения, представлены в соответствии с перечнем системно-органных классов в последовательности медицинского словаря терминов для регуляторной деятельности (MedDRA). Частота возникновения определялась в соответствии со следующими категориями:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$);

очень редко ($< 1/10\ 000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии

Нечасто: целлюлит¹, кандидоз, гастроэнтерит², вторичные инфекции³ (в том числе вагинальные).

Частота неизвестна: псевдомембранозный колит, рожа.

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто: сыпь.

Нечасто: анафилактическая реакция¹, гиперчувствительность, дерматит буллезный¹, 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.

Психические нарушения

Часто: бессонница.

Нечасто: беспокойство, повышенная возбудимость³.

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

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, дисгевзия.

Нечасто: потеря сознания¹, дискинезия¹, головокружение, сонливость, тремор.

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

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Нечасто: вертиго, нарушение слуха, звон в ушах.

Частота неизвестна: глухота.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: остановка сердца¹, фибрилляция предсердий¹, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, экстрасистолия¹, ощущение сердцебиения.

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

Нарушения со стороны сосудов

Часто: вазодилатация¹.

Частота неизвестна: кровотечение.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: астма¹, носовое кровотечение², тромбоэмболия легочной артерии¹.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

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

Нечасто: эзофагит¹, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь², гастрит, прокталгия², стоматит, глоссит, вздутие живота, запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм, холестаз, гепатит в том числе холестатический или гепатоцеллюлярный⁴.

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: интенсивное потоотделение.

Частота неизвестна: акне.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани

Нечасто: мышечный спазм³, костно-мышечная скованность¹, миалгия².

Частота неизвестна: рабдомиолиз^{2*}, 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 инъекции¹.

Часто: боль в месте инъекции¹, воспаление в месте инъекции¹.

Нечасто: недомогание⁴, гипертермия³, астения, боль в грудной клетке⁴, озноб⁴, утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: отклонение в печеночной пробе.

Нечасто: повышение концентрации креатинина¹, повышение концентрации мочевины¹, изменение отношения альбумин/глобулин¹, лейкопения, нейтропения⁴, эозинофилия⁴, тромбоцитемия³, повышение активности: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ)⁴, щелочной фосфатазы⁴, лактатдегидрогеназы (ЛДГ)⁴.

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

*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).

¹Сообщения о данных нежелательных реакциях были получены только при применении препарата Кларитромицин в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

²Сообщения о данных нежелательных реакциях были получены только при применении препарата Кларитромицин в лекарственной форме таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

³Сообщения о данных нежелательных реакциях были получены только при применении препарата Кларитромицин в лекарственной форме гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь.

⁴Сообщения о данных нежелательных реакциях были получены только при применении препарата Кларитромицин 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, 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Факс: +7(495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Адрес в интернете: <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 крови, что характерно и для других препаратов группы макролидов.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J01FA09

Механизм действия 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 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.*, также как и другие, не ферментирующие лактозу грамотрицательные бактерии, не чувствительны к кларитромицину.

Активность кларитромицина в отношении большинства штаммов микроорганизмов, перечисленных ниже, 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 препаратом. 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 использования кларитромицина в клинической практике не подтверждена клиническими исследованиями, и практическое значение остается неясным):

Аэробные грамположительные микроорганизмы

Streptococcus agalactiae

Streptococci (группы C, F, G)

Viridans group streptococci

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Bordetella pertussis

Pasteurella multocida

Анаэробные грамположительные микроорганизмы

Clostridium perfringens

Peptococcus niger

Propionibacterium acnes

Анаэробные грамотрицательные микроорганизмы

Bacteroides melaninogenicus

Спирохеты

Borrelia burgdorferi

Treponema pallidum

Кампилобактерии

Campilobacter jejuni

Основным метаболитом кларитромицина в организме человека является микробиологически активный метаболит 14-гидроксикларитромицин (14-ОН-кларитромицин). Микробиологическая активность метаболита такая же, как у исходного вещества, или в 1-2 раза слабее в отношении большинства микроорганизмов. Исключение составляет *Haemophilus influenzae*, в отношении которой эффективность метаболита в два раза выше. Исходное вещество 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 использовании более высоких доз препарата («промежуточная чувствительность» также называется «умеренной чувствительностью»).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Кларитромицин быстро и легко 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 %. В целом, это повышение незначительно и должно иметь небольшую клиническую значимость при рекомендуемых режимах дозирования. Таким образом, кларитромицин может применяться независимо от времени приема пищи.

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 45,0 мкг/мл связывание снижается до 41 %, вероятно, в результате насыщения мест связывания. Это наблюдается только при концентрациях, многократно превышающих терапевтическую концентрацию.

In vivo

Исследования в условиях *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 $C_{\max}$ кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина в плазме достигалась через 2-3 дня и составляла 1 мкг/мл и 0,6 мкг/мл соответственно. $T_{1/2}$ кларитромицина и его основного метаболита составил 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 крови достигалась после приема 5-ой дозы. После приема 5-ой и 7-ой дозы, $C_{\max}$ кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина в плазме крови составила в среднем 2,7–2,9 мкг/мл и 0,83–0,88 мкг/мл соответственно. $T_{1/2}$ кларитромицина и его основного метаболита составил 4,5–4,8 часа и 6,9–8,7 часов соответственно.

$C_{\max}$ 14-ОН-кларитромицина в плазме крови не увеличивалась пропорционально принятой 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 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 46,0 % после приема кларитромицина в дозе 1200 мг; кишечником 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 приеме внутрь незначительна (то есть 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

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

Нарушение функции почек

При нарушении функции почек увеличиваются $C_{\max}$ и минимальная концентрация ($C_{\min}$) кларитромицина в плазме крови, период полувыведения, 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 два 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/сут или 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 концентрации в плазме крови и удлинение периода полувыведения при применении кларитромицина в более высоких дозах связано с нелинейной фармакокинетикой препарата.

Комбинированное лечение с омепразолом

Кларитромицин по 500 мг 3 раза в сутки в комбинации с омепразолом в дозе 40 мг/сутки способствует удлинению $T_{1/2}$ и увеличению AUC_{0-24} омепразола. У всех пациентов, получавших комбинированную терапию, в сравнении с 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 показателями, когда применялся только кларитромицин без омепразола. В равновесном состоянии концентрации кларитромицина в слизистой желудка через 6 ч после приема в группе, получавшей комбинированную терапию, в 25 раз превосходили таковые показатели по сравнению с пациентами, получавшими один кларитромицин. Концентрации кларитромицина в тканях желудка через 6 ч 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

Ядро таблетки

Крахмал картофельный,
целлюлоза микрокристаллическая,
повидон К-17 (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский 12600 ± 2700),
крахмал прежелатинизированный (крахмал-1500),
кремния диоксид коллоидный (аэросил),
магния стеарат.

Пленочная оболочка

Опадрай II (спирт поливиниловый, частично гидролизированный),
макрогол (полиэтиленгликоль 3350),
тальк,
титана диоксид Е 171,
алюминиевый лак на основе желтого хинолинового Е 104,
краситель железа оксид II Е 172,
алюминиевый лак на основе желтого солнечный закат Е 110,
алюминиевый лак на основе индигокармина Е 132.

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 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 5 или 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1 контурную ячейковую упаковку по 5 или 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, или 2 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «ДАЛЬХИМФАРМ»

Адрес: 680001, Хабаровский край, г. Хабаровск, ул. Ташкентская, д. 22

Телефон/факс (4212) 53-91-86

Адрес электронной почты: info@dhph.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «ДАЛЬХИМФАРМ»

Адрес: 680001, Хабаровский край, г. Хабаровск, ул. Ташкентская, д. 22

Телефон/факс (4212) 53-91-86

Адрес электронной почты: info@dhph.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Кларитромицин доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.