

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фромилид® уно таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 500 мг
Кларитромицин (Clarithromycin)

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 таблетка пролонгированного действия содержит 500 мг кларитромицина

Вспомогательные ингредиенты с известным действием: каждая таблетка пролонгированного действия содержит 213,75 мг лактозы, 12,85 мг натрия.

Вспомогательные ингредиенты перечислены в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки пролонгированного действия.

Коричневато-желтые, овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с маркировкой «U» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- инфекции верхних отделов дыхательных путей (например, тонзиллофарингит, острый синусит);
- инфекции нижних отделов дыхательных путей (например, острый бактериальный бронхит, обострение хронического бронхита и внебольничная пневмония);
- инфекции кожи и подкожной клетчатки легкой или средней степени тяжести (например, фолликулит, целлюлит, рожа);

Фромилид® уно показан для лечения взрослых и детей 12 лет и старше.

Особое внимание следует уделять методологическим принципам надлежащего использования антибактериальных препаратов.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 1 таблетке Фромилида® уно (500 мг) каждые 24 часа. Для лечения тяжелых инфекций суточную дозу увеличивают до 2-х таблеток (1000 мг) каждые 24 часа. Длительность лечения – от 6 до 14 дней.

Педиатрическая популяция

Клинические исследования были проведены с использованием педиатрической суспензии кларитромицина у детей от 6 месяцев до 12 лет. Таким образом, детям младше 12 лет следует назначать кларитромицин в виде суспензии.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции почек с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин доза кларитромицина должна быть уменьшена в два раза, т. е. до 250 мг один раз в сутки или 250 мг дважды в день при более тяжелых инфекциях. Лечение не должно продолжаться более 14 дней у таких пациентов. Т.к. таблетка не может быть разделена, доза препарата не может быть

снижена с 500 мг в сутки, поэтому кларитромицин таблетки пролонгированного действия не следует назначать данным пациентам (см. раздел 4.3).

Способ применения

Для приема внутрь. Таблетки не следует делить. Пациенты должны принимать препарат во время еды.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных компонентов препарата, или другим макролидным антибиотикам;
- применение у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин, т.к. эта форма препарата не позволяет уменьшить дозу ниже 500 мг. У этих пациентов могут использоваться другие лекарственные формы препарата;
- одновременное применение кларитромицина и любого из следующих препаратов: астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид и терфенадин (т.к. это может приводить к удлинению интервала QT и развитию сердечных аритмий, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и желудочковую тахикардию типа «пируэт») (см. разделы 4.4. и 4.5);
- одновременное применение кларитромицина и эрготамина или дигидроэрготамина (т.к. оно может привести к эрготоксичности);
- противопоказан одновременный прием кларитромицина и тикагрелолола или ранолазина;
- одновременное применение кларитромицина и ломитапида противопоказано (см. раздел 4.5.);
- кларитромицин не следует назначать пациентам с удлинённым интервалом QT (врожденный или приобретенный задокументированный удлинённый QT интервал), желудочковыми аритмиями сердца, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. разделы 4.4. и 4.5);
- кларитромицин не следует применять одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые интенсивно метаболизируются CYP3A4 (ловастатин или симвастатин), в связи с риском развития миопатии, включая рабдомиолиз (см. раздел 4.5);
- кларитромицин не следует назначать пациентам с нарушением электролитного баланса (гипокалиемией или гипомagneмией, в связи с риском удлинения интервала QT);
- кларитромицин не следует назначать пациентам, страдающим тяжелой печеночной недостаточностью, в сочетании с нарушением функции почек;
- совместный прием кларитромицина (как и других сильных ингибиторов CYP3A4) с колхицином противопоказан;
- совместный прием кларитромицина с мидазоламом для перорального применения противопоказан (см. раздел 4.5);
- кларитромицин с мидазоламом следует принимать с осторожностью.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Не следует применять препарат в первом триместре беременности без тщательной оценки соотношения польза/риск (см. раздел 4.6).

С осторожностью следует применять препарат у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел 4.2).

Кларитромицин выделяется в основном печенью, поэтому с осторожностью необходимо назначать данный антибиотик пациентам с нарушенной функцией печени, умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел 4.2).

Сообщалось о дисфункции печени, повышении активности печеночных ферментов и гепатоцеллюлярном и/или холестатическом гепатите с желтухой или без нее в связи с

применением кларитромицина. Подобная дисфункция печени может быть серьезной и обычно обратима.

В некоторых случаях сообщалось о печеночной недостаточности с летальным исходом (см. раздел 4.8), которая, в основном, была ассоциирована с серьезными основными заболеваниями и/или сопутствующим медикаментозным лечением. Необходимо немедленно прекратить применение кларитромицина при возникновении таких проявлений и симптомов гепатита, как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд или боль в области живота.

О развитии псевдомембранозного колита легкой степени до жизнеугрожающего сообщалось при применении практически всех антибактериальных препаратов, в том числе и макролидов. Диарея, ассоциированная с *Clostridium difficile*, от легкой степени тяжести до фатальных колитов, была зарегистрирована при применении почти всех антибактериальных средств, включая кларитромицин. Применение антибактериальных препаратов нарушает нормальную флору кишечника и может приводить к избыточному росту *C. difficile*. Вероятность *C. Difficile*-ассоциированной диареи должна учитываться у всех пациентов с диареей, принимающих антибиотики. Кроме того, необходимо тщательно собрать анамнез, так как о развитии диареи, вызванной *Clostridium difficile*, сообщалось спустя 2 месяца после применения антибактериальных препаратов. Следовательно, следует рассмотреть вопрос о прекращении приема кларитромицина независимо от показаний. Необходимо проводить микробиологическое исследование и назначать адекватное лечение. Следует избегать применения лекарственных средств, ингибирующих перистальтику.

Сообщалось о развитии колхициновой токсичности (в том числе с фатальным исходом (см. раздел 4.5)) при совместном применении кларитромицина и колхицина, особенно у пожилых пациентов, в том числе на фоне почечной недостаточности. Совместное применение кларитромицина и колхицина противопоказано (см. раздел 4.3).

Следует соблюдать осторожность при совместном применении кларитромицина и триазолбензодиазепинов, таких как триазолам и мидазолам (см. раздел 4.5).

Рекомендуется с осторожностью назначать кларитромицин одновременно с другими ототоксичными препаратами, особенно с аминогликозидами. Во время и после лечения необходимо осуществлять мониторинг вестибулярных и слуховых функций.

Сердечно – сосудистые нежелательные реакции

При лечении макролидами, включая кларитромицин, наблюдалось удлинение интервала QT, выражающееся в эффекте на сердечную реполяризацию, что создавало риск развития сердечной аритмии и пируэтной тахикардии (см. раздел 4.8). Из-за повышенного риска удлинения QT и развития желудочковых аритмий (включая тахикардию типа «пируэт»), противопоказано применение кларитромицина у следующих пациентов:

- принимающих астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид и терфенадин;
- с гипокалиемией;
- с врожденным или приобретенным пролонгированным QT интервалом или желудочковой аритмией в анамнезе (см. раздел 4.3).

Более того, кларитромицин следует использовать с осторожностью у следующих пациентов:

- с болезнью коронарных артерий, тяжелой сердечной недостаточностью, нарушениями проводимости или клинически значимой брадикардией;
- одновременно принимающих другие лекарственные средства, связанные с удлинением QT (кроме тех препаратов, которые противопоказаны).

Эпидемиологические исследования по оценке риска сердечно-сосудистых неблагоприятных исходов показали переменные результаты. В некоторых наблюдательных исследованиях выявлен риск развития аритмии, инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности, связанный с применением макролидов, включая кларитромицин. При назначении кларитромицина необходимо принимать во внимание полученную информацию и учитывать преимущества лечения.

Пневмония

Лекарственные средства, являющиеся индукторами CYP3A4 (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, препараты зверобоя), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтическим уровням кларитромицина и снижению его эффективности. Кроме того, может потребоваться мониторинг плазменных уровней индуктора CYP3A4, которые могут быть повышены из-за ингибирования CYP3A4 кларитромицином (см. также инструкцию по медицинскому применению соответствующего индуктора CYP3A4). Одновременное применение рифабутина и кларитромицина приводило к повышению уровней рифабутина и снижению уровней кларитромицина в сыворотке крови с одновременным повышением риска появления увеита.

Влияние следующих лекарственных средств на концентрацию кларитромицина в крови известно или предполагается, поэтому может потребоваться изменение дозы или применение альтернативной терапии.

Эфавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Мощные индукторы ферментов цитохрома P450, такие как эфавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин могут ускорять метаболизм кларитромицина, уменьшая его концентрацию в плазме крови, но увеличивая концентрацию 14-ОН-кларитромицина – микробиологически активного метаболита. Так как микробиологическая активность кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина разная по отношению к различным бактериям, ожидаемый терапевтический эффект может быть не достигнут из-за совместного применения кларитромицина и индукторов ферментов цитохрома P450.

Этравирин

Этравирин уменьшает экспозицию кларитромицина; тем не менее, концентрация активного метаболита, 14-ОН-кларитромицина, увеличивается. Поскольку 14-ОН-кларитромицин имеет низкую активность в отношении комплекса *Mycobacterium avium* (MAC), общая активность против этого возбудителя может меняться. Поэтому следует рассматривать альтернативу кларитромицину для лечения MAC.

Флуконазол

Совместный прием флуконазола 200 мг ежедневно и кларитромицина 500 мг два раза в день 21 здоровыми добровольцами привел к увеличению средней минимальной равновесной концентрации кларитромицина (C_{min}) и площади под кривой (AUC) на 33% и 18% соответственно. Равновесные концентрации активного метаболита 14-ОН-кларитромицина значительно не изменялись при совместном применении с флуконазолом. Изменение дозы кларитромицина не требуется.

Ритонавир

Исследования фармакокинетики показали, что одновременное применение ритонавира 200 мг каждые 8 часов и кларитромицина 500 мг каждые 12 часов приводило к значительному угнетению метаболизма кларитромицина. C_{max} кларитромицина повышалось на 31%, C_{min} – на 182% и AUC – на 77%. Отмечалось полное угнетение образования 14-ОН-кларитромицина. Из-за большого терапевтического окна уменьшение дозы кларитромицина у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы: при CL_{CR} 30-60 мл/мин дозу кларитромицина необходимо снизить на 50%; при $CL_{CR} < 30$ мл/мин – дозу кларитромицина необходимо снизить на 75%. Дозы кларитромицина, превышающие 1 г/день, не следует применять вместе с ритонавиром.

Такие же корректировки дозы следует проводить у пациентов с нарушением функции почек при применении ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя вместе с другими ингибиторами ВИЧ-протеазы, включая атазанавир и саквинавир (см. раздел ниже «Двунаправленное лекарственное взаимодействие»).

Влияние кларитромицина на фармакокинетику других лекарственных средств

Взаимодействия на основе CYP3A

Совместное применение кларитромицина, известного ингибитора фермента CYP3A, и препарата, в основном метаболизирующегося CYP3A, может привести к повышению кон-

центрации последнего в плазме крови, что, в свою очередь, может усилить или продлить терапевтический эффект и риск возникновения нежелательных реакций.

Применение кларитромицина противопоказано пациентам, получающим субстраты CYP3A астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид и терфенадин из-за риска удлинения интервала QT и аритмий сердца, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. разделы 4.3 и 4.4).

Применение кларитромицина также противопоказано при использовании алкалоидов спорыньи, мидазолама для приема внутрь, ингибиторов ГМГ КоА-редуктазы, метаболизируемых главным образом CYP3A4 (например, ловастатином и симвастатином), колхицином, тикагрелором и ранолазином (см. раздел 4.3).

Одновременный прием кларитромицина с ломитапидом противопоказан в связи с вероятностью значительного повышения уровня трансаминаз (см. раздел 4.3).

Следует соблюдать осторожность при применении кларитромицина пациентам, получающим терапию лекарственными средствами-субстратами CYP3A, особенно если CYP3A-субстрат имеет узкий терапевтический диапазон (например, карбамазепин) и/или экстенсивно метаболизируется этим ферментом. Может потребоваться изменение дозы, и, по возможности, тщательный мониторинг сыровоточных концентраций лекарственного средства, метаболизирующегося CYP3A, у пациентов, которые одновременно применяют кларитромицин.

Известно (или предполагается), что следующие лекарственные препараты или группы препаратов метаболизируются одним и тем же CYP3A изоферментом (этот список не является исчерпывающим): альпразолам, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, ибрутиниб, метилпреднизолон, мидазолам (внутривенно), омепразол, пероральные антикоагулянты (например, варфарин, ривароксабан, апиксабан), атипичные антипсихотические препараты (например, кветиапин), хинидин, рифабутин, силденафил, сиролимус, такролимус, триазолам и винбластин. Подобный механизм взаимодействия отмечен при применении фенитоина, теофиллина и вальпроата, которые метаболизируются другим изоферментом системы цитохрома P450.

Пероральные антикоагулянты прямого действия (DOACs)

DOAC дабигатран является субстратом эффлюксного транспортера P-гр. Ривароксабан и апиксабан метаболизируются через CYP3A4 и также являются субстратами для P-гр. Следует проявлять осторожность при одновременном применении кларитромицина с данными препаратами, особенно пациентам с высоким риском развития кровотечения (см. раздел 4.4).

Антиаритмические средства

Существуют постмаркетинговые сообщения о развитии желудочковой тахикардии типа «пируэт», возникшей при одновременном применении кларитромицина с хинидином или дизопирамидом. Рекомендуется проводить ЭКГ-мониторинг для своевременного выявления удлинения интервала QT. Во время терапии кларитромицином следует следить за уровнем плазменной концентрации этих препаратов.

Также существуют постмаркетинговые сообщения о случаях гипогликемии при совместном приеме кларитромицина или дизопирамида. Поэтому необходим мониторинг уровня глюкозы на протяжении всего периода совместного приема кларитромицина и дизопирамида.

Пероральные гипогликемические средства/Инсулин

Совместный прием кларитромицина и некоторых сахароснижающих препаратов, таких как натеглинид и репаглинид, может привести к гипогликемии за счет ингибирования кларитромицином CYP3A. Рекомендуется тщательный контроль уровня глюкозы.

Омепразол

Применение кларитромицина (500 мг каждые 8 часов) в комбинации с омепразолом (40 мг в сутки) у взрослых здоровых добровольцев приводило к повышению равновесных концентраций омепразола (C_{max} , AUC_{0-24} , и $T_{1/2}$ увеличиваются на 30%, 89% и 34% соответственно). При применении только омепразола среднее значение pH желудочного сока

при измерении в течение 24 ч составило 5,2, при совместном применении омепразола с кларитромицином – 5,7.

Силденафил, тадалафил и варденафил

Каждый из этих ингибиторов фосфодиэстеразы метаболизируется (по крайней мере частично) с участием CYP3A, который может ингибироваться совместно применяемым кларитромицином. Одновременный прием кларитромицина и силденафила, тадалафила или варденафила может приводить к увеличению ингибирующего воздействия на фосфодиэстеразу. При применении этих препаратов совместно с кларитромицином следует рассматривать вопрос об уменьшении дозы силденафила, тадалафила или варденафила.

Теofilлин, карбамазепин

Результаты клинических исследований показали, что существует незначительное, но статистически значимое ($p \leq 0,05$) увеличение концентрации теofilлина или карбамазепина в плазме крови при их одновременном применении с кларитромицином. Может потребоваться уменьшение дозы.

Толтеродин

Толтеродин метаболизируется главным образом 2D6-изоформой цитохрома P450 (CYP2D6). У пациентов без CYP2D6 метаболизм происходит через CYP3A. В этой популяции угнетение CYP3A приводит к значительному увеличению плазменных концентраций толтеродина. Для таких пациентов уменьшение дозы толтеродина может быть необходимым при его применении совместно с ингибиторами CYP3A, такими как кларитромицин.

Триазолбензодиазепины (например, альпрозолам, мидазолам, триазолам)

Когда мидазолам принимали совместно с таблетками кларитромицина (500 мг два раза в день), AUC мидазолама увеличивалась в 2,7 раза при внутривенном введении мидазолама и в 7 раз при пероральном приеме. Следует избегать одновременного применения перорального мидазолама и кларитромицина. При внутривенном введении мидазолама в сочетании с кларитромицином необходимо проводить тщательный мониторинг клинического состояния пациента для того, чтобы своевременно провести корректировку дозы. Те же меры предосторожности должны быть приняты при применении других бензодиазепинов, которые метаболизируются CYP3A, в том числе триазолама и алпрозолама. Для бензодиазепинов, выведение которых не зависит от CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), маловероятно развитие важного с клинической точки зрения взаимодействия с кларитромицином.

Во время постмаркетингового опыта были зарегистрированы лекарственные взаимодействия и воздействие на центральную нервную систему после одновременного применения кларитромицина и триазолама (например, сонливость и спутанность сознания). Рекомендуется наблюдение за усилением фармакологического действия на центральную нервную систему.

Другие виды взаимодействий

Аминогликозиды

Следует проявлять осторожность при совместном назначении кларитромицина с другими ототоксичными препаратами, особенно с аминогликозидами (см. раздел 4.4).

Колхицин

Колхицин является субстратом CYP3A и Р-гликопротеина (Pgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды способны угнетать CYP3A и Pgp. При одновременном применении кларитромицина и колхицина угнетение Pgp и/или CYP3A кларитромицином может привести к повышению экспозиции колхицина (см. разделы 4.3 и 4.4).

Дигоксин

Дигоксин считается субстратом Р-гликопротеина. Известно, что кларитромицин способен ингибировать Р-гликопротеин. Когда кларитромицин и дигоксин применяются одновременно, ингибирование Pgp кларитромицином может привести к увеличению воздействия дигоксина. Во время постмаркетингового наблюдения сообщалось об увеличении концентрации в плазме дигоксина у пациентов, получавших сопутствующую терапию кларитромицином. У некоторых пациентов развились признаки дигоксиновой токсичности, в том числе

потенциально фатальные аритмии. Следует тщательно контролировать концентрации дигоксина в сыворотке крови пациентов при его применении с кларитромицином.

Зидовудин

Одновременное применение таблеток кларитромицина и зидовудина у ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов может вызвать снижение равновесных концентраций зидовудина в сыворотке крови. Кларитромицин способен препятствовать абсорбции перорального зидовудина при одновременном приеме, но этого можно избежать путем соблюдения интервала между приемами кларитромицина и зидовудина продолжительностью не менее 4 часов. Это взаимодействие не наблюдалось при применении у детей кларитромицина в форме суспензии с зидовудином или диданозином. Такое взаимодействие маловероятно при внутривенных инфузиях кларитромицина.

Фенитоин и вальпроат

Были спонтанные или опубликованные сообщения о взаимодействии ингибиторов СYP3A, включая кларитромицин, с лекарственными средствами, которые не считаются метаболизируемыми СYP3A (например, фенитоин и вальпроат). Рекомендуются определение уровней этих лекарственных средств в сыворотке крови при одновременном назначении их с кларитромицином. Сообщалось о повышении сывороточных уровней.

Двунаправленное лекарственное взаимодействие

Атазанавир

Кларитромицин и атазанавир являются субстратами и ингибиторами СYP3A, и существуют свидетельства двунаправленного лекарственного взаимодействия. Одновременное применение кларитромицина (500 мг дважды в день) с атазанавиром (400 мг один раз в день) в результате приводит к 2-кратному увеличению воздействия кларитромицина и на 70% снижает действие 14-гидроксикларитромицина, с 28%-ным увеличением AUC атазанавира. Из-за большого терапевтического окна для кларитромицина пациентам с нормальной функцией почек не требуется снижения дозы. Для пациентов с умеренным повреждением почечной функции (клиренс креатинина от 30 до 60 мл / мин) доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50%. Для пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл / мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 75%, используя соответствующие дозировки и лекарственные формы. Дозы кларитромицина более 1000 мг в день не должны приниматься совместно с ингибиторами протеаз.

Блокаторы кальциевых каналов

Из-за риска развития артериальной гипотензии следует с осторожностью применять кларитромицин одновременно с блокаторами кальциевых каналов, метаболизирующихся СYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем). При взаимодействии могут увеличиваться плазменные концентрации как кларитромицина, так и блокаторов кальциевых каналов. У пациентов, получавших кларитромицин вместе с верапамилом, наблюдались артериальная гипотензия, брадиаритмии и лактоацидоз.

Итраконазол

Кларитромицин и итраконазол являются субстратами и ингибиторами СYP3A, что приводит к двунаправленному взаимодействию препарата. Кларитромицин может увеличивать уровни итраконазола в плазме крови, в то время как итраконазол может повышать плазменные уровни кларитромицина. Пациенты, принимающие итраконазол и кларитромицин одновременно, должны находиться под тщательным наблюдением для своевременного выявления признаков и симптомов усиления или пролонгирования фармакологических эффектов.

Саквинавир

Кларитромицин и саквинавир являются субстратами и ингибиторами СYP3A, и существуют свидетельства двунаправленного взаимодействия препаратов. При одновременном применении кларитромицина (500 мг дважды в день) и саквинавира (мягкие желатиновые капсулы, 1200 мг три раза в день) 12 здоровыми добровольцами в стационаре значения AUC и C_{max} саквинавира составляли 177% и 187%, и были выше, чем при применении саквинавира отдельно. Значения AUC и C_{max} кларитромицина приблизительно на 40% выше, чем при

применении кларитромицина отдельно. Коррекция дозы не требуется, если два препарата применяются совместно в течение ограниченного периода времени в изученных дозах/составах. Результаты, полученные в исследованиях взаимодействий с применением мягких желатиновых капсул, не могут быть репрезентативны в отношении эффектов при использовании саквинавира в твердых желатиновых капсулах. Результаты, полученные в исследованиях взаимодействий с применением одного только саквинавира, не могут быть репрезентативны в отношении эффектов, наблюдаемых в случае комбинированной терапии саквинавиром/ритонавиром. При одновременном применении саквинавира с ритонавиром следует учитывать потенциальные эффекты действия ритонавира на кларитромицин.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о вредном воздействии кларитромицина в период беременности у людей отсутствуют. Основываясь на различных результатах, полученных в исследованиях на животных и опыте применения у людей, нельзя исключить возможность нежелательных воздействий на эмбриональное развитие. Некоторые наблюдательные исследования, оценивающие воздействие кларитромицина в течение первого и второго триместра, регистрировали повышенный риск выкидыша по сравнению с отсутствием использования антибиотика или других антибиотиков в течение того же периода. Имеющиеся эпидемиологические исследования риска серьезных врожденных пороков развития при применении макролидов, включая кларитромицин, во время беременности дают противоречивые результаты. Поэтому не рекомендуется применять препарат во время беременности без тщательной оценки польза/риск.

Лактация

Безопасность применения кларитромицина в кормлении грудью не установлена. Кларитромицин в небольшом количестве проникает в грудное молоко у людей. Было подсчитано, что младенец, находящийся на исключительно грудном вскармливании, получит около 1,7% дозы кларитромицина с поправкой на вес матери. Поэтому не следует кормить грудью во время лечения.

Фертильность

Исследования фертильности на крысах не выявили каких-либо признаков вредного воздействия (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Данные о влиянии кларитромицина на способность управлять автомобилем или механизмами отсутствуют. Однако перед управлением автотранспортом и другими механизмами необходимо принять во внимание возможность возникновения нежелательных реакций со стороны нервной системы, таких как головокружение, вертиго, спутанность сознания и дезориентация.

4.8 Нежелательные реакции

а) Суммарный профиль безопасности

Самыми частыми и общими нежелательными реакциями при лечении кларитромицином взрослых и детей являются боль в животе, диарея, тошнота, рвота и искажение вкуса. Эти нежелательные реакции обычно незначительно выражены и согласовываются с известным профилем безопасности макролидных антибиотиков (см. подраздел б) раздела 4.8).

Во время клинических исследований не было выявлено существенных различий в частоте возникновения данных нежелательных реакций между группами пациентов, у которых наблюдались или отсутствовали микобактериальные инфекции.

б) Суммарная таблица нежелательных реакций

Ниже представлены нежелательные реакции, возникшие во время клинических исследований и при постмаркетинговом применении различных лекарственных форм и дозировок кларитромицина, в том числе пролонгированного действия.

Нежелательные эффекты, возникающие при лечении кларитромицином, классифицируются в соответствующие группы по системам органов и в зависимости от частоты возникновения:

- очень часто ($\geq 1/10$),
- часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- не часто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$),
- частота не известна (частоту определить невозможно на основании имеющихся данных).

В пределах каждой группы нежелательные реакции препарата представлены в порядке уменьшения тяжести.

Системы органов	Часто	Не часто	Частота не известна
Инфекции и инвазии		Кандидоз, гастроэнтерит ¹ , инфекция ² , вагинальная инфекция	Псевдомембранозный колит, рожистое воспаление
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Лейкопения, нейтропения ³ , тромбоцитемия ² , эозинофилия ³	Агранулоцитоз, тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы ⁴		Гиперчувствительность	Анафилактические реакции, ангионевротический отек
Нарушения со стороны метаболизма и питания		Анорексия, снижение аппетита	Гипогликемия ⁵
Нарушения со стороны психики	Бессонница	Тревожность, нервозность ²	Психозы, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, кошмарные сновидения, мания
Нарушения со стороны центральной нервной системы	дисгевзия, головная боль	головокружение, сонливость ⁵ , тремор	Судороги, агевзия, паросмия, anosmia, парестезия
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения		Головокружение, ухудшение слуха, звон в ушах	Потеря слуха

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы		Удлинение интервала QT ⁶ , ощущение сердцебиения	Желудочковая тахикардия типа «пируэт» ⁷ , желудочковая тахикардия ⁷ , желудочковая фибриляция
Нарушения со стороны сосудов			Кровоизлияние ⁸
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Носовое кровотечение ¹	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея ⁸ , рвота, диспепсия, тошнота, боль в животе	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь ¹ , гастрит, прокталгия ¹ , стоматит, глоссит, вздутие живота ³ , запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм	Острый панкреатит, изменение цвета языка, изменение цвета зубов
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы	Отклонение от нормы функциональных тестов печени	Холестаз ³ , гепатит ³ , повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТ ³	Печеночная недостаточность ⁹ , гепатоцеллюлярная желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Сыпь, гипергидроз	Зуд, крапивница, макулопапулезная сыпь ²	Тяжелые кожные нежелательные реакции (например, генерализованный экзематозный пустулез (ОГЭП)), Синдром Стивенса-Джонсона ⁴ , токсический эпидермальный некролиз ⁴ , медикаментозная кожная реакция, которая сопровождается эозинофилией и системными проявлениями (DRESS), акне
Нарушения со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани		Мышечные спазмы ² , миалгия ¹	Рабдомиолиз ^{1,10} , миопатия
Нарушения со стороны почек и мочевыделительной системы			Почечная недостаточность, интерстициальный нефрит
Общие нарушения и		Недомогание ³ ,	

место введения		лихорадка ² , астения, боль в груди ³ , озноб ³ , утомление ³	
Лабораторные исследования		Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови ³ , повышение уровня лактатдегидрогеназы ³	Повышение международного нормализованного соотношения ⁷ , увеличение протромбинового времени ⁷ , изменение цвета мочи

^{1,2,3} О данных нежелательных реакциях сообщалось только при применении препарата в форме:

¹ таблеток пролонгированного действия

² порошка для приготовления суспензии для приема внутрь

³ таблеток немедленного высвобождения.

^{4,6,8,9} См. раздел *а*)

^{5,7,10} См. раздел *в*)

в) Выборочное описание нежелательных реакций

В некоторых сообщениях о рабдомиолизе упоминалось об одновременном применении кларитромицина и статинов, фибратов, колхицина и аллопуринола (см. разделы 4.3 и 4.4).

Постмаркетинговые исследования совместного применения кларитромицина и триазолама выявили существование взаимодействий и их эффекты на центральную нервную систему (например, сонливость и спутанность сознания). Рекомендуется наблюдение за усилением фармакологического действия на центральную нервную систему (см. раздел 4.5).

В редких сообщениях пациентов, многие из которых страдали анатомическими (включая илеостомию или колостомию) или функциональными желудочно-кишечными нарушениями с укороченным временем кишечного транзита, сообщалось о влиянии таблеток кларитромицина с пролонгированным действием на стул. У некоторых пациентов были обнаружены остатки таблеток в стуле, поэтому данным пациентам рекомендовано перейти на другую лекарственную форму кларитромицина (например, суспензию) или другой антибиотик.

г) Применение у детей

Были проведены клинические исследования с применением суспензии кларитромицина у детей от 6 месяцев до 12 лет. Следовательно, дети в возрасте до 12 лет должны использовать кларитромицин в виде суспензии. Недостаточно данных для назначения кларитромицина в/в (порошок для приготовления раствора для инъекций) пациентам младше 18 лет. Частота, тип и тяжесть нежелательных реакций у детей предположительно такие же, как и у взрослых.

д) Пациенты с ослабленным иммунитетом

При лечении микобактериальных инфекций у пациентов, страдающих СПИД или другими иммунодефицитными заболеваниями, получавших кларитромицин в высоких дозах длительный период времени, трудно было отличить нежелательные реакции, связанные с приемом кларитромицина, от признаков заболевания вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или интеркуррентными заболеваниями.

У взрослых пациентов наиболее частыми нежелательными реакциями при применении общей суточной дозы 1000 мг и 2000 мг кларитромицина были: тошнота, рвота, изменение вкусовых ощущений, боли в животе, диарея, сыпь, вздутие живота, головная боль, запор, нарушение слуха, повышение сывороточного уровня АСТ и АЛТ. Реже наблюдались одышка, бессонница, сухость во рту. Частота возникновения нежелательных реакций сопоставима у пациентов, ежедневно получавших 1000 мг и 2000 мг кларитромицина, однако данный показатель в 3-4 раза выше у пациентов, чья ежедневная суточная доза составляла 4000 мг.

При оценке лабораторных показателей пациентов с иммунодефицитом учитывались предельно допустимые значения уровня, отклоняющегося от нормы для указанного теста (т.е. крайние верхние или нижние границы). На основании этих критериев около 2%-3%

пациентов, которые получали 1000 мг и 2000 мг кларитромицина ежедневно, имели аномальное повышение уровней АСТ и АЛТ, и аномально низкие уровни лейкоцитов и тромбоцитов. Небольшой процент пациентов из этих двух групп имели повышенные концентрации азота мочевины крови. Незначительные отклонения от нормы отмечались у пациентов, получавших 4000 мг в день для всех параметров, кроме лейкоцитов.

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. Просим медицинских работников сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

4.9 Передозировка

Существующие сообщения указывают на то, что передозировка кларитромицином может вызвать появление симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта. У одного пациента с биполярным психозом в анамнезе, который принял 8 г кларитромицина, развились нарушение ментального статуса, параноидальное поведение, гипокалиемия и гипоксемия.

Нежелательные реакции, сопровождающие передозировку, следует лечить с помощью промывания желудка и симптоматической терапии. Как и в случае с другими макролидами, маловероятно, чтобы гемодиализ или перитонеальный диализ существенно изменяли уровень кларитромицина в сыворотке крови.

В случае передозировки, прием кларитромицина (в лекарственной форме порошка для приготовления раствора для инъекций) следует отменить и начать соответствующую симптоматическую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные средства для системного применения. Макролиды, линкозамиды и стрептограмин. Код АТХ [J01FA09].

Фармакодинамика

Механизм действия

Кларитромицин – макролид, полусинтетическое производное эритромицина. Связываясь с Р-локусом рибосомальной субъединицы 50S, подавляет синтез белка в микробной клетке, что в результате приводит к прекращению ее нормального функционирования. Выборочное связывание макролидов с рибосомами клетки человека является причиной их низкой токсичности. Хлорамфеникол, линкозамиды и некоторые бактерии конкурируют с макролидами за связывание с Р-локусом, что приводит к антагонистическому действию.

Метаболит кларитромицина 14-(R)-гидроксикларитромицин также обладает противомикробной активностью. Он менее активен, чем исходное соединение для большинства микроорганизмов, включая микобактерии. Исключение составляет *Haemophilus influenza*, в отношении которого 14-гидрокси метаболит в два раза активнее, чем исходное вещество.

Кларитромицин действует бактериостатически. Однако его действие зависит от дозы макролида, количества бактерий и стадии жизненного цикла микроорганизма. В некоторых случаях он может оказывать также бактерицидное действие в основном на *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*. Лучшим показателем эффективности макролидов, согласно клиническим испытаниям, является расчет времени,

когда концентрация в сыворотке антибиотика выше минимальной ингибирующей концентрации (МИК).

Антибактериальная эффективность

Кларитромицин оказывает бактериостатическое и бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии, такие как аэробы, анаэробы, факультативные анаэробы и другие бактерии (микоплазмы, уреоплазмы, хламидии, легионеллы) и атипичные микобактерии.

Таблица 1: Бактерии, чувствительные к кларитромицину

Аэробы, грамположительные бактерии	Аэробы, грамотрицательные бактерии	Анаэробные бактерии
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	Грамположительные бактерии
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
Метициллин- чувствительный <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Peptococcus spp.</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Peptostreptococcus spp.</i>
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Corynebacterium spp.</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>	Грамотрицательные бактерии
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Bacillus spp.</i>	<i>Pasteurella multocida</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>
		<i>Prevotella melaninogenica</i>
Другие микроорганизмы		
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium avium complex</i>	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Mycobacterium fortuitum</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium chelonae</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Mycobacterium kansasii</i>	
<i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>	

Минимальные ингибирующие концентрации

Следующие МИК были определены Европейским комитетом по тестированию антимикробной активности (EUCAST).

Микроорганизм	МИК, мг/л	
	Чувствительны при ($\leq$)	Устойчивы при ($>$)
<i>Staphylococcus spp.</i>	1 мг/л	2 мг/л
<i>Streptococcus A, B, C and G</i>	0,25 мг/л	0,5 мг/л
<i>Streptococcus pneumonia</i>	0,25 мг/л	0,5 мг/л
<i>Viridans group streptococcus</i>	IE	IE
<i>Haemophilus spp.</i>	1 мг/л	32 мг/л
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 мг/л	0,5 мг/л ¹
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25 мг/л ¹	0,5 мг/л

¹ МИК основаны на эпидемиологических пороговых значениях (ECOFFs), которые отличают изолят вируса дикого типа от тех, что имеют низкую восприимчивость.

"IE" указывает на то, что нет достаточных доказательств того, что микроорганизм является доступной мишенью для воздействия препарата.

5.2 Фармакокинетические свойства

Кинетика кларитромицина для приема внутрь в форме таблеток с модифицированным высвобождением сравнивалась с кинетикой таблеток кларитромицина немедленного высвобождения 250 мг и 500 мг. При назначении в одинаковых суточных дозах, абсорбция

препарата в обоих случаях была эквивалентной. Абсолютная биодоступность составляет около 50%. При приеме повторных доз препарата кумуляция практически не обнаружена, и характер метаболизма в организме не изменился. На основании данных по эквивалентности всасывания для лекарственной формы с модифицированным высвобождением применимы следующие данные, полученные *in vitro* и *in vivo*.

In vitro

Исследования показали связывание кларитромицина с белками плазмы, в среднем, на 70% в концентрации от 0,45 мкг/мл до 4,5 мкг/мл. При концентрации 45 мкг/мл связывание уменьшается до 41%, возможно в результате насыщения мест связывания. Этот эффект наблюдается только при концентрациях, многократно превышающих терапевтическую.

In vivo

Исследования показали, что уровень кларитромицина во всех тканях, за исключением центральной нервной системы, в несколько раз превышает уровень циркулирующего препарата в крови. Самую высокую концентрацию обнаруживали в печени и легочной ткани, где соотношение «ткань-плазма» достигало 10 - 20.

Фармакокинетика кларитромицина не является линейной. Максимальные равновесные концентрации кларитромицина в плазме и 14-ОН-кларитромицина у пациентов после приема 500 мг кларитромицина с модифицированным высвобождением один раз в сутки после еды составляли 1,3 мкг/мл и 0,48 мкг/мл соответственно. Период полувыведения исходного препарата и метаболита составили 5,3 и 7,7 часов соответственно. При увеличении дозы до 1000 мг в сутки один раз в день равновесные C_{max} кларитромицина и метаболита составили 2,4 мкг/мл и 0,67 мкг/мл соответственно. Период полувыведения исходного препарата при приеме дозы 1000 мг составлял около 5,8 часов, тогда как для 14-ОН-кларитромицина – 8,9 часов. T_{max} для доз 500 мг и 1000 мг составляло около 6 часов. Равновесная концентрация 14-ОН – кларитромицина не увеличивалась пропорционально дозе кларитромицина, в то время как период полувыведения для кларитромицина и метаболита увеличивался при повышении дозы. Нелинейность фармакокинетики кларитромицина становится более выраженной при высоких дозах.

С мочой выводится около 40% дозы кларитромицина, через кишечник - примерно 30%.

Пациенты

Кларитромицин и его метаболит 14-ОН-кларитромицин быстро проникают в ткани и жидкости организма. Ограниченные данные исследований свидетельствуют о том, что концентрация кларитромицина в цереброспинальной жидкости при пероральном применении незначительна. Концентрация в тканях обычно в несколько раз выше, чем в сыворотке крови.

Влияние возраста и заболеваний на фармакокинетику кларитромицина

Пожилые пациенты: Результаты показывают, что для пациентов пожилого возраста не требуется коррекция дозы, за исключением случаев значительного нарушения почечной функции.

Нарушение функции печени

Результаты исследований показывают, что у лиц с умеренными или тяжелыми нарушениями функции печени, но с нормальной функцией почек, коррекции дозы не требуется.

Нарушение функции почек

Было проведено исследование с целью оценки и сравнения фармакокинетического профиля многократных пероральных доз кларитромицина (500 мг) с участием пациентов с нормальной и сниженной функцией почек. Концентрация в плазме, период полувыведения, C_{max} и C_{min} для кларитромицина и его 14-ОН-метаболита были выше, а AUC – больше у пациентов с нарушениями функции почек. Константа элиминации и выведение с мочой были более низкими. Степень изменения этих параметров зависит от степени нарушения функции почек: чем тяжелее поражение, тем существеннее разница.

Результаты показали, что пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек требуется уменьшение дозы. Таблетки пролонгированного действия не подходят для применения

пациентам с клиренсом креатинина менее 0,5 мл/с (30 мл/мин). Таким пациентам следует принимать таблетки немедленного высвобождения с коррекцией дозы.

5.3 Данные доклинической безопасности

Исследования острой токсичности показали низкую токсичность кларитромицина у лабораторных животных. Было обнаружено, что значения LD₅₀ составляют от 1,5 до более 5 г/кг после перорального введения и от 0,7 до свыше 5 г/кг после парентерального введения. Повторное введение очень больших доз показало, что кларитромицин обладает гепатотоксическим и нефротоксическим действием и оказывает вредное воздействие на желудочно-кишечный тракт.

Фертильность, репродуктивность и тератогенность

Исследования, проведенные на крысах при пероральной дозе до 500 мг/кг/день (самая высокая доза, связанная с явной почечной токсичностью), не выявили никаких нежелательных реакций, связанных с кларитромицином, на мужскую фертильность. Эта доза соответствует эквивалентной дозе для человека (ЭДЧ), примерно в 5 раз превышающей максимальную рекомендуемую дозу для человека (МРЧД) в мг/м² на человека весом 60 кг.

Исследования фертильности и репродуктивности у самок крыс показали, что суточная доза 150 мг/кг/сутки (самая высокая испытанная доза) не оказывала неблагоприятного воздействия на эстральный цикл, фертильность, роды и количество и жизнеспособность потомства. Исследования пероральной тератогенности на крысах (Wistar и Sprague-Dawley), кроликах (новозеландских белых) и яванских макаках не продемонстрировали какой-либо тератогенности от кларитромицина при самых высоких испытанных дозах в 1,5, 2,4 и 1,5 раза от МРЧД на основе мг/м² соответственно. Однако аналогичное исследование на крысах Sprague-Dawley показало низкую (6%) частоту сердечно-сосудистых нарушений, которые, по-видимому, связаны со спонтанной экспрессией генетических изменений. Два исследования на мышцах выявили переменную частоту (3-30%) расщелины нёба при около 5-кратном значении МРЧД на основе мг/м² для человека весом 60 кг. Эмбриональная потеря наблюдалась у обезьян, но только при дозах, которые были явно токсичны для беременных самок.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества: натрия альгинат, натрия кальция альгинат, лактозы моногидрат, повидон, полисорбат 80, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, тальк.

Состав оболочки таблетки: гипромеллоза, тальк, железа оксид желтый (E172), титана диоксид (E171), пропиленгликоль.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от влаги месте при температуре не выше 25°C, в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

5 таблеток в блистере (ПВХ/ПВДХ пленка и алюминиевая фольга). 5 таблеток (1 блистер) в картонной пачке.

7 таблеток в блистере (ПВХ/ПВДХ пленка и алюминиевая фольга). 7 или 14 таблеток (1 или 2 блистера) в картонной пачке.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

КРКА д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Представитель держателя регистрационного удостоверения в Республике Беларусь

Представительство Акционерного Общества «KRKA, TOVARNA ZDRAVIL, D. D., NOVO MESTO» (Республика Словения) в Республике Беларусь: ул. Филимонова 25Г, офис 315, 220114, г. Минск, Республика Беларусь, Тел/факс: +375 740 740 9230, e-mail: info.by@krka.biz.