

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фромилид® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг и 500 мг
Clarithromycin

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 250 мг или 500 мг кларитромицина.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг или 500 мг.

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, слегка коричневатого желтого цвета.

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

Инфекции, вызванные чувствительными к кларитромицину микроорганизмами, легкой и средней степени тяжести у взрослых и детей старше 12 лет:

- инфекции верхних отделов дыхательных путей (тонзиллит, фарингит);
- острый средний отит (у детей);
- острый верхнечелюстной синусит;
- инфекции нижних отделов дыхательных путей (острый бактериальный бронхит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония и атипичная пневмония) легкой и средней степени тяжести;
- неосложненные инфекции кожи и подкожных тканей;
- лечение и профилактика диссеминированных микобактериальных инфекций легкой и средней степени тяжести, вызванных чувствительными изолятами *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium intracellulare*, у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией;
- эрадикация *Helicobacter pylori* у больных с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки (всегда в комбинации с другими лекарственными средствами).

Фромилид таблетки показан для лечения взрослым и детям старше 12 лет.

Необходимо учитывать официальные рекомендации по надлежащему использованию антибактериальных препаратов.

4.2 Режим дозирования и способ применения

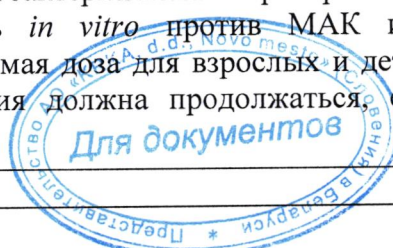
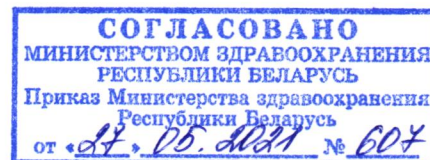
Таблетки не следует разламывать. Их следует проглатывать целиком, запивая жидкостью.

Режим дозирования

Взрослым и детям старше 12 лет обычно назначают 250 мг каждые 12 часов. В случае лечения синусита, тяжелых инфекций и инфекций, вызванных *Haemophilus influenzae*, доза составляет 500 мг каждые 12 часов.

Для эрадикации *H. pylori* назначается доза 500 мг два раза в сутки, обычно в течение 10-14 дней, в комбинации с другими лекарственными средствами.

Для лечения диссеминированной инфекции, вызванной комплексом *Mycobacterium avium* (МАК) кларитромицин применяется в качестве основного средства. Фромилид следует использовать в комбинации с другими антимикобактериальными препаратами (например, этамбутолом), которые показали активность *in vitro* против МАК или клиническую эффективность при лечении МАК. Рекомендуемая доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 500 мг каждые 12 часов. Терапия должна продолжаться, если наблюдается



клинический ответ. Лечение можно прекратить, когда риск распространения инфекции у пациента будет считаться низким.

Кларитромицин можно принимать независимо от приема пищи, так как пища не влияет на степень биодоступности.

Пожилые пациенты: Режим дозирования как у взрослых.

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

Не требуется корректировка дозы при печеночной недостаточности при нормальной функции почек.

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. У таких пациентов лечение не должно продолжаться более 14 дней. Поскольку таблетки Фромилид 500 мг не могут быть разделены и, следовательно, доза не может быть ниже 500 мг, эту лекарственную форму данным пациентам назначать не следует (см. раздел 4.3).

Таблица для корректировки дозы у пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью в случае совместного применения с ритонавиром или атазанавиром.

	Рекомендуемое снижение дозы Фромилида
Пациенты с нарушениями функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина 30 - 60 мл/мин)	Снижение дозы Фромилида на 50%
Пациенты с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин)	Снижение дозы Фромилида на 75%

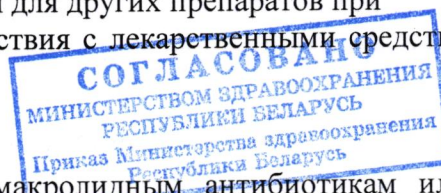
Коррекция дозы в случае комбинированного применения кларитромицина с другими препаратами

При совместном применении кларитромицина с атазанавиром рекомендуется уменьшить дозу Фромилида на 50%. Может потребоваться коррекция дозы для других препаратов при совместном применении с Фромилидом из-за взаимодействия с лекарственными средствами (см. раздел 4.5).

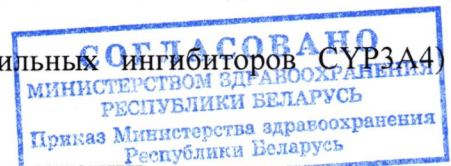
4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу, макролидным антибиотикам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- лекарственная форма таблетки по 500 мг противопоказаны пациентам с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин, т.к. доза не может быть меньше 500 мг. У таких пациентов могут использоваться другие лекарственные формы препарата;
- противопоказано одновременное применение кларитромицина и любого из следующих препаратов: астемизола, цизаприда, домперидона, пимозиды и терфенадина (т.к. это может приводить к удлинению интервала QT и развитию сердечных аритмий, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и желудочковую тахикардию типа «пируэт») (см. раздел 4.4 и 4.5);

Кларитромицин не следует назначать пациентам с удлинением интервала QT (врожденный или приобретенный документально подтвержденный удлинённый QT интервал), или желудочковыми аритмиями сердца, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. раздел 4.4 и 4.5);



- одновременное применение кларитромицина и эрготамина или диgidроэрготамина (т.к. это может привести к эрготоксичности);
- противопоказан одновременный прием кларитромицина и тикагрелора или ранолазина;
- противопоказан одновременный прием кларитромицина и ломитапида (см. раздел 4.5);
- совместное применение с кветиапином противопоказано;
- совместное применение с мидазоламом для перорального приема (см. раздел 4.5);
- в случае наличия в анамнезе холестаза с желтухой и нарушений функции печени, связанных с применением кларитромицина;
- совместное применение с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые экстенсивно метаболизируются с участием изофермента CYP3A4, (ловастатин или симвастатин), в связи с повышенным риском развития миопатий, включая рабдомиолиз (см. раздел 4.5);
- кларитромицин не следует назначать пациентам с электролитными нарушениями (гипокалиемией или гипомagneмией из-за риска удлинения интервала QT).
- кларитромицин не следует назначать пациентам, с тяжелой печеночной недостаточностью, в сочетании с нарушением функции почек;
- совместный прием кларитромицина (как и других сильных ингибиторов CYP3A4) с колхицином противопоказан.



4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Не следует назначать препарат при беременности без тщательной оценки соотношения польза/риск, особенно в первом триместре (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. Необходимо соблюдать осторожность при назначении пациентам с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью.

Сообщалось о дисфункции печени, включая повышение активности печеночных ферментов, 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 серьезным основным заболеванием печени и/или сопутствующим применением других гепатотоксичных препаратов. Необходимо немедленно прекратить применение кларитромицина и обратиться к врачу при возникновении таких проявлений и симптомов развития заболеваний печени, как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд или болезненность в области живота.

О развитии псевдомембранозного колита от легкой степени тяжести до опасной для жизни сообщалось при применении практически всех антибактериальных препаратов включая макролиды. О развитии диареи от легкой степени тяжести до колита с летальным исходом, вызванного *Clostridium difficile*, сообщалось при применении практически всех антибактериальных препаратов, в том числе и кларитромицина. Лечение антибактериальными средствами изменяет нормальную флору толстой кишки, что может привести к чрезмерному росту *Clostridium difficile*. Рост *Clostridium difficile* следует учитывать у всех пациентов, которые страдают диареей после применения антибиотиков. Кроме того, необходимо тщательно собрать анамнез, так как о развитии диареи, вызванной *Clostridium difficile*, сообщалось спустя 2 месяца после применения антибактериальных препаратов. Таким образом, прекращение терапии кларитромицином должно рассматриваться независимо от показаний. Необходимо проводить микробиологическое исследование и назначать адекватное лечение. Следует избегать применения лекарственных средств, ингибирующих перистальтику. В пострегистрационном периоде сообщалось о развитии токсичности колхицина при совместном применении кларитромицина и колхицина, особенно у пожилых пациентов, в том числе на фоне почечной недостаточности. Отмечались случаи летального исхода (см. раздел

4.5). Одновременное назначение кларитромицина и колхицина противопоказано (см. раздел 4.3).

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кларитромицина и триазолбензодиазепинов, например, триазолама и мидазолама (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

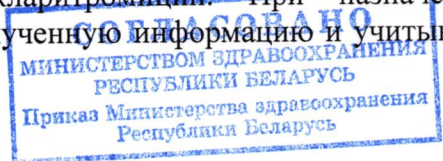
При лечении макролидами, включая кларитромицин, наблюдалось удлинение интервала QT, что влияло на реполяризацию желудочков сердца и создавало риск развития аритмии и тахикардии типа «пируэт» (см. раздел 4.8). Из-за повышенного риска удлинения QT и развития желудочковых аритмий (включая тахикардию типа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

- Пациенты, принимающие астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид и терфенадин;
- Пациенты с гипокалиемией или гипомагниемией;
- Пациенты с врожденным или приобретенным удлиненным QT интервалом или желудочковой аритмией в анамнезе.

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

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

Эпидемиологические исследования по оценке риска сердечно-сосудистых неблагоприятных исходов показали вариабельные 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

Поскольку возможно существование резистентности *Streptococcus pneumoniae* к макролидам, важно проводить тест на чувствительность при назначении кларитромицина для лечения внебольничной пневмонии. В случае госпитальной пневмонии кларитромицин нужно применять в комбинации с другими соответствующими антибиотиками.

Инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести

Данные инфекции чаще всего вызваны *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, которые могут быть устойчивы к макролидам. Поэтому важно проводить тест на чувствительность. В случаях, когда бета-лактамы не могут быть использованы (например, аллергия), другие препараты, такие как клиндамицин, могут быть препаратами первого выбора. В настоящее время считается, что макролиды играют роль в терапии инфекций кожи и мягких тканей, вызванных *Corynebacterium minutissimum*, угрей обыкновенных, рожистых воспалений, и в ситуациях, когда лечение пенициллинами невозможно.

При развитии тяжелых острых реакций гиперчувствительности, таких как анафилаксия, тяжелые побочные реакции со стороны кожи (острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП), синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), терапию кларитромицином следует немедленно прекратить и сразу же начать соответствующее лечение.

Кларитромицин нужно с осторожностью назначать одновременно с индукторами фермента цитохрома CYP3A4 (см. раздел 4.5.)

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)



Совместное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано (см. раздел 4.3).

Необходимо соблюдать осторожность при назначении кларитромицина с другими статинами. Сообщалось о развитии рабдомиолиза у пациентов при совместном применении этих лекарственных средств. Необходимо наблюдение за пациентами на предмет наличия признаков и симптомов миопатии. В случаях, когда невозможно избежать совместного применения кларитромицина и статинов, рекомендуется назначать наиболее низкую дозу статина или использовать статин, метаболизм которого не зависит от CYP3A4 (например, флувастатин).

Пероральные гипогликемические средства/Инсулин

Комбинированное применение кларитромицина и пероральных гипогликемических средств (таких как производные сульфонилмочевины) и/или инсулина может вызвать выраженную гипогликемию. Рекомендован тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови. (см. раздел 4.5)

Пероральные антикоагулянты

При совместном применении кларитромицина с варфарином существует риск возникновения серьезного кровотечения, значительного повышения показателя МНО (международное нормализованное отношение) и протромбинового времени (см. раздел 4.5). До тех пор, пока пациенты принимают одновременно кларитромицин и пероральные антикоагулянты, необходимо часто контролировать показатель МНО и протромбиновое время.

Следует соблюдать осторожность при совместном применении кларитромицина и пероральных антикоагулянтов прямого действия, таких, как дабигатран, ривароксабан и апиксабан, особенно у пациентов с высоким риском кровотечения (см. раздел 4.5).

Кветиапин

Кветиапин является субстратом для CYP3A4, который ингибируется кларитромицином. Совместное применение с кларитромицином может привести к увеличению воздействия кветиапина и возможной токсичности, связанной с кветиапином. Зарегистрированы сообщения о сонливости, ортостатической гипотензии, измененном состоянии сознания, нейролептическом злокачественном синдроме и удлинении QT во время сопутствующего применения (см. инструкцию по медицинскому применению кветиапина).

Имеются сообщения о развитии симптомов миастенического синдрома и обострении симптомов миастении gravis у пациентов, получавших терапию кларитромицином.

Применение любой антимикробной терапии, в т.ч. кларитромицином, для лечения инфекции *H. pylori* может привести к развитию микробной резистентности.

Длительное применение антибиотиков может вызвать избыточный рост нечувствительных бактерий и грибов. При возникновении суперинфекции следует начать соответствующую терапию.

Следует обратить внимание на возможность перекрестной резистентности между кларитромицином и другими макролидами, а также линкомицином и клиндамицином.

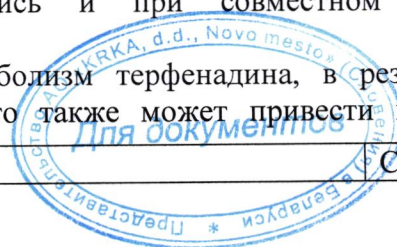
4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Применение следующих препаратов строго противопоказано из-за возможного развития тяжелых последствий взаимодействия:

Цизаприд, пимозид, астемизол, терфенадин и домперидон

Повышение уровня цизаприда в сыворотке крови наблюдалось при совместном применении с кларитромицином, что может привести к удлинению интервала QT и появлению аритмий, в том числе желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и желудочковой тахикардии типа «пируэт». Подобные эффекты отмечались и при совместном применении кларитромицина и пимозида (см. раздел 4.3).

Было отмечено, что макролиды изменяют метаболизм терфенадина, в результате чего повышается его уровень в сыворотке крови, что также может привести к удлинению



интервала QT и появлению аритмий, в том числе желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и желудочковой тахикардии типа «пируэт» (см. раздел 4.3). В одном исследовании на 14 здоровых добровольцах, одновременное применение кларитромицина и терфенадина показало увеличение уровня кислотного метаболита терфенадина в сыворотке крови в 2-3 раза и удлинение интервала QT, которое не являлось клинически значимым. Подобные эффекты отмечались и при совместном применении астемизола и других макролидов.

Мидазолам для перорального применения

При приеме мидазолама для перорального применения совместно с таблетками кларитромицина (500 мг два раза в день) AUC мидазолама увеличивался в 7 раз. Одновременное применение мидазолама для перорального применения и кларитромицина противопоказано (см. раздел 4.3).

Эрготамин/дигидроэрготамин

Одновременное применение кларитромицина и эрготамина или дигидроэрготамина ассоциировалось с признаками острого эрготизма, что характеризовалось вазоспазмом и ишемией конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему. Совместное применение кларитромицина и данных лекарственных средств **противопоказано** (см. раздел 4.3).

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Совместное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано (см. раздел 4.3), поскольку эти статины широко метаболизируются CYP3A4, и одновременное лечение кларитромицином увеличивает их концентрацию в плазме, что увеличивает риск миопатии, включая рабдомиолиз. Сообщалось о развитии рабдомиолиза у пациентов при совместном применении этих лекарственных средств. Если применения кларитромицина невозможно избежать, терапию ловастатином или симвастатином необходимо прекратить в ходе лечения.

Необходимо соблюдать осторожность при назначении кларитромицина с другими статинами. В случаях, когда невозможно избежать совместного применения кларитромицина и статинов, рекомендуется назначать наиболее низкую дозу статина или рассмотреть возможность использования статина, который не зависит от метаболизма CYP3A4 (например, флувастатина) (см. раздел 4.3). Пациенты должны контролироваться на наличие признаков и симптомов миопатии.

Колхицин

Колхицин является субстратом как изофермента CYP3A, так и белка-переносчика Р-гликопротеина (Pgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды являются ингибиторами CYP3A и Pgp. При одновременном применении кларитромицина и колхицина угнетение Pgp и/или CYP3A кларитромицином может привести к увеличению экспозиции колхицина. Одновременное применение кларитромицина и колхицина противопоказано.

Тикагрелор

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

Кветиапин

Значительное увеличение концентрации кветиапина с риском передозировки.

Ломитапид

Совместное применение кларитромицина с ломитапидом противопоказано из-за возможного существенного увеличения уровня трансаминаз (см. раздел 4.3).

Влияние других лекарственных средств на кларитромицин

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 уровня 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

Концентрация кларитромицина уменьшается за счет совместного применения с этравирин. Однако концентрация активного метаболита 14-ОН-кларитромицина увеличивается. Поскольку 14-ОН-кларитромицин обладает пониженной активностью в отношении комплекса *Mycobacterium avium* (МАК), общая активность в отношении этого патогена может быть изменена. Таким образом, следует рассматривать альтернативы для лечения МАК.

Флуконазол

Сопутствующее назначение флуконазола в дозе 200 мг в сутки и кларитромицина 500 мг два раза в сутки у 21 здорового добровольца приводило к увеличению равновесной минимальной концентрации (C_{min}) и площади под кривой (AUC) соответственно на 33% и 18%. Равновесные концентрации активного метаболита 14-ОН-кларитромицина значительно не изменялись при совместном применении с флуконазолом. Изменение дозы кларитромицина не требуется.

Ритонавир

Исследование фармакокинетики показало, что сопутствующее назначение ритонавира 200 мг каждые восемь часов и кларитромицина 500 мг каждые 12 часов привело к выраженному ингибированию метаболизма кларитромицина. Стах кларитромицина увеличилась на 31%, C_{min} увеличилась на 182%, и AUC увеличилась на 77% с одновременным назначением ритонавира. Было отмечено практически полное ингибирование образования 14-ОН-кларитромицина. Из-за большого терапевтического окна для кларитромицина, снижение дозы не требуется у пациентов с нормальной функцией почек. Однако для пациентов с почечной недостаточностью следует учитывать следующие корректировки дозы: для пациентов с клиренсом креатинина 30-60 мл/мин дозу кларитромицина следует уменьшить на 50%; для пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин, доза кларитромицина должна быть уменьшена на 75%. Дозы кларитромицина более 1 г/сутки не следует вводить совместно с ритонавиром.

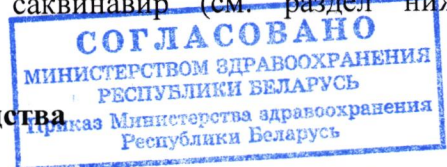
Подобные корректировки дозы следует учитывать у пациентов со сниженной функцией почек, когда ритонавир используют в качестве фармакокинетического усилителя с другими ингибиторами ВИЧ-протеазы, включая атазанавир и саквинавир (см. раздел ниже «Двунаправленные лекарственные взаимодействия»).

Влияние кларитромицина на другие лекарственные средства

CYP3A-основанные взаимодействия

Совместное введение кларитромицина, который, как известно, ингибирует CYP3A, и лекарственного средства, в основном метаболизируемого CYP3A, может вызвать повышение концентраций лекарственных средств, которое может увеличивать или продлевать как терапевтические, так и побочные эффекты сопутствующего препарата.

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. раздел 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). 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): алпразолам, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, ибрутиниб, метилпреднизолон, мидазолам (внутривенно), омепразол, пероральные антикоагулянты (например, варфарин, ривароксабан, апиксабан), атипичные антипсихотические препараты (например, кветиапин), хинидин, рифабутин, силденафил, сиролimus, 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

Пероральный антикоагулянт прямого действия дабигатран является субстратом для белка-переносчика Pgp. Ривароксабан и апиксабан метаболизируются CYP3A4 и также являются субстратами для Pgp. Следует соблюдать осторожность при совместном применении кларитромицина с этими лекарственными препаратами, особенно у пациентов с высоким риском 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 контролировать концентрации этих препаратов в плазме крови.

В постмаркетинговом периоде сообщалось о гипогликемии при сопутствующем назначении кларитромицина и дизопирамида. Таким образом, следует контролировать уровень глюкозы в крови во время совместного применения кларитромицина и дизопирамида. Совместное применение кларитромицина с дизопирамидом, хинидином, дофетилидом, амиодароном, соталолом, прокаинамидом не рекомендуется.

Пероральные гипогликемические средства / инсулин

При приеме определенных гипогликемических препаратов, таких как натеглинид и репаглинид, может быть задержано ингибирование фермента CYP3A кларитромицином, что может вызвать гипогликемию. Рекомендуется тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови.

Омепразол

Кларитромицин (500 мг каждые 8 часов) вводили в сочетании с омепразолом (40 мг ежедневно) здоровым взрослым пациентам. Равновесные плазменные концентрации омепразола были увеличены (C_{max} , AUC₀₋₂₄ и $t_{1/2}$ увеличились на 30%, 89% и 34%, соответственно), при сопутствующем назначении кларитромицина. Среднее 24-часовое значение pH желудочного сока составляло 5,2, когда омепразол вводили отдельно, и 5,7, при совместном введении с кларитромицином.

Силденафил, тадалафил и варденафил



Каждый из этих ингибиторов фосфодиэстеразы метаболизируется, по крайней мере, частично, CYP3A, и CYP3A может ингибироваться при одновременном введении с кларитромицином. Совместное назначение кларитромицина с силденафилом, тадалафилом или варденафилом, вероятно, приведет к увеличению концентрации ингибиторов фосфодиэстеразы. При совместном назначении этих препаратов с кларитромицином следует рассматривать снижение дозы силденафила, тадалафила и варденафила.

Теofilлин, карбамазепин

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

Толтеродин

Первичный путь метаболизма для толтеродина - через изоформу 2D6 цитохрома P450 (CYP2D6). Тем не менее, в подгруппе популяции, лишенной CYP2D6, идентифицированный путь метаболизма осуществляется через CYP3A. В этой популяции ингибирование CYP3A приводит к значительно более высоким концентрациям толтеродина в сыворотке. Снижение дозы толтеродина для медленного метаболизатора CYP2D6 может быть необходимо в присутствии ингибиторов CYP3A, таких как кларитромицин.

Триазолбензодиазепины (например, алпразолам, мидазолам, триазолам)

Когда мидазолам применяли совместно с таблетками кларитромицина (500 мг два раза в день), AUC мидазолама повышалась в 2,7 раза после внутривенного введения мидазолама. Если внутривенное введение мидазолама проводят совместно с кларитромицином, за пациентом необходимо тщательное наблюдение для корректировки дозы. Применение мидазолама оромукозального, который может миновать предсистемную элиминацию лекарственного средства, вероятно, приведет к взаимодействию, аналогично тому, которое наблюдается после введения мидазолама внутривенно, а не пероральным путем. Такие же меры предосторожности должны применяться к другим бензодиазепинам, которые метаболизируются CYP3A, включая триазолам и алпразолам. Для бензодиазепинов, элиминация которых не зависит от CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), клинически важное взаимодействие с кларитромицином маловероятно.

Имеются постмаркетинговые сообщения о лекарственном взаимодействии и развитии побочных явлений со стороны ЦНС (такие как сонливость и спутанность сознания) при совместном применении кларитромицина и триазолама. Следует наблюдать за пациентом, учитывая возможность увеличения фармакологических эффектов со стороны ЦНС.

Маравирок

Кларитромицин может привести к увеличению воздействия маравирока путем ингибирования CYP3A (см. инструкцию по медицинскому применению маравирока для рекомендаций по дозированию при совместном применении с сильными ингибиторами CYP3A, такими как кларитромицин).

Другие лекарственные взаимодействия

Аминогликозиды

Следует с осторожностью относиться к совместному назначению кларитромицина с другими ототоксическими лекарственными средствами, особенно с аминогликозидами (см. раздел 4.4).

Дигоксин

Считается, что дигоксин является субстратом Р-гликопротеина (Pgp). Кларитромицин, как известно, ингибирует Pgp. Когда кларитромицин и дигоксин вводят вместе, ингибирование Pgp кларитромицином может привести к повышенному эффекту от дигоксина. При пострегистрационном наблюдении сообщалось о повышении концентрации дигоксина в сыворотке крови пациентов, получающих кларитромицин совместно с дигоксином. 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.

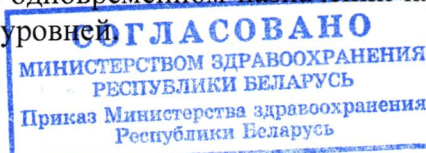
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Зидовудин

Одновременное применение таблеток кларитромицина и зидовудина у ВИЧ-инфицированных пациентов может вызвать снижение равновесных концентраций зидовудина в сыворотке крови. Поскольку кларитромицин, по-видимому, препятствует абсорбции одновременно вводимого перорального зидовудина, этого взаимодействия можно в значительной степени избежать, разделяя прием дозы кларитромицина и зидовудина, чтобы обеспечить 4-часовой интервал между каждым лекарственным средством. Такое взаимодействие, по-видимому, не наблюдается у педиатрических ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих суспензию кларитромицина с зидовудином или дидезоксиинозином. 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). Рекомендуется определение уровней этих лекарственных средств в сыворотке крови при одновременном назначении их с кларитромицином. Сообщалось о повышении сывороточных уровней

**Двунаправленные лекарственные взаимодействия**Атазанавир

Кларитромицин и атазанавир являются субстратами и ингибиторами СYP3A, и имеются данные о двунаправленном взаимодействии лекарственных средств. Совместное назначение кларитромицина (500 мг два раза в день) и атазанавира (400 мг один раз в день) приводило к двукратному увеличению концентрации кларитромицина и 70% снижению концентрации 14-ОН-кларитромицина с 28%-ным увеличением AUC атазанавира. Из-за большого терапевтического окна для кларитромицина, снижение дозы не требуется у пациентов с нормальной функцией почек. Для пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30-60 мл/мин), дозу кларитромицина следует снизить на 50%. Для пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин дозу кларитромицина следует уменьшить на 75%, используя подходящую лекарственную форму кларитромицина. Дозы кларитромицина более 1000 мг в сутки не следует использовать совместно с ингибиторами протеазы.

Блокаторы кальциевых каналов

Следует с осторожностью относиться к сопутствующему назначению кларитромицина и блокаторов кальциевых каналов, метаболизируемых СYP3A4 (например, верапамилом, амлодипином, дилтиаземом) из-за риска возникновения гипотензии. Плазменная концентрация кларитромицина, а также блокаторов кальциевых каналов может увеличиваться по причине данного взаимодействия. Гипотония, брадиаритмия и лактацидоз наблюдались у пациентов, принимавших одновременно кларитромицин и верапамил.

Итраконазол

Кларитромицин и итраконазол являются субстратами и ингибиторами СYP3A, что приводит к двунаправленному взаимодействию лекарственных средств. Кларитромицин может повышать уровни итраконазола в плазме, в то время как итраконазол может повышать уровень кларитромицина в плазме. Пациентам, принимающим итраконазол и кларитромицин одновременно, следует внимательно следить за признаками или симптомами повышенного или длительного фармакологического эффекта.

Саквинавир

Кларитромицин и саквинавир являются субстратами и ингибиторами СYP3A, и имеются данные о двунаправленном взаимодействии лекарственных средств. Одновременное назначение кларитромицина (500 мг два раза в день) и саквинавира (мягкие желатиновые капсулы по 1200 мг три раза в день) 12 здоровым добровольцам приводило к равновесным величинам AUC и C_{max} саквинавира, которые были на 177% и 187% выше, чем при применении только саквинавира. Значения AUC и C_{max} кларитромицина были приблизительно на 40% выше, чем при приеме только кларитромицина. Коррекция дозы не требуется, когда два препарата вводят совместно в течение ограниченного времени. Исследования

лекарственного взаимодействия с использованием мягкой желатиновой капсулы не могут быть репрезентативными для эффектов, наблюдаемых с использованием твердой желатиновой капсулы саквинавира. Исследования лекарственного взаимодействия с саквинавиром сами по себе не могут быть репрезентативными для эффектов, наблюдаемых при терапии саквинавиром/ритонавиром. Когда саквинавир вводится совместно с ритонавиром, следует учитывать потенциальное воздействие ритонавира на кларитромицин.

Боцепревир

Как кларитромицин, так и боцепревир являются субстратами и ингибиторами CYP3A, что потенциально приводит к двустороннему взаимодействию лекарственных средств при совместном применении. Коррекция дозы не требуется для пациентов с нормальной функцией почек (см. инструкцию по медицинскому применению боцепревира).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность применения кларитромицина в период беременности и кормления грудью у человека не установлена. На основании результатов исследований на животных и опыта применения у людей, возможность неблагоприятного влияния на эмбриональное развитие не может быть исключена. В некоторых обсервационных исследованиях, оценивавших воздействие кларитромицина в течение первого и второго триместра, сообщалось о повышенном риске выкидыша по сравнению с отсутствием использования антибиотиков или применения 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. Таким образом, не следует применять препарат в период беременности без тщательной оценки соотношения польза/риск.

Лактация

Безопасность кларитромицина при применении при грудном вскармливании не установлена. Кларитромицин выделяется с грудным молоком в небольших количествах. Было подсчитано, что младенец, находящийся на исключительно грудном вскармливании, получит около 1,7% дозы кларитромицина с поправкой на массу тела матери. Поэтому не следует кормить грудью во время лечения.

Фертильность

Исследования фертильности, проведенные 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

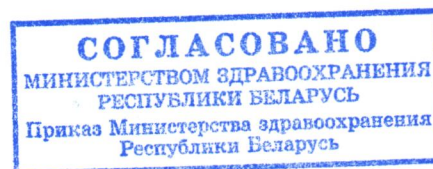
Данные о влиянии кларитромицина на способность управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами отсутствуют. Однако перед управлением транспортными средствами и другими механизмами необходимо принять во внимание возможность возникновения побочных реакций со стороны нервной системы, таких как головокружение, нарушение сознания и дезориентация.

4.8 Нежелательные реакции

а) Суммарный профиль безопасности

Самыми частыми и общими побочными реакциями при лечении кларитромицином взрослых и детей являются боль в животе, диарея, тошнота, рвота и искажение вкуса. Эти побочные 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 побочных реакций между группами пациентов, у которых наблюдались или отсутствовали микобактериальные инфекции.



б) Суммарная таблица побочных реакций

Ниже представлены побочные реакции, возникшие во время клинических исследований и при пострегистрационном применении кларитромицина в форме таблеток немедленного и пролонгированного высвобождения, гранул для приготовления суспензии для приема внутрь. Побочные 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 $< 1/10$),
- нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$),
- редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$),
- очень редко ($< 1/10000$),
- частота неизвестна (частоту определить невозможно на основании имеющихся данных).

В пределах каждой группы побочные эффекты препарата представлены в порядке уменьшения значимости.

Системы органов	Часто	Не часто	Частота неизвестна
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 метаболизма и питания		Анорексия, снижение аппетита	Гипогликемия ⁵
Психические нарушения	Бессонница	Тревожность, нервозность ²	Психотические нарушения, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, кошмарные сновидения, мания
Нарушения со стороны нервной системы	Дизгевзия, головная боль	Головокружение, сонливость ⁵ , тремор	Судороги, агевзия, паросмия, аносмия, парестезия
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Головокружение, ухудшение слуха, звон в ушах	Потеря слуха
Нарушения со стороны сердца		Удлинение интервала QT ⁶ , ощущение сердцебиения	Желудочковая тахикардия типа «пируэт» ⁷ , желудочковая тахикардия и

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Для документов

			фибрилляция желудочков ⁷
Нарушения со стороны сосудов			Кровоизлияние ⁸
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Носовое кровотечение ¹	
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея ⁸ , тошнота, диспепсия, рвота, боль в животе	Гастроэзофагиальная 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 печени и желчевыводящих путей	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 подкожных тканей	Сыпь, гипергидроз	Зуд, крапивница, макуло-папулезная 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 мышечной, скелетной и соединительной ткани		Мышечные спазмы ² , миалгия ¹	Рабдомиолиз ^{1,10} , миопатия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Почечная недостаточность, интерстициальный нефрит
Общие нарушения и реакции в месте введения		Недомогание ³ , лихорадка ² , астения, боль в груди ³ , озноб ³ , утомление ³	

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



Лабораторные и инструментальные данные		Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови ³ , повышение уровня лактатдегидрогеназы ³	Повышение международного нормализованного соотношения ⁷ , увеличение протромбинового времени ⁷ , изменение цвета мочи
--	--	--	---

Нежелательные побочные реакции зарегистрированы при применении:

¹таблеток пролонгированного действия;

²гранул для приготовления суспензии для приема внутрь;

³таблеток немедленного высвобождения.

^{4,6,8,9} См. раздел а)

^{5,7,10} См. раздел с)



с) Выборочное описание побочных реакций

В некоторых сообщениях о рабдомиолизе кларитромицин вводили одновременно со статинами, фибратами, колхицином или аллопурином (см. разделы 4.3 и 4.4).

Имеются постмаркетинговые сообщения о лекарственном взаимодействии и развитии побочных явлений со стороны ЦНС (такие как сонливость и спутанность сознания) при совместном применении кларитромицина и триазолама. Следует наблюдать за пациентом, учитывая возможность увеличения фармакологических эффектов со стороны ЦНС (см. раздел 4.5).

Были редкие сообщения о наличии кларитромицина таблеток пролонгированного действия в стуле, многие из которых имели место у пациентов с анатомическими (включая илеостомию или колостомию) или функциональными желудочно-кишечными расстройствами с сокращенным временем желудочно-кишечного транзита. В нескольких сообщениях, остатки таблеток обнаруживались при диарее. Рекомендуется заменить препарат на другой антибиотик или другую лекарственную форму кларитромицина для пациентов, которые находят остатки таблеток в кале, которые соответственно не улучшают их состояние.

Специфическая популяция: побочные реакции у пациентов с ослабленным иммунитетом (см. раздел е)).

д) Применение у детей

Были проведены клинические исследования с применением суспензии кларитромицина у детей от 6 месяцев до 12 лет. Таким образом, детям младше 12 лет необходимо назначать кларитромицин в форме суспензии. Недостаточно данных для рекомендации использования кларитромицина порошка для приготовления раствора для инъекций у пациентов моложе 18 лет.

Частота, тип и тяжесть побочных реакций у детей предположительно такая же, как и у взрослых.

е) Другие популяции

Пациенты с ослабленным иммунитетом

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

У взрослых пациентов наиболее частыми побочными 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 побочных 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.

3245 - 2018

У больных с ослабленным иммунитетом оценка лабораторных показателей проводилась путем анализа этих значений за пределами ненормального уровня (то есть крайнего верхнего или нижнего предела) для указанного теста. На основании этих критериев около 2% до 3% пациентов, получавших 1000 мг или 2000 мг кларитромицина в день, имели достоверно повышенные уровни АСТ и АЛТ и аномально низкий уровень лейкоцитов и тромбоцитов. Более низкий процент пациентов в этих двух группах приема также имел повышенный уровень азота в моче. Несколько более высокие ненормальные значения были отмечены для пациентов, которые получали 4000 мг ежедневно по всем параметрам, 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 национальную систему 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.

Побочные 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.



5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные средства для системного применения. Макролиды. Код АТХ [J01FA09].

Механизм действия

Кларитромицин – полусинтетический производный эритромицина, макролид. 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. В отношении *Haemophilus influenza* 14-гидроксикларитромицин 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, уреаплазмы, 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</i> spp.
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>	
	<i>Bordetella pertussis</i>	
	<i>Pasteurella multocida</i>	Грамотрицательные бактерии
		<i>Bacteroides</i> spp.
		<i>Bacteroides fragilis</i>
		<i>Prevotella melaninogenica</i>
Другие микроорганизмы		
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium avium</i> complex	
<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>Mycobacterium leprae</i>		

Минимальная ингибирующая концентрация (МИК)

Следующие МИК установлены Европейским комитетом по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST):

Минимальная ингибирующая концентрация (МИК, мг/л)		
Микроорганизм	Чувствительный ($\leq$)	Резистентный ($>$)
<i>Staphylococcus</i> spp.	1 мг/л	2 мг/л
<i>Streptococcus</i> A, B, C и G	0,25 мг/л	0,5 мг/л
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25 мг/л	0,5 мг/л
<i>Viridans group streptococcus</i>	НД	НД
<i>Haemophilus</i> spp.	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 (ECOFF), которые различают изоляты дикого типа от изолятов со сниженной чувствительностью.

“НД” означает, что недостаточно доказательств того, что рассматриваемый вид является мишенью для эффективной терапии препаратом.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Кларитромицин устойчив к действию желудочной кислоты. Биодоступность составляет приблизительно 55% дозы, принятой перорально. Пища может замедлить абсорбцию, но она существенно не влияет на биодоступность кларитромицина. Около 20% кларитромицина быстро метаболизируется в 14-гидроксикларитромицин, который обладает биологическим эффектом подобным кларитромицину. У здоровых добровольцев его концентрация в сыворотке крови пропорциональна размеру пероральных доз. Максимальная концентрация в

сыворотке достигается менее чем за 3 часа. После однократной пероральной дозы кларитромицина 250 мг средние концентрации составляют 0,62 - 0,84 мкг/мл. После однократной дозы 500 мг кларитромицина они составляют 1,77 - 1,89 мкг/мл. Соответствующие концентрации 14-гидроксиметаболита составляют 0,4 - 0,7 мкг/мл при приеме 250 мг кларитромицина и 0,67 - 0,8 мкг/мл – при приеме 500 мг. Значения AUC составляют 4 мкг/мл х ч при приеме 250 мг и 11 мкг/мл х ч при приеме 500 мг кларитромицина.

Равновесные концентрации достигаются после пятой дозы 250 мг кларитромицина два раза в день. Максимальная концентрация кларитромицина составляет 1 мкг/мл, а 14-гидроксикларитромицина - 0,6 мкг/мл.

У детей, получающих кларитромицин в форме пероральной суспензии, т.е. 7,5 мг/кг массы тела каждые 12 часов, максимальные равновесные концентрации составляют 3 мкг/мл - 7 мкг/мл и соответствующие концентрации 14-гидрокси метаболита 1 мкг/мл - 2 мкг/мл.

Распределение

Макролиды имеют низкую степень ионизации и растворимы в жирах, что обеспечивает хорошее проникновение в жидкости и ткани организма. Обычно концентрации кларитромицина в тканях примерно в 10 раз больше сывороточных. Высокие концентрации обнаруживаются в легких (8,8 мг/кг), миндалинах (1,6 мг/кг), слизистой носовой полости, коже, слюне, альвеолярных клетках, мокроте и в среднем ухе. Объем распределения кларитромицина у здоровых добровольцев после однократной дозы 250 мг или 500 мг составляет 226 - 266 л или 2,5 л/кг. Объем распределения 14-гидроксикларитромицина составляет 304 - 309 л. Связывание кларитромицина с белками плазмы слабое и обратимое.

Биотрансформация и элиминация

Кларитромицин метаболизируется в печени. Из обнаруженных 7-ми метаболитов наиболее важным является 14-гидроксикларитромицин. Кларитромицин выводится с мочой в виде метаболита или в неизменном виде, в меньшей степени с калом (4%). Около 20% дозы 250 мг и 30% дозы 500 мг выводится без изменений с мочой. От 10 до 15% дозы выводится с мочой в виде 14 гидроксикларитромицина.

Период полувыведения кларитромицина в дозе 250 мг / 12 часов составляет от 3 до 4 часов, а в дозе 500 мг / 12 часов - от 5 до 7 часов

Влияние возраста и заболеваний на фармакокинетику кларитромицина

Дети: Согласно исследованиям, фармакокинетика кларитромицина у детей в дозе 7,5 мг/кг массы тела дважды в день аналогична фармакокинетику у взрослых.

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

Влияние заболеваний на фармакокинетику: после приема 200 мг кларитромицина внутрь у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью по сравнению со здоровыми добровольцами наблюдались увеличение максимальной концентрации и AUC и уменьшение элиминации кларитромицина. У больных с тяжелой почечной недостаточностью выведение кларитромицина снижается с 26,5% до 3,3% по сравнению со здоровыми пациентами. Данные результаты показывают, что необходимо уменьшать дозу или продлить интервал дозирования у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Стационарные концентрации кларитромицина у пациентов с печеночной недостаточностью не отличаются от концентраций у здоровых пациентов, в то время как концентрация 14-гидроксиметаболита ниже.

5.3 Данные доклинической безопасности

При изучении непосредственных эффектов на мышах и крысах средняя летальная доза была выше, чем самая высокая допустимая доза для введения (5 г/кг). В исследованиях с повторной дозой токсичность была зависима от дозы, продолжительности лечения и видов. Собаки были более чувствительны, чем приматы или крысы. Основные клинические признаки токсического эффекта включали рвоту, слабость, снижение потребления пищи и увеличение веса, слюноотделение, обезвоживание и гиперактивность. У всех видов печень была основным

04.05.2021

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр 17 из 19

органом-мишенью при введении токсических доз. Гепатотоксичность обнаруживалась ранним повышением результатов функциональных тестов печени. Прекращение приема препарата обычно приводило к возвращению к нормальным результатам или приближению к ним. К другим тканям, которые менее часто поражаются, относятся желудок, тимус и другие лимфоидные ткани и почки. При приблизительных терапевтических дозах конъюнктивальная инъекция и слезотечение наблюдались только у собак. При массивной дозе 400 мг/кг/день у некоторых собак и обезьян развивались помутнения роговицы и/или отеки.

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.

В двух исследованиях установлена вариабельность (3-30%) частоты незаращения твердого неба и выкидышей у обезьян, но только при дозах, которые были явно токсичны для матерей.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества: крахмал маисовый, целлюлоза микрокристаллическая 101, целлюлоза микрокристаллическая 102, кремния диоксид коллоидный безводный, крахмал прежелатинизированный, калия полакрилин, тальк, магния стеарат.

Состав оболочки: гипромеллоза, тальк, краситель оксид железа желтый (Е 172), титана диоксид (Е 171), пропиленгликоль.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

5 лет



6.4 Особые меры предосторожности при хранении

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

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

7 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 250 мг или 500 мг, в блистере (ПВХ/ПВДХ/А1 фольга). 2 блистера с листком-вкладышем в картонной коробке.

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.

