

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

Клацид, 125 мг/5 мл, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь

**2 КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: кларитромицин.

Каждые 5 мл суспензии содержат 125 мг кларитромицина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сахароза, масло касторовое (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

**3 ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь.

Легкосыпучие гранулы от белого до почти белого цвета с фруктовым ароматом. При встряхивании с водой образуется непрозрачная суспензия от белого до почти белого цвета с фруктовым ароматом.

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

Препарат Клацид показан к применению при инфекционно-воспалительных заболеваниях у детей, вызванных чувствительными к кларитромицину микроорганизмами:

- инфекции нижних дыхательных путей (такие как бронхит, пневмония);
- инфекции верхних дыхательных путей (такие как фарингит, синусит);
- инфекции кожи и мягких тканей (такие как фолликулит, воспаление подкожной клетчатки, рожа);
- диссеминированные или локализованные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* (*M. avium*) и *Mycobacterium intracellulare* (*M. intracellulare*); локализованные инфекции, вызванные *Mycobacterium chelonae* (*M. chelonae*), *Mycobacterium fortuitum* (*M. fortuitum*) и *Mycobacterium kansasii* (*M. kansasii*);
- острый средний отит.

**4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозированияДоза при немикобактериальных инфекциях

Рекомендуемая суточная доза кларитромицина при немикобактериальных инфекциях у детей составляет 7,5 мг/кг 2 раза в день (максимальная – 500 мг 2 раза в день). Обычная длительность лечения – 5–10 дней в зависимости от возбудителя и тяжести состояния.

В таблице приведены рекомендации по дозированию у детей с учетом массы тела:

Масса тела*, кг	Разовая доза при приеме 2 раза в день, мг	
	(7,5 мг/кг 2 раза в день)	
8–11	2,5	
12–19	5	
20–29	7,5	
30–40	10	
* У детей с массой тела < 8 кг дозу подбирают по массе (примерно 7,5 мг/кг 2 раза в день)		

#### *Доза при микобактериальных инфекциях*

У детей с диссеминированными или локализованными микобактериальными инфекциями (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*) рекомендуемая суточная доза кларитромицина составляет 7,5–15 мг/кг 2 раза в день и не должна превышать максимальную дозу, составляющую 500 мг 2 раза в сутки.

Лечение кларитромицином следует продолжать до тех пор, пока сохраняется клинический эффект. Кларитромицин следует назначать в комбинации с другими антимикробными препаратами, активными в отношении данных возбудителей.

В таблице приведены рекомендации по дозированию у детей с микобактериальными инфекциями с учетом массы тела:

Масса тела*, кг	Разовая доза при приеме 2 раза в день, мг	
	7,5 мг/кг 2 раза в день	15 мг/кг 2 раза в день
8–11	2,5	5
12–19	5	10
20–29	7,5	15
30–40	10	20
* У детей с массой тела < 8 кг дозу подбирают по массе (7,5–15 мг/кг 2 раза в день)		

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

У детей с клиренсом креатинина (КК) менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> дозу кларитромицина следует снизить вдвое (например, 125 мг в день или по 125 мг 2 раза в день при более тяжелых инфекциях). В таких случаях курс лечения не должен превышать 14 дней, хотя обычная длительность лечения составляет 5–10 дней.

##### Способ применения

Для приема внутрь. Готовую суспензию можно принимать независимо от приема пищи, в том числе с молоком.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6. Перед каждым приемом суспензию следует хорошо взболтать.

#### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к кларитромицину, макролидам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

- Одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин (см. раздел 4.5.).
- Одновременный прием кларитромицина с ломитапидом (см. раздел 4.5.).
- Одновременный прием кларитромицина с алкалоидами спорыньи, например, эрготамином, дигидроэрготамином (см. раздел 4.5.).
- Одновременный прием кларитромицина с мидазолом для перорального применения (см. раздел 4.5.).
- Одновременный прием кларитромицина с ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А (ГМГ-КоА)-редуктазы (статины), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом цитохрома P450 (CYP) 3A4 (ловастатин или симвастатин), в связи с повышением риска миопатии, включая рабдомиолиз (см. раздел 4.5.).
- Одновременный прием кларитромицина с колхицином (см. раздел 4.5.).
- Одновременный прием кларитромицина с тикагрелором или ранолазином.
- Удлинение интервала QT в анамнезе (врожденное или приобретенное зарегистрированное удлинение интервала QT) или желудочковая аритмия, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. разделы 4.4. и 4.5.).
- Кларитромицин не следует применять у пациентов с электролитными нарушениями (гипокалиемией или гипомагниемией) в связи с риском удлинения интервала QT (см. раздел 4.4.).
- Тяжелая печеночная недостаточность, протекающая одновременно с почечной недостаточностью.
- Холестатическая желтуха/гепатит в анамнезе, развившиеся при применении кларитромицина (см. раздел 4.4.).
- Порфирия.

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

Препарат следует применять с осторожностью при:

- Почечной недостаточности средней и тяжелой степени;
- Печеночной недостаточности средней и тяжелой степени;
- Одновременном приеме кларитромицина с бензодиазепинами, такими как алпразолам, триазолам, мидазолам для внутривенного применения или для нанесения на слизистую оболочку рта (см. раздел 4.5.);
- Одновременном приеме с препаратами, которые метаболизируются изоферментом CYP3A, например, карбамазепином, цилостазолом, циклоспорином, дизопирамидом, метилпреднизолоном, омепразолом, непрямыми антикоагулянтами (например,

варфарином), хинидином, рифабутином, силденафилом, такролимусом, винбластинном (см. раздел 4.5.);

- Одновременном приеме с препаратами, индуцирующими изофермент CYP3A4, например, рифампицином, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, зверобоем продырявленным (см. раздел 4.5.);
- Одновременном приеме кларитромицина со статинами, не зависящими от метаболизма изофермента CYP3A (например, флувастатином) (см. раздел 4.5.);
- Одновременном приеме с блокаторами «медленных» кальциевых каналов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (например, верапамилом, амлодипином, дилтиаземом);
- Одновременном приеме кларитромицина с пероральными антикоагулянтами прямого действия, такими как дабигатран, ривароксабан, апиксабан, особенно у пациентов с высоким риском развития кровотечений;
- Наличии у пациентов ишемической болезни сердца (ИБС), тяжелой сердечной недостаточности, нарушений проводимости или клинически значимой брадикардии, а также пациентам, одновременно принимающим антиаритмические препараты IA класса (хинидин, прокаинамид) и III класса (дофетилид, амиодарон, соталол);
- Беременности;
- Сахарном диабете (препарат содержит сахарозу).

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

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

При применении кларитромицина сообщалось о случаях печеночной дисфункции (повышение активности печеночных ферментов в крови, гепатоцеллюлярный и/или холестатический гепатит с желтухой или без). Печеночная дисфункция может быть тяжелой, но обычно является обратимой. Имеются случаи печеночной недостаточности с летальным исходом, главным образом связанные с наличием серьезных сопутствующих заболеваний и/или одновременным применением других лекарственных средств. При появлении признаков и симптомов гепатита, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд, болезненность живота при пальпации, необходимо немедленно прекратить терапию кларитромицином.

При наличии хронических заболеваний печени необходимо проводить регулярный контроль ферментов сыворотки крови.

При лечении практически всеми антибактериальными средствами, в том числе кларитромицином, описаны случаи псевдомембранозного колита, тяжесть которого может варьироваться от легкой до угрожающей жизни. При лечении практически всеми

антибактериальными препаратами, в том числе кларитромицином, описаны случаи *Clostridioides difficile*-ассоциированной диареи, тяжесть которой может варьироваться от легкой диареи до угрожающего жизни колита. Антибактериальные препараты могут изменить нормальную микрофлору кишечника, что может привести к росту *C. difficile*. Псевдомембранозный колит, вызванный *Clostridioides difficile*, необходимо подозревать у всех пациентов, у которых после применения антибактериальных средств развилась диарея. После проведения курса антибиотикотерапии необходимо тщательное медицинское наблюдение за пациентом. Описывались случаи развития псевдомембранозного колита спустя 2 месяца после приема антибиотиков.

При лечении макролидами, включая кларитромицин, наблюдалось удлинение сердечной реполяризации и интервала QT, вызывая риск развития сердечной аритмии и желудочковой тахикардии типа «пируэт» (см. раздел 4.8.). Так как следующие ситуации могут приводить к увеличению риска развития желудочковых аритмий (в том числе желудочковой тахикардии типа «пируэт»), то

- кларитромицин не должен применяться у следующих категорий пациентов:
  - у пациентов с гипокалиемией (см. раздел 4.3.);
  - у пациентов с гипомагниемией (см. раздел 4.3.);
  - одновременное назначение кларитромицина с астемизолом, цизапридом, пимозидом и терфенадином противопоказано (см. раздел 4.3.);
  - у пациентов с врожденным или приобретенным зарегистрированным удлинением интервала QT или наличием желудочковой аритмии в анамнезе (см. раздел 4.3.).
- кларитромицин должен применяться с осторожностью у следующих категорий пациентов:
  - у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), тяжелой сердечной недостаточностью, нарушениями проводимости или клинически значимой брадикардией;
  - у пациентов, одновременно принимающих другие лекарственные препараты, связанные с удлинением интервала QT (см. раздел 4.5.).

Перед назначением кларитромицина всем пациентам, принимающим гидроксихлорохин или хлорохин, тщательно взвесьте соотношение пользы и риска из-за потенциально повышенного риска сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности (см. раздел 4.5.).

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

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

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

Инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней тяжести чаще всего вызваны *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*. При этом оба возбудителя могут быть устойчивы к макролидам. Поэтому важно проводить тест на чувствительность. Макролиды можно применять при инфекциях, вызванных *Corynebacterium minutissimum*, заболеваниях угри вульгарные и рожа, а также в тех ситуациях, когда нельзя применять пенициллин.

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

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

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

#### Вспомогательные вещества

Препарат Клацид содержит сахарозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтазы не следует принимать этот препарат.

При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом необходимо учитывать, что препарат Клацид<sup>®</sup>, 125 мг/5 мл, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь, содержит сахарозу (в 1 мл суспензии содержится 0,055 ХЕ или 0,55 г сахарозы).

Препарат Клацид содержит касторовое масло, которое может вызывать расстройство желудка и диарею (понос).

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

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

### *Цизаприд, пимозид, терфенадин и астемизол*

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

### *Алкалоиды спорыньи*

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

### *Мидазолам для перорального применения*

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

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

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

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

### *Ломитапид*

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

### Влияние других лекарственных препаратов на кларитромицин

Данные наблюдений показали, что совместное применение азитромицина с гидроксихлорохином у пациентов с ревматоидным артритом связано с повышенным

риском сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности. Из-за возможного аналогичного риска при применении других макролидов в сочетании с гидроксихлорохином или хлорохином следует тщательно взвесить соотношение пользы и риска, прежде чем назначать кларитромицин любым пациентам, принимающим гидроксихлорохин или хлорохин.

Препараты, являющиеся индукторами изофермента CYP3A (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтической концентрации кларитромицина, что приводит к снижению его эффективности. Кроме того, необходимо наблюдать за концентрацией индуктора изофермента CYP3A в плазме крови, которая может повыситься из-за ингибирования изофермента CYP3A кларитромицином. При совместном применении рифабутин и кларитромицин наблюдалось повышение плазменной концентрации рифабутин и снижение сывороточной концентрации кларитромицина с повышенным риском развития увеита.

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

#### *Эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин*

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

#### *Этравирин*

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

#### *Флуконазол*

Совместный прием флуконазола в дозе 200 мг ежедневно и кларитромицина в дозе 500 мг два раза в день у 21 здорового добровольца привел к увеличению среднего значения минимальной равновесной концентрации кларитромицина ( $C_{min}$ ) и AUC на 33 % и 18 % соответственно. При этом совместный прием значительно не влиял на среднюю равновесную концентрацию активного метаболита 14-ОН-кларитромицина. Коррекция дозы кларитромицина в случае сопутствующего приема флуконазола не требуется.



## *Ритонавир*

Фармакокинетическое исследование показало, что совместный прием ритонавира в дозе 200 мг каждые восемь часов и кларитромицина в дозе 500 мг каждые 12 часов привел к заметному подавлению метаболизма кларитромицина. При совместном приеме ритонавира максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) кларитромицина увеличилась на 31 %,  $C_{min}$  увеличилась на 182 % и AUC увеличилась на 77 %. Было отмечено практически полное подавление образования 14-ОН-кларитромицина. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина уменьшение его дозы у пациентов с нормальной почечной функцией не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью целесообразно рассмотреть следующие варианты коррекции дозы: при КК 30–60 мл/мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50 %; при КК менее 30 мл/мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 75 %. Ритонавир не следует совместно принимать с кларитромицином в дозах, превышающих 1 г в день.

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

### Действие кларитромицина на другие лекарственные препараты

#### *Антиаритмические препараты (хинидин и дизопирамид)*

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

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

#### *Пероральные гипогликемические средства/инсулин*

При совместном применении кларитромицина и пероральных гипогликемических средств (например, производных сульфонилмочевины) и/или инсулина может наблюдаться выраженная гипогликемия. Одновременное применение кларитромицина с некоторыми гипогликемическими препаратами (например, натеглинид, пиоглитазон, репаглинид и росиглитазон) может привести к ингибированию изофермента СУР3А кларитромицином, в результате чего может развиваться гипогликемия. Рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы.

#### *Взаимодействия, обусловленные изоферментом СУР3А*

Совместный прием кларитромицина, который, как известно, ингибирует изофермент СУР3А, и препаратов, первично метаболизирующихся изоферментом СУР3А, может ассоциироваться с взаимным повышением их концентраций, что может усилить или

продлить как терапевтические, так и побочные эффекты. Кларитромицин следует с осторожностью применять пациентам, получающим препараты, являющиеся субстратами изофермента CYP3A, особенно если эти препараты имеют узкий терапевтический диапазон (например, карбамазепин), и/или интенсивно метаболизируются этим ферментом. В случае необходимости должна проводиться коррекция дозы препарата, принимаемого вместе с кларитромицином. Также, по возможности, должен проводиться мониторинг сывороточных концентраций препаратов, первично метаболизирующихся изоферментом CYP3A.

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

#### *Непрямые антикоагулянты*

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

#### *Пероральные антикоагулянты прямого действия*

Пероральный антикоагулянт прямого действия дабигатран является субстратом для эффлюксного белка-переносчика Р-гликопротеина (P-gp). Ривароксабан и апиксабан метаболизируются с участием изофермента CYP3A4 и также являются субстратами для P-gp. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кларитромицина с данными препаратами, особенно у пациентов с высоким риском кровотечения (см. раздел 4.4.).

#### *Омепразол*

Кларитромицин (по 500 мг каждые 8 часов) исследовался у здоровых взрослых добровольцев в комбинации с омепразолом (по 40 мг ежедневно). При совместном применении кларитромицина и омепразола равновесные плазменные концентрации омепразола были увеличены ( $C_{max}$ , площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» от начального момента времени до 24 ч  $[AUC_{(0-24)}]$ , и период полувыведения  $[T_{1/2}]$  увеличились на 30 %, 89 %, и 34 % соответственно). Среднее значение рН желудка в течение 24 часов составило 5,2 при приеме омепразола в отдельности и 5,7 при приеме омепразола совместно с кларитромицином.

#### *Силденафил, тадалафил и варденафил*

Каждый из этих ингибиторов фосфодиэстеразы метаболизируется, по крайней мере, частично с участием изофермента CYP3A. В то же время изофермент CYP3A может ингибироваться в присутствии кларитромицина. Совместное применение кларитромицина с силденафилом, тадалафилом или варденафилом может привести к увеличению ингибирующего воздействия на фосфодиэстеразу. При применении этих препаратов совместно с кларитромицином следует рассмотреть возможность уменьшения дозы силденафила, тадалафила и варденафила.

#### *Теofilлин, карбамазепин*

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

#### *Толтеродин*

Первичный метаболизм толтеролина осуществляется через CYP2D6. Однако в части популяции, лишенной изофермента CYP2D6, метаболизм происходит через изофермент CYP3A. В этой группе населения подавление изофермента CYP3A приводит к значительно более высоким концентрациям толтеролина в сыворотке крови. В популяции с низким уровнем метаболизма через изофермент CYP2D6 может потребоваться снижение дозы толтеролина в присутствии ингибиторов изофермента CYP3A, таких как кларитромицин.

#### *Бензодиазепины (например, алпразолам, мидазолам, триазолам)*

При совместном применении мидазолама и кларитромицина в форме таблеток (500 мг два раза в день) отмечалось увеличение AUC мидазолама в 2,7 раза после внутривенного введения мидазолама. Если вместе с кларитромицином применяется внутривенная форма мидазолама, следует тщательно контролировать состояние пациента для возможной коррекции дозы. Введение лекарственного препарата через слизистую оболочку полости рта, которое дает возможность обойти пресистемную элиминацию лекарственного препарата, скорее всего, приведет к взаимодействию аналогичному тому, которое наблюдается при внутривенном введении мидазолама, а не при пероральном приеме.

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

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

#### Взаимодействия с другими препаратами

##### *Колхицин*

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

и/или изофермента СYP3A может привести к усилению действия колхицина. Зарегистрированы пострегистрационные сообщения о случаях отравления колхицином при его одновременном приеме с кларитромицином, чаще у пожилых пациентов. Некоторые из описанных случаев происходили с пациентами, страдающими почечной недостаточностью. Как сообщалось, некоторые случаи заканчивались летальным исходом. Одновременное применение кларитромицина и колхицина противопоказано (см. раздел 4.3.).

#### *Дигоксин*

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

#### *Зидовудин*

Одновременный прием таблеток кларитромицина и зидовудина перорально взрослыми ВИЧ-инфицированными пациентами может привести к снижению равновесной концентрации зидовудина. Поскольку кларитромицин влияет на всасывание зидовудина при пероральном приеме, взаимодействия можно в значительной степени избежать, принимая кларитромицин и зидовудин с интервалом в 4 часа. Подобного взаимодействия не наблюдали у ВИЧ-инфицированных детей, принимавших детскую суспензию кларитромицина с зидовудином или дидезоксинозином. Поскольку кларитромицин может препятствовать всасыванию зидовудина при их одновременном приеме внутрь у взрослых пациентов, подобное взаимодействие вряд ли возможно при использовании кларитромицина внутривенно.

#### *Фенитоин и вальпроевая кислота*

Имеются данные о взаимодействиях ингибиторов изофермента СYP3A (включая кларитромицин) с препаратами, которые не метаболизируются с помощью изофермента СYP3A (фенитоин и вальпроевой кислотой). Для данных препаратов, при совместном применении с кларитромицином, рекомендуется определение их сывороточных концентраций, так как имеются сообщения об их повышении.

#### Двунаправленное взаимодействие лекарственных препаратов

##### *Атазанавир*

Кларитромицин и атазанавир являются как субстратами, так и ингибиторами изофермента СYP3A. Существует свидетельство двунаправленного взаимодействия этих препаратов. Совместное применение кларитромицина (500 мг два раза в день) и атазанавира (400 мг один раз в день) может привести к двукратному увеличению воздействия кларитромицина и уменьшению воздействия 14-ОН-кларитромицина на 70 %, с увеличением AUC атазанавира на 28 %. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина

уменьшение его дозы у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК 30–60 мл/мин) доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50 %. У пациентов с КК менее 30 мл/мин дозу кларитромицина следует снизить на 75 %, используя для этого соответствующую лекарственную форму кларитромицина. Кларитромицин в дозах, превышающих 1000 мг в сутки, нельзя применять совместно с ингибиторами протеаз.

#### *Блокаторы «медленных» кальциевых каналов*

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

#### *Итраконазол*

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

#### *Саквинавир*

Кларитромицин и саквинавир являются субстратами и ингибиторами изофермента CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. Одновременное применение кларитромицина (500 мг два раза в день) и саквинавира (в мягких желатиновых капсулах, 1200 мг три раза в день) у 12 здоровых добровольцев вызывало увеличение AUC и C<sub>max</sub> саквинавира на 177 % и 187 % соответственно в сравнении с приемом саквинавира в отдельности. Значения AUC и C<sub>max</sub> кларитромицина были приблизительно на 40 % выше, чем при монотерапии кларитромицином. При совместном применении этих двух препаратов в течение ограниченного времени в дозах/составах, указанных выше, коррекция дозы не требуется. Результаты исследования лекарственных взаимодействий с использованием саквинавира в мягких желатиновых капсулах могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при применении саквинавира в твердых желатиновых капсулах. Результаты исследования лекарственных взаимодействий при монотерапии саквинавиром могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при терапии саквинавиром/ритонавиром. При приеме саквинавира совместно с ритонавиром следует учитывать потенциальное влияние ритонавира на кларитромицин.

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

### Беременность

Безопасность применения кларитромицина при беременности не установлена.

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

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

#### Лактация

Было установлено, что ребенок, находящийся на грудном вскармливании, может получить около 1,7 % от материнской дозы кларитромицина с поправкой на массу тела матери. Безопасность применения кларитромицина для детей на грудном вскармливании не установлена. При необходимости приема в период грудного вскармливания кормление грудью необходимо прекратить.

#### Фертильность

Исследования, проведенные на крысах, показали отсутствие влияния на фертильность.

### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Данные относительно влияния кларитромицина на способность к управлению автомобилем и механизмами отсутствуют. Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, учитывая потенциальную возможность головокружения, вертиго, спутанности сознания и дезориентации, которые могут возникнуть при приеме данного препарата.

### **4.8. Нежелательные реакции**

#### Табличное резюме нежелательных реакций

Классификация частоты развития побочных эффектов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто –  $\geq 1/10$ ; часто – от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ; нечасто –  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ; редко – от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ; очень редко –  $< 1/10000$ , включая отдельные сообщения; частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Перечень нежелательных реакций с группировкой по системно-органным классам и частоте представлен в Таблице 1.

Таблица 1 Сведения о частоте нежелательных реакций, зарегистрированных в клинических исследованиях кларитромицина

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Нечасто	целлюлит <sup>1</sup> , кандидоз, гастроэнтерит <sup>2</sup> , вторичные инфекции <sup>3</sup> (в том числе вагинальные)
	Частота неизвестна	псевдомембранозный колит, рожа
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	сыпь
	Нечасто	анафилактикоидная реакция <sup>1</sup> , гиперчувствительность, дерматит буллезный <sup>1</sup> , зуд, крапивница, макулопапулезная сыпь <sup>3</sup>
	Частота неизвестна	анафилактическая реакция, ангионевротический отек, серьезные кожные нежелательные реакции (например, острый генерализованный экзантематозный пустулез), синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром)
Нарушения метаболизма и питания	Нечасто	анорексия, снижение аппетита
Психические нарушения	Часто	бессонница
	Нечасто	беспокойство, повышенная возбудимость <sup>3</sup>
	Частота неизвестна	психотические расстройства, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, нарушения сновидений («кошмарные» сновидения), парестезия, мания
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	головная боль, дисгевзия

Системно-органный класс	Частота	
	Нечасто	потеря сознания <sup>1</sup> , дискинезия <sup>1</sup> , головокружение, сонливость, тремор
	Частота неизвестна	судороги, агевзия (потеря вкусовых ощущений), паросмия, аносмия
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Нечасто	вертиго, нарушение слуха, звон в ушах
	Частота неизвестна	глухота
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	остановка сердца <sup>1</sup> , фибрилляция предсердий <sup>1</sup> , удлинение интервала QT на электрокардиограмме, экстрасистолия <sup>1</sup> , ощущение сердцебиения
	Частота неизвестна	желудочковая тахикардия, в том числе типа «пируэт», фибрилляция желудочков
Нарушения со стороны сосудов	Часто	вазодилатация <sup>1</sup>
	Частота неизвестна	кровотечение
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	астма <sup>1</sup> , носовое кровотечение <sup>2</sup> , тромбоэмболия легочной артерии <sup>1</sup>
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в области живота
	Нечасто	эзофагит <sup>1</sup> , гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь <sup>2</sup> , гастрит, прокталгия <sup>2</sup> , стоматит, глоссит, вздутие живота, запор,



Системно-органный класс	Частота	
		сухость во рту, отрыжка, метеоризм, холестаза, гепатит в т.ч. холестатический или гепатоцеллюлярный <sup>4</sup>
	Частота неизвестна	острый панкреатит, изменение цвета языка и зубов, печеночная недостаточность, холестатическая желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	интенсивное потоотделение
	Частота неизвестна	акне
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Нечасто	мышечный спазм <sup>3</sup> , костно-мышечная скованность <sup>1</sup> , миалгия <sup>2</sup>
	Частота неизвестна	рабдомиолиз <sup>2*</sup> , миопатия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Частота неизвестна	почечная недостаточность, интерстициальный нефрит
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	флебит в месте инъекции <sup>1</sup>
	Часто	боль в месте инъекции <sup>1</sup> , воспаление в месте инъекции <sup>1</sup>
	Нечасто	недомогание <sup>4</sup> , гипертермия <sup>3</sup> , астения, боль в грудной клетке <sup>4</sup> , озноб <sup>4</sup> , утомляемость
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	отклонение в печеночной пробе
	Нечасто	повышение концентрации креатинина <sup>1</sup> , повышение концентрации мочевины <sup>1</sup> , изменение отношения альбумин/глобулин <sup>1</sup> , лейкопения, нейтропения <sup>4</sup> , эозинофилия <sup>4</sup> , тромбоцитемия <sup>3</sup> , повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ) <sup>4</sup> ,

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
		щелочной фосфатазы <sup>4</sup> , лактатдегидрогеназы (ЛДГ) <sup>4</sup>
	Частота неизвестна	агранулоцитоз, тромбоцитопения, увеличение значения международного нормализованного отношения (МНО), удлинение протромбинового времени, изменение цвета мочи, повышение концентрации билирубина в крови

*Примечание:* \* – в некоторых сообщениях о рабдомиолизе кларитромицин принимался совместно с другими лекарственными средствами, с приемом которых, как известно, связано развитие рабдомиолиза (статины, фибраты, колхицин или аллопуринол); 1 – сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении препарата Клацид, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий; 2 – сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении препарата Клацид СР, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой; 3 – сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении препарата Клацид, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь; 4 – сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении препарата Клацид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

### Прочие особые популяции

#### *Пациенты с подавленным иммунитетом*

У пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) и другими иммунодефицитами, получающих кларитромицин в более высоких дозах в течение длительного времени для лечения микобактериальных инфекций, часто трудно отличить нежелательные эффекты препарата от симптомов ВИЧ-инфекции или сопутствующего заболевания.

Наиболее частыми нежелательными явлениями у пациентов, принимавших суточную дозу кларитромицина, равную 1000 мг, были: тошнота, рвота, извращение вкуса, боль в области живота, диарея, сыпь, метеоризм, головная боль, запор, нарушение слуха, повышение активности АСТ и АЛТ в крови. Также отмечались случаи нежелательных явлений с низкой частотой возникновения, такие как одышка, бессонница и сухость во рту.

У пациентов с подавленным иммунитетом проводили оценку лабораторных показателей, анализируя их значительные отклонения от нормы (резкое повышение или снижение). На основании данного критерия у 2–3 % пациентов, получавших кларитромицин в дозе 1000 мг ежедневно, было зарегистрировано значительное повышение активности АСТ и АЛТ в крови, а также снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов. У небольшого числа пациентов также было зарегистрировано повышение концентрации остаточного азота мочевины.

## Дети

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

### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

#### *Российская Федерация*

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

Эл. почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

#### *Республика Казахстан*

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Телефон: +7 7172 235-135

Эл. почта: [pdlc@dari.kz](mailto:pdlc@dari.kz)

<https://www.ndda.kz>

#### *Республика Беларусь*

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 17 242-00-29

Эл. почта: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)

[www.rceth.by](http://www.rceth.by)

#### *Республика Армения*

0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна»

Телефон: +374 10 20-05-05; +374 96 22-05-05

Эл. почта: [vigilance@pharm.am](mailto:vigilance@pharm.am)

<http://www.pharm.am>

#### *Кыргызская Республика*

720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения в Кыргызской республике

Телефон: 0800 800-26-26; +996 312 21-92-88

Эл. почта: dlomt@pharm.kg

<http://www.pharm.kg/>

#### 4.9. Передозировка

##### Симптомы

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

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

##### Лечение

При передозировке следует удалить неабсорбированный препарат из желудочно-кишечного тракта (промывание желудка, прием активированного угля и др.) и провести симптоматическую терапию. Гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывают существенного влияния на концентрацию кларитромицина в сыворотке крови, что характерно и для других препаратов группы макролидов.

### 5 ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные препараты системного действия; макролиды, линкозамиды и стрептограммины; макролиды.

Код АТХ: J01FA09.

##### Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Кларитромицин является полусинтетическим антибиотиком группы макролидов и оказывает антибактериальное действие, взаимодействуя с 50S рибосомальной субъединицей чувствительных бактерий и подавляя синтез белка бактерий, чувствительных к нему.

Кларитромицин продемонстрировал высокую активность *in vitro* в отношении как стандартных лабораторных штаммов бактерий, так и выделенных у пациентов в ходе клинической практики. Проявляет высокую активность в отношении многих аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) кларитромицина для большинства возбудителей меньше, чем МПК эритромицина в среднем на одно  $\log_2$  разведение.

Кларитромицин *in vitro* высокоактивен в отношении *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae*. Оказывает бактерицидное действие в отношении *Helicobacter pylori*; данная активность кларитромицина выше при нейтральном pH, чем при кислом. Кроме того, данные *in vitro* и *in vivo* указывают на то, что кларитромицин действует на клинически значимые виды микобактерий. *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas spp.*, так же как и другие

не ферментирующие лактозу грамотрицательные бактерии, не чувствительны к кларитромицину.

Активность кларитромицина в отношении большинства штаммов перечисленных ниже микроорганизмов доказана как *in vitro*, так и в клинической практике при заболеваниях, перечисленных в разделе 4.1.

*Аэробные грамположительные микроорганизмы:*

- *Staphylococcus aureus*,
- *Streptococcus pneumoniae*,
- *Streptococcus pyogenes*,
- *Listeria monocytogenes*.

*Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:*

- *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*),
- *Haemophilus parainfluenzae*,
- *Moraxella catarrhalis*,
- *Neisseria gonorrhoeae*,
- *Legionella pneumophila*.

*Другие микроорганизмы:*

- *Mycoplasma pneumoniae*,
- *Chlamydia pneumoniae* (TWAR).

*Микобактерии:*

- *Mycobacterium leprae*,
- *M. kansasii*,
- *M. chelonae*,
- *M. fortuitum*,
- *Mycobacterium avium complex* (MAC) – комплекс, включающий: *M. avium* и *M. intracellulare*.

Продукция бета-лактамазы не оказывает влияния на активность кларитромицина.

Большинство штаммов стафилококков, резистентных к метициллину и оксациллину, обладают устойчивостью и к кларитромицину.

*Helicobacter pylori*

Чувствительность *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) к кларитромицину изучалась на изолятах *H. pylori*, выделенных от 104 пациентов, до начала терапии препаратом. У 4 пациентов были

выделены резистентные к кларитромицину штаммы *H. pylori*, у 2-х – штаммы с умеренной резистентностью, у остальных 98 пациентов изоляты *H. pylori* были чувствительны к кларитромицину.

Кларитромицин оказывает действие *in vitro* в отношении большинства штаммов следующих микроорганизмов (однако безопасность и эффективность использования кларитромицина в клинической практике не подтверждена клиническими исследованиями, и практическое значение остается неясным):

*Аэробные грамположительные микроорганизмы:*

- *Streptococcus agalactiae*,
- *Streptococci* (группы C,F,G),
- *Viridans group streptococci*.

*Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:*

- *Bordetella pertussis*,
- *Pasteurella multocida*.

*Анаэробные грамположительные микроорганизмы:*

- *Clostridium perfringens*,
- *Peptococcus niger*,
- *Propionibacterium acnes*.

*Анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:*

- *Bacteroides melaninogenicus*.

*Спирохеты:*

- *Borrelia burgdorferi*,
- *Treponema pallidum*.

*Кампилобактерии:*

- *Campylobacter jejuni*.

Основным метаболитом кларитромицина в организме человека является микробиологически активный метаболит 14-ОН-кларитромицин. Микробиологическая активность метаболита такая же, как у исходного соединения или в 1–2 раза слабее в отношении большинства микроорганизмов. Исключение составляет *H. influenzae*, в отношении которой эффективность метаболита в два раза выше. Исходное соединение и его основной метаболит оказывают либо аддитивный, либо синергический эффект в отношении *H. influenzae* в условиях *in vitro* и *in vivo* в зависимости от штамма бактерий.

### Тест на чувствительность

Количественные методы, требующие измерения диаметра зоны подавления роста, дают наиболее точные оценки чувствительности бактерий к антимикробным препаратам. Одна из рекомендуемых методик для определения чувствительности использует диски, импрегнированные 15 мкг кларитромицина (диско-диффузионный метод Кирби-Бауэра); при интерпретации теста диаметры зон подавления роста коррелируют со значениями МПК кларитромицина. Значения МПК определяются методом разведения в бульоне или в агаре. При использовании этих методик отчет из лаборатории о том, что штамм является «чувствительным», указывает на то, что возбудитель инфекции, вероятно, ответит на лечение. Ответ «резистентный» указывает на то, что возбудитель, возможно, не ответит на лечение. Ответ «промежуточная чувствительность» предполагает, что терапевтический эффект препарата может быть неоднозначен или микроорганизм может оказаться чувствительным при использовании более высоких доз препарата (промежуточная чувствительность также называется «умеренной чувствительностью»).

## 5.2. Фармакокинетические свойства

### Абсорбция

Первые данные по фармакокинетике были получены при изучении таблеток кларитромицина. Препарат быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Абсолютная биодоступность таблеток кларитромицина по 250 мг составляет примерно 50 %. Пища несколько задерживала начало всасывания и образование активного метаболита 14-ОН-кларитромицина, однако не влияла на биодоступность препарата.

### Распределение, биотрансформация, элиминация

#### *In vitro*

В исследованиях *in vitro* связывание кларитромицина с белками плазмы крови составляло в среднем около 70 % при клинически значимых концентрациях от 0,45 до 4,5 мкг/мл.

#### *Здоровые добровольцы*

Биодоступность и фармакокинетику суспензии кларитромицина изучали у здоровых взрослых и детей. При однократном приеме у взрослых общая биодоступность суспензии была эквивалентной таковой для таблеток (в обоих случаях доза составляла 250 мг) или несколько превышала ее. Как и в случае таблеток, пища несколько задерживала всасывание суспензии кларитромицина, но не влияла на общую биодоступность препарата.  $C_{max}$ , AUC и  $T_{1/2}$  кларитромицина при приеме детской суспензии (после еды) составляли 0,95 мкг/мл, 6,5 мкг\*ч/мл и 3,7 часов соответственно, а при приеме таблетки 250 мг (натошак) – 1,10 мкг/мл, 6,3 мкг\*ч/мл и 3,3 часа соответственно.

При приеме суспензии кларитромицина в дозе 250 мг каждые 12 часов у взрослых равновесные концентрации в крови достигались к приему пятой дозы. При этом параметры фармакокинетики были следующими:  $C_{max}$  – 1,98 мкг/мл, AUC – 11,5 мкг\*ч/мл, время достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ) – 2,8 часа и  $T_{1/2}$  – 3,2 часа для кларитромицина и, соответственно, 0,67 мкг/мл, 5,33 мкг\*ч/мл, 2,9 часа и 4,9 часа для 14-ОН-кларитромицина.

У здоровых людей сывороточные концентрации достигали максимума в течение 2 часов после приема внутрь натошак. При приеме препарата в форме таблеток в дозе 250 мг каждые 12 часов равновесные значения  $C_{max}$  кларитромицина в сыворотке крови достигались в течение 2–3 дней и составляли приблизительно 1 мкг/мл. Соответствующие значения  $C_{max}$  для дозы 500 мг каждые 12 часов составляли от 2 мкг/мл до 3 мкг/мл.

$T_{1/2}$  кларитромицина составлял 3–4 часа при приеме таблеток 250 мг каждые 12 часов, но возрастал до 5–7 часов после приема 500 мг каждые 12 часов. Равновесные значения  $C_{max}$  основного метаболита, 14-ОН-кларитромицина, составляет около 0,6 мкг/мл, а  $T_{1/2}$  при приеме препарата в дозе 250 мг каждые 12 часов равен 5–6 часов. При приеме кларитромицина в дозе 500 мг каждые 12 часов равновесные значения  $C_{max}$  14-ОН-кларитромицина несколько выше (до 1 мкг/мл), а  $T_{1/2}$  составляет около 7 часов. При применении обеих доз равновесные концентрации метаболита обычно достигаются в течение 2–3 дней.

При применении кларитромицина в дозе 250 мг каждые 12 часов примерно 20 % дозы выводится почками в неизменном виде. При приеме кларитромицина в дозе 500 мг каждые 12 часов почками в неизменном виде выводится примерно 30 % дозы. Почечный клиренс кларитромицина существенно не зависит от дозы и примерно равен нормальной скорости клубочковой фильтрации. Основным метаболитом, определяемым в моче, является 14-ОН-кларитромицин, доля которого составляет 10–15 % от дозы (250 или 500 мг каждые 12 часов).

#### *Фармакокинетика у пациентов*

Кларитромицин и его метаболит 14-ОН-кларитромицин быстро проникают в ткани и жидкости организма. Тканевые концентрации обычно в несколько раз выше сывороточных. В таблице приведены примеры тканевых и сывороточных концентраций:

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

У детей, нуждавшихся в пероральном лечении антибиотиками, кларитромицин демонстрировал высокую биодоступность, при этом профиль его фармакокинетики был сходным с таковым у взрослых, принимавших ту же лекарственную форму. Препарат быстро и хорошо всасывается у детей. Пища несколько задерживает всасывание кларитромицина, однако не оказывает существенного влияния на его биодоступность или фармакокинетические свойства. Равновесные параметры фармакокинетики кларитромицина, достигнутые через 5 дней (девятая доза), были следующими:  $C_{max}$  – 4,60 мкг/мл,  $AUC$  – 15,7 мкг\*ч/мл и  $T_{max}$  – 2,8 ч; соответствующие значения для метаболита 14-ОН-кларитромицина равнялись 1,64 мкг/мл, 6,69 мкг\*ч/мл и 2,7 ч соответственно. Расчетные  $T_{1/2}$  кларитромицина и его метаболита равняются 2,2 и 4,3 часа соответственно.

У пациентов со средним отитом через 2,5 часа после приема пятой дозы (7,5 мг/кг два раза в сутки) средние концентрации кларитромицина и его метаболита в жидкости среднего уха составили 2,53 и 1,27 мкг/г. Концентрации препарата и его метаболита в два раза превосходили сывороточные концентрации.



## Фармакокинетика у особых групп пациентов

### *Пациенты с нарушением функции печени*

Равновесные концентрации кларитромицина у пациентов с нарушением функции печени не отличаются от таковых у здоровых людей, в то время как концентрации 14-ОН-кларитромицина были ниже. Снижение образования 14-ОН-кларитромицина у пациентов с нарушением функции печени по крайней мере частично нивелировалось увеличением почечного клиренса кларитромицина по сравнению с таковым у здоровых людей.

### *Пациенты с нарушением функции почек*

Фармакокинетика кларитромицина изменялась также у пациентов с нарушением функции почек, получавших препарат в повторных дозах по 500 мг. У таких пациентов концентрации в плазме крови,  $T_{1/2}$ ,  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  и AUC кларитромицина и его метаболита были выше, чем у здоровых людей. Отклонения этих параметров коррелировали со степенью почечной недостаточности: при более выраженном нарушении функции почек различия были более значительными (см. раздел 4.2.).

### *Пациенты пожилого возраста*

У пациентов пожилого возраста концентрация кларитромицина и его метаболита 14-ОН-кларитромицина в крови была выше, а выведение медленнее, чем у группы молодых людей (при приеме кларитромицина в повторных дозах по 500 мг). Однако после коррекции результатов с учетом почечного КК не было отличий в обеих группах. Таким образом, основное влияние на фармакокинетические параметры кларитромицина оказывает функция почек, а не возраст.

### *Пациенты с микобактериальными инфекциями*

Равновесные концентрации кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получавших кларитромицин в обычных дозах (таблетки для взрослых, суспензия для детей), были сходными с таковыми у здоровых людей. Однако при приеме кларитромицина в более высоких дозах, которые могут потребоваться для лечения микобактериальных инфекций, концентрации антибиотика могут значительно превышать обычные.

У детей с ВИЧ-инфекцией, принимавших кларитромицин в дозе 15–30 мг/кг/сут в два приема, равновесные значения  $C_{max}$  обычно составляли от 8 до 20 мкг/мл. Однако у детей с ВИЧ-инфекцией, получавших суспензию кларитромицина в дозе 30 мг/кг/сут в два приема,  $C_{max}$  достигала 23 мкг/мл. При приеме препарата в более высоких дозах отмечалось удлинение  $T_{1/2}$  по сравнению с таковым у здоровых людей, получавших кларитромицин в обычных дозах. Повышение концентрации в плазме крови и удлинение  $T_{1/2}$  при применении кларитромицина в более высоких дозах связано с нелинейной фармакокинетикой препарата.

## 6 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое гранул:

Карбомер (карбопол 974 Р)

Повидон К-90

Оболочка гранулы:

Гипромеллозы фталат (НР-55)

Касторовое масло

Другие вспомогательные вещества:

Кремния диоксид

Мальтодекстрин

Сахароза

Титана диоксид

Камедь ксантановая

Ароматизатор фруктовый

Калия сорбат

Лимонная кислота безводная

### 6.2. Несовместимость

Не применимо.

### 6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Приготовленная суспензия

Готовую суспензию можно хранить в течение 14 суток при температуре от 15 до 30 °С.

### 6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Условия хранения после приготовления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

### 6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 42,3 г препарата в пластиковом флаконе (натуральный полиэтилен высокой плотности), закрываемом полипропиленовым колпачком. На флаконе нанесена метка в виде линии. 1 флакон 60 мл в комплекте с полистироловой дозировочной ложкой или полипропиленовым дозирующим шприцем в картонной пачке вместе с листком-вкладышем.

По 70,48 г препарата в пластиковом флаконе (натуральный полиэтилен высокой плотности), закрываемом полипропиленовым колпачком. На флаконе нанесена метка в

виде линии. 1 флакон 100 мл в комплекте с полистироловой дозирующей ложкой или полипропиленовым дозирующим шприцем в картонной пачке вместе с листком-вкладышем.

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

Подготовка к использованию

Во флакон постепенно добавляют воду до метки, указанной на флаконе (60 мл или 100 мл), и встряхивают для получения суспензии, содержащей 125 мг кларитромицина в 5 мл.

Утилизация

Нет особых требований к утилизации.

**7 ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Германия

Эбботт Лэбораториз ГмбХ,

30173, г. Ганновер, Фройндаллее 9А

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза**

Претензии потребителей направлять по адресу:

*Российская Федерация*

ООО «Эбботт Лэбораториз»

125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, дом 16А, стр. 1

Телефон: +7 (495) 258-42-80

Факс: +7 (495) 258-42-81

Эл. почта: [abbott-russia@abbott.com](mailto:abbott-russia@abbott.com)

*Республика Казахстан и Кыргызская Республика*

ТОО «Абботт Казахстан»

050060, г. Алматы, ул. Еділ Ерғожин, дом 1, офис 90.

Телефон: +7 727 2447544

Факс: +7 727 2447644

Эл. почта: [pv.kazakhstan@abbott.com](mailto:pv.kazakhstan@abbott.com)

*Республика Беларусь и Республика Армения*

Представительство ООО «Abbott Laboratories GmbH» (Швейцарская конфедерация)

в Республике Беларусь

220073, г. Минск, 1-ый Загородный пер., д. 20, офис 1503.

Телефон: +375 172591295, +375 172022361

Факс: +375 172567920

Также сообщить в Абботт о нежелательной реакции при применении препарата или о жалобе на качество можно по телефону +380 44 498 6080 (круглосуточно).

Эл. почта: [pv.cis@abbott.com](mailto:pv.cis@abbott.com)

**8 НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

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

Дата первой регистрации:

**10 ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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