

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата КЛАРИТРОМИЦИН СР

Регистрационный номер: ЛП-006348

Торговое наименование: Кларитромицин СР

Международное непатентованное или группировочное наименование: кларитромицин

Лекарственная форма: таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Соста:

1 таблетка содержит:

Действующее вещество: кларитромицин – 500,00 мг

Вспомогательные вещества: гипрометеллоза 100 СГБ – 266,48 мг, лактозы моногидрат (сахар молочный) – 174,42 мг, гипрометеллоза 6 СГБ – 13,57 мг, магния стеарат – 9,69 мг, кремния диоксида коллоидный – 4,84 мг

Состав оболочки: авариур; Преферед НSP ВРР314016 желтый – 20,00 мг, в.т.ч. гипрометеллоза – 5,00 мг, коллоиднон – 4,50 мг, триглицерид среднецепочки – 0,60 мг, титана диоксид – 4,80 мг, макрогол-3350 – 1,90 мг, полидиоксида – 3,00 мг, краситель железа оксид желтый – 0,20 мг.

Описание: Капсулообразные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого с коричневатым оттенком цвета, с риской. На поперечном разрезе таблетки видны: ядро почти белого цвета и пленочная оболочка.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-макролид.
Код АТХ: J01FA09

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Кларитромицин является полусинтетическим антибиотиком группы макролидов и оказывает антибактериальное действие, взаимодействуя с 50S рибосомальной субъединицей и подавая синтез белка бактерий, чувствительных к нему. Кларитромицин проявляет высокую активность *in vitro* в отношении как стандартных лабораторных штаммов бактерий, так и выделенных у больных 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 одну ЮЕ, разведение.

Кларитромицин *in vitro* высоко активен в отношении *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*. Оказывает бактерицидное действие в отношении *Haemophilus rubif*, данная активность кларитромицина выше при нейтральном рН, 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.*, также как и другие, не ферментирующие штаммы грамотрицательных бактерий, не чувствительных к кларитромицину. Активность кларитромицина в отношении большинства штаммов переносчиков ниже микроорганизмов доказана как *in vitro*, так и в клинической практике при заболеваниях, перечисленных в разделе «Показания к применению».

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

Staphylococcus aureus

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Listeria monocytogenes

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae

Legionella pneumophila

Другие микроорганизмы

Mycoplasma pneumoniae

Chlamydia pneumoniae (TWAR)

Микобактерии

Mycobacterium fargei

Mycobacterium kansasii

Mycobacterium chelonae

Mycobacterium fortitulum

Mycobacterium avium complex (MAC) – комплекс, включающий: *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*.

Продукция бета-лактамаз не оказывает влияния на активность кларитромицина.

Большинство штаммов стафилококков, резистентных к метициллину и оксалицилину, обладают устойчивостью к кларитромицину. ***Haemobacter pylori***

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

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

Аэробные грамположительные микроорганизмы

Streptococcus agalactiae

Streptococci (группы C, F, G)

Viridans group streptococci

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Bordetella pertussis

Pasteurella multocida

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Citratium perfingens

Peritococcus niger

Propionibacterium acnes

Анаэробные грамотрицательные микроорганизмы

Mycobacterium mageritense

Спирохеты

Borrelia burgdorferi

Treponema pallidum

Кандидозы

Campylobacter jejuni

Основным метаболитом кларитромицина в организме человека является микробиологически активный метаболит 14-гидроксикларитромицин (14-ОН-кларитромицин).

Микробиологическая активность метаболита такая же, как у исходного вещества, или в 1-2 раза слабее в отношении большинства микроорганизмов. Исключение составляет *H.influenzae*, в отношении которой эффективность метаболита в два раза выше. Исходное вещество 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 бактерии.

Токсичность

Клинические 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 разведений 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 неадекватным или микроорганизм может оказать чувствительным при использовании более высоких доз препарата. (Промежуточная чувствительность также называется умеренной чувствительностью).

Фармакокинетика

Всасывание
Фармакокинетика кларитромицина в лекарственной форме таблеток с пролонгированным высвобождением была изучена у взрослых по сравнению с кларитромицином в лекарственной форме таблеток с обычным высвобождением в дозах 250 и 500 мг. Всасывание препарата в обоих случаях было одинаковым при назначении в эквивалентных дозах. Кларитромицин метаболизируется в системе цитохрома P450 С₃А (С₃А) печени.

Абсолютная биодоступность составляет около 50%. При приеме повторных доз препарата кумуляции практически не обнаружено, и характер метаболизма в организме человека не изменился.

Распределение, метаболиты и выведение

In vitro
Кларитромицин связывается с белками плазмы крови на 70% в концентрации от 0,45 до 4,5 мкг/мл. При концентрации 45 мкг/мл связывание снижается до 41%, вероятно, в результате насыщения мест связывания. Это наблюдается только при концентрациях, многократно превышающих терапевтическую.

Здоровые

При применении кларитромицина в лекарственной форме таблетки с пролонгированным высвобождением в дозе 500 мг 1 раз в сутки во время приема пищи, максимальная концентрация (C_{max}) кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина в плазме крови составила 1,3 мкг/мл и 0,48 мкг/мл. Периоды полувыведения (T_{1/2}) кларитромицина и его основного метаболита составили 5,3 часа и 7,7 часа соответственно. После приема разовой дозы 1000 мг (2x500 мг) C_{max} кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина достигли 2,4 мкг/мл и 0,87 мкг/мл соответственно, T_{1/2} составил 5,8 часа для кларитромицина, тогда как аналогичный показатель для 14-ОН-кларитромицина составил 8,9 ч. Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) при приеме как 500 мг, так и 1000 мг составило приблизительно 6 ч. C_{max} 14-ОН-кларитромицина не увеличивалась пропорционально дозе кларитромицина, в то время как период полувыведения как кларитромицина, так и его гидроксилированного метаболита имел тенденцию к увеличению с повышением дозы. Такая нелинейная фармакокинетика кларитромицина в сочетании с наличием 14-ОН-кларитромицина и 4-гидроксилированных и 4-деметиллированных продуктов при высоких дозах указывает на нелинейный метаболит кларитромицина, который становится более выраженным при высоких дозах.

Почками выводится приблизительно 40% поступившего в организм кларитромицина. Кичешником выводится около 30%.

Пациенты

Кларитромицин и 14-ОН-кларитромицин быстро проникают в ткани и жидкости организма. Имеются ограниченные данные, свидетельствующие о том, что концентрация кларитромицина в cerebrospinalной жидкости при пероральном приеме незначительна (т.е. только 1-2% от плазменной концентрации при нормальной проницаемости гематоэнцефалического барьера). Концентрация в тканях обычно в несколько раз выше, чем в плазме крови.

Наружная функция почек

У пациентов со средней и тяжелой степенью нарушения функции печени, но с сохраненной функцией почек коррекция дозы кларитромицина не требуется. Равновесная концентрация в плазме крови и системный клиренс кларитромицина не отличаются у пациентов данной группы и здоровых пациентов. Равновесная концентрация 14-ОН-кларитромицина у лиц с нарушениями функции печени ниже, чем у здоровых.

Наружная функция почек

При нарушении функции почек увеличиваются максимальная (C_{max}) и минимальная концентрация (C_{min}) кларитромицина в плазме крови, т.е., площадь под фармакокинетической кривой «концентрация - время» АUC кларитромицина и его метаболита 14-ОН-кларитромицина. Константа элиминации и выведение почками уменьшаются. Степень ингибции этих параметров зависит от степени нарушения функции почек.

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. Однако, после коррекции с учетом почечного клиренса концентрация, не было отличий в обеих группах. Таким образом, основное влияние на фармакокинетические параметры кларитромицина оказывает функция почек, а не возраст.

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к кларитромицину микроорганизмами:

- инфекция 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, рока).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к кларитромицину, макролидам и другим компонентам препарата.
- Одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами: астеремил, цизаприд, пимозид, терфенадин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременный прием кларитромицина с препаратами, содержащими спорыньи, например, эрготиамин, диэтилэрготиамин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременный прием кларитромицина с мидазоламом для перорального применения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременный прием кларитромицина с ингибиторами ПМГ-АО-редуктазы (статины), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом СУР3А4 (ловастатин, симvastатин), а также с повышающими риск миопатии, включая рабкоксицил (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременный прием кларитромицина в сочетании со (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременный прием кларитромицина с тизанидином или ролитанидом.
- Удлинение интервала QT в анамнезе (врожденное или приобретенное) зарегистрированное удлинение интервала QT или желудочковая аритмия, включая желудочковую тахикардию или желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Способы указания»).
- Гипокалиемия (риск удлинения интервала QT).
- Тяжелая печеночная недостаточность, проявляющаяся одновременно с печеночной недостаточностью.
- Холестатическая желтуха/пелитат в анамнезе, развивавшейся при применении кларитромицина (см. раздел «Способы указания»).
- Почечная недостаточность.
- Период грудного вскармливания.
- Возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

- Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести.
- Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести.
- Одновременный прием с бензодиазепинами, такими как алпразолам, триазолам, мидазолам для внутривенного применения или для нанесения на слизистую оболочку рта (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременный прием с другими препаратами, метаболизируемыми изоферментом СУР3А, например, карбамазепин, цислостаз, цислостазол, дизопирамид, дилоридимид, метилпреднизолон, омега-3, ненарые антикоагулянты (например, варфарин), хинолиды, рифабутин, сидендафил, тарколутил, винбластин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременный прием с препаратами, индуцирующими изофермент СУР3А4, например, рифабутин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой (природный индуктор СУР3А4, например, карбамазепин, фенитоин, карбамазепин).
- Одновременный прием кларитромицина со статинами, не зависящими от метаболита изофермента СУР3А (например, флувастатин) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременный прием с блокаторами «медленных» кальциевых каналов, которые метаболизируются изоферментом СУР3А4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем).
- Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), тяжелой сердечной недостаточностью, гипотонемией, нарушениями проводимости или клинически значимой брадикардией, а также пациенты, одновременно принимающие антиаритмические препараты IA класса (хинидин, прокаинамид) и III класса (дофетилил, амиодарон, соталол).
- Беременность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Безопасность применения кларитромицина во время беременности и в период грудного вскармливания не установлена. Применение кларитромицина при беременности (особенно в I триместре) возможно только в случаях, когда отсутствует альтернативная терапия, а потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Кларитромицин выводится с грудным молоком. При необходимости приема в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь. Таблетки не разламывать и не разжевывать, их необходимо проглатывать целиком.

Взрослым и детям старше 12 лет - по 1 таблетке (500 мг) 1 раз в день во время еды. При тяжелых инфекциях дозу увеличивают до 2 таблеток (1000 мг) 1 раз в день во время еды. Общая продолжительность лечения составляет от 5 до 14 дней. Исключение составляют вынужденная пневмония и синусит, которые требуют лечения от 6 до 14 дней.

Наружная функция почек

Для пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) обычная рекомендуемая доза составляет 250 мг 1 раз в день (в этом случае возможно применение кларитромицина в лекарственной форме – таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг). При более тяжелой инфекции рекомендуемая доза составляет 1 таблетка 500 мг с пролонгированным высвобождением кларитромицина.

У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина от 30 до 60 мл/мин) коррекция дозы не требуется.

Применение у детей младше 12 лет

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

Побочное действие

Классификация побочных реакций по частоте развития (количество зарегистрированных случаев/численность пациентов): очень часто (>1/10), часто (>1/10, <1/10), нечасто (<1/100, <1/100), частота неизвестна (побочные эффекты из опыта постмаркетингового применения); частота не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Аллергические реакции

Частота: силь

Нечасто: анафилактическая реакция¹, гиперчувствительность, дерматит буллезный¹, зуд, крапивница, макуло-папулезная сыпь.

Частота: нечасто: 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).

Со стороны нервной системы

Частота: головная боль, бессонница.

Нечасто: потеря сознания¹, дискенизия¹, головокружение, сонливость, тремор, беспокойство, повышенная возбудимость¹.

Частота: неизвестна: судороги, психотические расстройства, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, нарушения сна/бдений («шокарные» сновидения), парестезия, мания.

Со стороны кожных

Частота: интенсивное потоотделение.

Частота: неизвестна: анем.

Со стороны мочевыделительной системы

Частота: неизвестна: почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

Со стороны обмена веществ и питания

Нечасто: анорексия, снижение аппетита.

Со стороны опорно-двигательного аппарата

Нечасто: мышечная сыпь¹, костно-мышечная скованность¹, миалгия¹.

Частота: неизвестна: рабдомиолиз¹, миопатия.

Со стороны пищеварительной системы

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

Нечасто: эзофагит¹, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), гастрит, проктит¹, стоматит, glossit, вздутие живота¹, запор, сухость слизистой оболочки полости рта, отрыжка, метеоризм, холестаз¹, гепатит в т.ч. холестатический или гепатоцеллюлярный¹.

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

Со стороны дыхательной системы

Частота: астма¹, носовое кровотечение¹, тромбоэмболия легочной артерии¹.

Со стороны органов чувств

Частота: дисвизия.

Нечасто: вертиго, нарушение слуха, звон в ушах.

Частота: неизвестна: глутула, авлия, потеря вкусовых ощущений¹, паросмия, anosmia.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Частота: вазодилатация¹.

Нечасто: остановка сердца¹, фибрилляция предсердий¹, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, экстрасистоль¹, ощущение сердцебиения.

Частота: неизвестна: желудочковая тахикардия, в том числе типа «пируэт¹», фибрилляция желудочков, кровотечение.

Лабораторные показатели

Частота: отклонение в печеночной проба¹.

Нечасто: повышение концентрации креатинина¹, повышение концентрации мочевины¹, изменение отношения альбумин/глобулины¹, увеличение нейтрофилов¹, эозинофилия¹, тромбоцитоз¹, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аспартатминотрансферазы (АСТ), аланинотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы¹, лактатдегидрогеназы (ЛДГ)¹.

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

Общие расстройства

Очень часто: фибрит в месте инъекции¹.

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

Нечасто: недомогание¹, гипертермия¹, астения, боль в грудной клетке¹, озноб¹, утомляемость¹.

Частота: неизвестна: лихорадка.

Частота: неизвестна: целлюлит¹, кандидоз, гастроэнтерит¹, вторичные инфекции¹ (в том числе вагинальные).

Частота: неизвестна: псевдомембранозный колит, рока.

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

Лактация с повышенным риском.

У пациентов со СПИДом и другим иммунодефицитам, получающих кларитромицин в больших 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, принимающих суточную дозу кларитромицина, равную 1000 мг, были: тошнота, рвота, изжога/вздутие живота, 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 высокой частотой возникновения, такие как оздышка, бессонница и сухость слизистой оболочки полости рта.

У пациентов с подавленным иммунитетом проводили оценку лабораторных показателей, анализируя их значительные отклонения от нормы (режко повышение или снижение). На основании данного критерия у 2-3% пациентов, получающих 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 окисленного азота мочевины.

¹В некоторых сообщениях о рабдомиолиз кларитромицин принимался совместно с другими лекарственными средствами, с приемом которых, как известно, связано развитие рабдомиолиза (статины, фибраты, колхицин или аллопуринол).

²Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении кларитромицина, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

³Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении клар