

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фромилид уно, 500 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кларитромицин.

Каждая таблетка содержит 500 мг кларитромицина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. разделы 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричнево-желтого цвета, с маркировкой U на одной стороне.

Вид на изломе: шероховатая масса белого или почти белого цвета с пленочной оболочкой коричнево-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к кларитромицину микроорганизмами:

- инфекции нижних дыхательных путей (такие как бронхит, пневмония);
- инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (тонзиллит, фарингит, синусит, острый средний отит);
- инфекции кожи и мягких тканей (такие как фолликулит, воспаление подкожной клетчатки, рожа).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

По 1 таблетке (500 мг) один раз в сутки во время еды.

При тяжелых инфекциях дозу увеличивают до 2 таблеток (1000 мг) один раз в сутки во время еды.

Обычная продолжительность лечения от 5 до 14 дней.

Исключение составляют внебольничная пневмония и синусит, которые требуют лечения от 6 до 14 дней.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) обычная рекомендуемая доза составляет 250 мг один раз в сутки, в этом случае возможно применение препарата Фромилид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг. При более тяжелых инфекциях рекомендуемая доза составляет 1 таблетка 500 мг с пролонгированным высвобождением кларитромицина.

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

Дети

Препарат Фромилид уно показан детям в возрасте от 12 лет (за исключением показаний: тонзиллит и острый средний отит).

Рекомендуемая доза 1 таблетка (500 мг) один раз в сутки во время еды. При тяжелых инфекциях дозу увеличивают до 2 таблеток (1000 мг) один раз в сутки во время еды. Обычная продолжительность лечения от 5 до 14 дней.

Исключение составляют внебольничная пневмония и синусит, которые требуют лечения от 6 до 14 дней.

Препарат Фромилид уно не следует применять у детей в возрасте от 0 до 12 лет (по показаниям – тонзиллит и острый средний отит – препарат не следует применять у детей в возрасте от 0 до 18 лет), так как безопасность и эффективность применения кларитромицина в виде таблеток не изучалась в указанных возрастных группах детей (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Внутрь. Таблетку следует проглатывать целиком, не разламывать и не разжевывать. Препарат следует принимать во время приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к кларитромицину, макролидам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин (см. раздел 4.5.).
- Одновременный прием кларитромицина с ломитапидом (см. раздел 4.5.).

- Одновременный прием кларитромицина с алкалоидами спорыньи, например, эрготамин, дигидроэрготамин (см. раздел 4.5.).
- Одновременный прием кларитромицина с мидазолом для перорального применения (см. раздел 4.5.).
- Одновременный прием кларитромицина с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4 (ловастатин или симвастатин), в связи с повышением риска миопатии, включая рабдомиолиз (см. раздел 4.5.).
- Одновременный прием кларитромицина с колхицином (см. раздел 4.5.).
- Одновременный прием кларитромицина с тикагрелором или ранолазином.
- Удлинение интервала QT в анамнезе (врожденное или приобретенное зарегистрированное удлинение интервала QT) или желудочковая аритмия, включая желудочковую тахикардию или желудочковая тахикардия типа «пируэт» (см. разделы 4.4. и 4.5.).
- Кларитромицин не следует применять у пациентов с электролитными нарушениями (гипокалиемией или гипомagneмией) в связи с риском удлинения интервала QT (см. раздел 4.4.).
- Тяжелая печеночная недостаточность, протекающая одновременно с почечной недостаточностью.
- Холестатическая желтуха/гепатит в анамнезе, развившиеся при применении кларитромицина (см. раздел 4.4.).
- Порфирия.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью применять при:

- почечной недостаточности средней и тяжелой степени тяжести;
- печеночной недостаточности средней и тяжелой степени тяжести;
- 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, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, метилпреднизолон, омепразол, непрямые антикоагулянты (например, варфарин), хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус, винбластин (см. раздел 4.5.);

- одновременном приеме с препаратами, индуцирующими изофермент CYP3A4, например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный (см. раздел 4.5.);
- одновременном приеме кларитромицина со статинами, не зависящими от метаболизма изофермента CYP3A (например, флувастатин) (см. раздел 4.5.);
- одновременном приеме с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК), которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем);
- одновременном приеме кларитромицина с пероральными антикоагулянтами прямого действия, такими как дабигатран, ривароксабан, апиксабан, особенно у пациентов с высоким риском развития кровотечений;
- ишемической болезни сердца (ИБС), тяжелой сердечной недостаточности, нарушениях проводимости или клинически значимой брадикардии, а также у пациентов, одновременно принимающих антиаритмические препараты IA класса (хинидин, прокаинамид) и III класса (дофетилид, амиодарон, соталол);
- беременности (см. раздел 4.6.).

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 нарушении функции печени (повышение активности «печеночных» ферментов в плазме крови, гепатоцеллюлярный и/или холестатический гепатит с желтухой или без). Нарушение функции печени может быть тяжелым, но обычно является обратимым. 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 активности «печеночных» ферментов сыворотки крови.

При лечении практически всеми антибактериальными средствами, в том числе кларитромицином, описаны случаи псевдомембранозного колита, тяжесть которого может варьироваться от легкой степени до угрожающей жизни. При лечении практически всеми антибактериальными препаратами, в том числе кларитромицином, описаны случаи *Clostridium 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 *Clostridium difficile*. Псевдомембранозный колит, вызванный *Clostridium difficile*, необходимо подозревать у всех пациентов, у которых после применения антибактериальных средств развилась диарея. После проведения курса антибиотикотерапии необходимо тщательное медицинское наблюдение за пациентом. Описывались случаи развития псевдомембранозного колита спустя 2 месяца после приема антибиотиков.

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

- кларитромицин не должен применяться у следующих категорий пациентов:
 - у пациентов с гипокалиемией (см. раздел 4.3.);
 - у пациентов с гипомагниемией (см. раздел 4.3.);
 - одновременное применение 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 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 препарата Фромилид уно, являющегося макролидным антибиотиком, 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 степени 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 кожи (угри вульгарные и рожа), а также в тех ситуациях, когда нельзя применять пенициллин.

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

В случае совместного применения с варфарином или другими 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. раздел 4.5.).

Вспомогательные вещества

Лактозы моногидрат

Препарат Фромилид уно содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Натрий

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, препарата Фромилид уно содержит 12,8 мг натрия (меньше 1 ммоль натрия (23 мг)), т. е., по сути, не содержит натрия.

2 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, препарата Фромилид уно содержат 25,7 мг натрия, что эквивалентно 1,285 % максимальной суточной дозы (2 г натрия) для взрослого, рекомендованной ВОЗ. Это необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказанные комбинации

Применение следующих препаратов совместно с кларитромицином противопоказано в связи с возможностью развития серьезных 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 (ЦНС). Одновременное применение кларитромицина и алкалоидов спорыньи противопоказано (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.

Мидазолам для перорального применения

При совместном применении мидазолама и кларитромицина в лекарственной форме таблетки (500 мг 2 раза в сутки) 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.).

Ломиталид

Одновременный прием кларитромицина с ломиталидом 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 и соответственно к снижению его эффективности. Кроме того, необходимо наблюдать за концентрацией индуктора изофермента CYP3A в плазме крови, которая может повыситься из-за ингибирования изофермента CYP3A кларитромицином. При совместном применении рифабутина и кларитромицина наблюдалось повышение плазменной концентрации рифабутина и снижение сывороточной концентрации кларитромицина с повышенным риском развития увеита.

Следующие препараты обладают доказанным или предполагаемым влиянием на концентрацию кларитромицина в плазме крови; в случае их совместного применения с

klarитромицином может потребоваться коррекция доз или переход на альтернативное лечение).

Эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Сильные индукторы системы цитохрома P450, такие как эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин могут ускорять метаболизм klarитромицина и, таким образом, понижать концентрацию klarитромицина в плазме крови, и вместе с тем повышать концентрацию в плазме крови 14-ОН-klarитромицина – метаболита, также являющегося микробиологически активным. Поскольку микробиологическая активность klarитромицина и 14-ОН-klarитромицина отличается в отношении различных бактерий, терапевтический эффект может снижаться при совместном применении klarитромицина и индукторов ферментов.

Этравирин

Концентрация klarитромицина снижается при использовании этравирина, но повышается концентрация активного метаболита 14-ОН-klarитромицина. Поскольку 14-ОН-klarитромицин обладает низкой активностью по отношению к MAC-инфекциям, 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 klarитромицина в дозе 500 мг 2 раза в сутки у 21 здорового добровольца привел к увеличению среднего значения равновесной минимальной концентрации klarитромицина (C_{min}) и AUC на 33 % и 18 % соответственно. При этом совместный прием значительно не влиял на среднюю равновесную концентрацию активного метаболита 14-ОН-klarитромицина. Коррекция дозы klarитромицина в случае сопутствующего приема флуконазола не требуется.

Ритонавир

Фармакокинетическое исследование показало, что совместный прием ритонавира в дозе 200 мг каждые 8 часов и klarитромицина в дозе 500 мг каждые 12 часов привел к заметному подавлению метаболизма klarитромицина. При совместном приеме ритонавира максимальная плазменная концентрация (C_{max}) klarитромицина увеличилась на 31 %, C_{min} увеличилась на 182 % и AUC увеличилась на 77 %. Было отмечено практически полное подавление образования 14-ОН-klarитромицина. Благодаря широкому терапевтическому диапазону klarитромицина 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 klarитромицина 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 сутки.

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

Действие кларитромицина на другие лекарственные препараты

Антиаритмические средства (хинидин и дизопирамид)

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

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

Пероральные гипогликемические средства/инсулин

При совместном применении кларитромицина и пероральных гипогликемических средств (например, производные сульфонилмочевины) и/или инсулина может наблюдаться выраженная гипогликемия. Одновременное применение кларитромицина с некоторыми гипогликемическими препаратами (например, натеглинид, пиоглитазон, репаглинид и росиглитазон) может привести к ингибированию изофермента CYP3A кларитромицином, в результате чего может развиваться гипогликемия. Рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы.

Взаимодействия, обусловленные изоферментом CYP3A

Совместный прием кларитромицина, который, как известно, ингибирует изофермент CYP3A, и препаратов, первично метаболизирующихся изоферментом CYP3A, может ассоциироваться с взаимным повышением их концентраций, что может усилить или продлить как терапевтические, 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 цитохрома P450, относятся фенитоин, теофиллин и валпроевая 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 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 развития 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} в плазме крови, AUC_{0-24} и период полувыведения ($T_{1/2}$) увеличились на 30 %, 89 % и 34 % соответственно). Среднее значение pH желудка в течение 24 часов составило 5,2 (при приеме омепразола в отдельности) и 5,7 (при приеме омепразола одновременно 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.

Теофиллин, карбамазепин

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

Толтеродин

Первичный метаболизм толтеродина осуществляется через 2D6 изоформу цитохрома P450 (CYP2D6). Однако в части популяции, лишенной изофермента CYP2D6, метаболизм происходит через изофермент CYP3A. В этой группе населения подавление изофермента CYP3A приводит к значительно более высоким концентрациям толтеродина в сыворотке крови. В популяции с низким уровнем метаболизма через изофермент CYP2D6 может потребоваться снижение дозы толтеродина в присутствии ингибиторов изофермента CYP3A, таких как кларитромицин.

Бензодиазепины (например, алпразолам, мидазолам, триазолам)

При совместном применении мидазолама и таблеток кларитромицина (500 мг два раза в сутки) 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 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 CYP3A может привести к усилению действия колхицина. Зарегистрированы пострегистрационные сообщения о случаях отравления колхицином при его одновременном приеме с кларитромицином, чаще у пациентов пожилого возраста. Некоторые из описанных случаев происходили у пациентов с почечной недостаточностью. Как сообщалось, некоторые случаи заканчивались летальным исходом.

Одновременное применение кларитромицина и колхицина противопоказано (см. раздел 4.3.).

Дигоксин

Предполагается, что дигоксин является субстратом P-гр. Известно, что кларитромицин ингибирует P-гр. При совместном приеме кларитромицина и дигоксина ингибирование P-гр кларитромицином может привести к усилению действия дигоксина. Пострегистрационные исследования показали, что совместный прием дигоксина и кларитромицина также может привести к повышению сывороточной концентрации дигоксина. У некоторых пациентов отмечались клинические симптомы отравления дигоксином, включая потенциально летальные аритмии. При совместном приеме кларитромицина и дигоксина следует тщательно контролировать концентрацию дигоксина в сыворотке 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, получающих детскую суспензию кларитромицина с зидовудином или дидезоксиинозином. Поскольку кларитромицин может препятствовать всасыванию

зидовудина при их одновременном приеме внутрь у взрослых пациентов, подобное взаимодействие вряд ли возможно при использовании кларитромицина внутривенно.

Фенитоин и вальпроевая кислота

Имеются данные о взаимодействии ингибиторов изофермента CYP3A (включая кларитромицин) с препаратами, которые не метаболизируются с помощью изофермента CYP3A (фенитоин и вальпроевая кислота). Для данных препаратов при совместном применении с кларитромицином рекомендуется определение их сывороточных концентраций, так как имеются сообщения об их повышении.

Двунаправленное взаимодействие лекарств

Атазанавир

Кларитромицин и атазанавир являются как субстратами, так и ингибиторами изофермента CYP3A. Существует свидетельство двунаправленного взаимодействия этих препаратов. Совместное применение кларитромицина (500 мг два раза в сутки) и атазанавира (400 мг один раз в сутки) 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 уменьшения его дозы у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (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 %, применяя для этого соответствующую лекарственную форму кларитромицина. Кларитромицин в дозах, превышающих 1000 мг в сутки, нельзя применять совместно с ингибиторами протеаз.

БМКК

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

Итраконазол

Кларитромицин и итраконазол являются субстратами и ингибиторами изофермента CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. Кларитромицин может повысить концентрацию итраконазола в плазме крови, 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 сутки) и саквинавира (в мягких желатиновых капсулах, 1200 мг три раза в сутки) у 12 здоровых добровольцев вызывало увеличение AUC и C_{max} саквинавира на 177 % и 187 % соответственно в сравнении с приемом саквинавира в отдельности. Значения AUC и C_{max} кларитромицина были приблизительно на 40 % выше, чем при монотерапии кларитромицином. При совместном применении этих двух препаратов в течение ограниченного времени в дозах/составах, указанных выше, коррекции 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 ритонавиром/саквинавиром. 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 эмбриофетальное 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 управлять транспортными средствами, механизмами отсутствуют.

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, механизмами, учитывая потенциальную возможность головокружения, вертиго, спутанности сознания и дезориентации, которые могут возникнуть при применении данного препарата.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно).

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Инфекции и инвазии:

нечасто – целлюлит¹, кандидоз, гастроэнтерит², вторичные инфекции³ (в том числе вагинальные);

частота неизвестна – псевдомембранозный колит, рожа.

Нарушения со стороны иммунной системы:

часто – сыпь;

нечасто – анафилактическая реакция¹, гиперчувствительность, буллезный дерматит¹, зуд, крапивница, макулопапулезная сыпь³;

частота неизвестна – анафилактическая реакция, ангионевротический отек, серьезные кожные нежелательные реакции (например, острый генерализованный экзантематозный пустулез), синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром.

Нарушения метаболизма и питания:

нечасто – анорексия, снижение аппетита.

Психические нарушения:

часто – бессонница;

нечасто – беспокойство, повышенная возбудимость³;

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

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – головная боль, дисгевзия;

нечасто – потеря сознания¹, дискинезия¹, головокружение, сонливость, тремор;

частота неизвестна – судороги, агевзия (потеря вкусовых ощущений), паросмия, аносмия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

нечасто – вертиго, нарушение слуха, звон в ушах;

частота неизвестна – глухота.

Нарушения со стороны сердца:

нечасто – остановка сердца¹, фибрилляция предсердий¹, удлинение интервала QT на ЭКГ, экстрасистолия¹, ощущение сердцебиения;

частота неизвестна – желудочковая тахикардия, в том числе типа «пируэт», фибрилляция желудочков.

Нарушения со стороны сосудов:

часто – вазодилатация¹;

частота неизвестна – кровотечение.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

нечасто – астма¹, носовое кровотечение², тромбоэмболия легочной артерии¹.

Желудочно-кишечные нарушения:

часто – диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в области живота;

нечасто – эзофагит¹, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь², гастрит, прокталгия², стоматит, глоссит, вздутие живота⁴, запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм, холестаз⁴, гепатит, в т. ч. холестатический или гепатоцеллюлярный⁴;

частота неизвестна – острый панкреатит, изменение цвета языка и зубов, печеночная недостаточность, холестатическая желтуха.

Нарушения со стороны кожи и кожных покровов:

часто – интенсивное потоотделение;

частота неизвестна – акне.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

нечасто – мышечный спазм³, костно-мышечная скованность¹, миалгия²;

частота неизвестна – рабдомиолиз^{2,*}, миопатия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

частота неизвестна – почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

очень часто – флебит в месте инъекции¹;

часто – боль в месте инъекции¹, воспаление в месте инъекции¹;

нечасто – недомогание⁴, гипертермия³, астения, боль в грудной клетке⁴, озноб⁴, утомляемость⁴.

Лабораторные и инструментальные данные:

часто – отклонение в печеночной пробе;

нечасто – повышение концентрации креатинина¹, повышение концентрации мочевины¹, изменение отношения альбумин/глобулин¹, лейкопения, нейтропения⁴, эозинофилия⁴, тромбоцитемия³, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ)⁴, щелочной фосфатазы (ЩФ)⁴, лактатдегидрогеназы (ЛДГ)⁴;

частота неизвестна – агранулоцитоз, тромбоцитопения, увеличение значения МНО, удлинение протромбинового времени, изменение цвета мочи, повышение концентрации билирубина в крови.

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

¹ Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении кларитромицина в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

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

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

⁴ Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении кларитромицина в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Дети

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

взрослых.

Пациенты с подавленным иммунитетом

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

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

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

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

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Веб-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

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

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

Тел.: + 7 7172 235 135

Адрес эл. почты: farm@dari.kz

Веб-сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

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

Тел.: + 374 60 83 00 73

Адрес эл. почты: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am, letters@pharm.am

Веб-сайт: http://www.pharm.am

Кыргызская Республика

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий

Тел.: + 996 (312) 21 92 86

Адрес эл. почты: dlsmi@pharm.kg

Веб-сайт: 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 средства системного действия; макролиды, линкозамины и стрептограмины; макролиды

Код АТХ: J01FA09

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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

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

Кларитромицин в условиях *in vitro* высокоактивен в отношении *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*. Оказывает бактерицидное действие в отношении *Helicobacter pylori*; данная активность кларитромицина выше при нейтральном pH, чем при кислом.

Кроме того, данные, полученные в условиях *in vitro* и *in vivo*, указывают на то, что кларитромицин действует на клинически значимые виды микобактерий. *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas spp.*, 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 в условиях *in vitro*, так и в клинической практике при заболеваниях, перечисленных в разделе 4.1.

- Аэробные грамположительные микроорганизмы:
 - *Staphylococcus aureus*,
 - *Streptococcus pneumoniae*,
 - *Streptococcus pyogenes*,

– *Listeria monocytogenes*.

- Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

– *Haemophilus influenzae*,

– *Haemophilus parainfluenzae*,

– *Moraxella catarrhalis*,

– *Neisseria gonorrhoeae*,

– *Legionella pneumophila*.

- Другие микроорганизмы:

– *Mycoplasma pneumoniae*,

– *Chlamydia pneumoniae* (TWAR)

- Микобактерии:

– *Mycobacterium leprae*,

– *Mycobacterium kansasii*,

– *Mycobacterium chelonae*,

– *Mycobacterium fortuitum*,

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

Продукция бета-лактамазы не оказывает влияния на активность кларитромицина. Большинство штаммов стафилококков, резистентных к метициллину и оксациллину, обладают устойчивостью и к кларитромицину.

- *Helicobacter pylori*

Чувствительность *Helicobacter pylori* к кларитромицину изучалась на изолятах *Helicobacter pylori*, выделенных от 104 пациентов, до начала терапии кларитромицином. У 4 пациентов были выделены резистентные к кларитромицину штаммы *Helicobacter pylori*, у 2 пациентов – штаммы с умеренной резистентностью, у остальных – 98 пациентов – изоляты *Helicobacter pylori* были чувствительны к кларитромицину.

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

- Аэробные грамположительные микроорганизмы:

– *Streptococcus agalactiae*,

– *Streptococci* (группы C, F, G),

– *Viridans group streptococci*

- Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:
 - *Bordetella pertussis*,
 - *Pasteurella multocida*
- Анаэробные грамположительные микроорганизмы:
 - *Clostridium perfringens*,
 - *Peptococcus niger*,
 - *Propionibacterium acnes*
- Анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:
 - *Bacteroides melaninogenicus*
- Спирохеты:
 - *Borrelia burgdorferi*,
 - *Treponema pallidum*
- Кампилобактерии:
 - *Campilobacter jejuni*

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

Микробиологическая активность метаболита такая же, как у исходного соединения, или в 1–2 раза слабее в отношении большинства микроорганизмов. Исключение составляет *Haemophilus influenzae*, в отношении которой эффективность метаболита в 2 раза выше. Исходное соединение и его основной метаболит оказывают либо аддитивный, либо синергический эффект в отношении *Haemophilus influenzae* в условиях *in vitro* и *in vivo* в зависимости от штамма бактерий.

Тест на 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 применении более высоких доз препарата (промежуточная чувствительность также называется «умеренной чувствительностью»).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Фармакокинетика кларитромицина в лекарственной форме таблетки с пролонгированным высвобождением была изучена у взрослых по сравнению с кларитромицином в лекарственной форме таблетки с обычным высвобождением в дозах 250 и 500 мг. Всасывание препарата в обоих случаях было одинаковым при назначении в эквивалентных дозах. Прием пищи увеличивает всасывание кларитромицина, следовательно, кларитромицин, таблетки с пролонгированным высвобождением, должны приниматься во время приема пищи. Кларитромицин метаболизируется в системе цитохрома P450 3A (CYP3A) печени. Абсолютная биодоступность составляет около 50 %. При приеме повторных доз препарата кумуляции практически не обнаружено, и характер метаболизма в организме человека не изменялся.

Распределение, биотрансформация, элиминация

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

У пациентов, принимавших кларитромицина в лекарственной форме таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг один раз в сутки во время приема пищи, $C_{\max}$ кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина в плазме крови составляла 1,3 мкг/мл и 0,48 мкг/мл соответственно. $T_{1/2}$ кларитромицина и $T_{1/2}$ метаболита составили 5,3 часа и 7,7 часов соответственно. При приеме разовой дозы кларитромицина в лекарственной форме таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 1000 мг (500 мг два раза в сутки), $C_{\max}$ кларитромицина и его гидроксилированного метаболита достигала 2,4 мкг/мл и 0,67 мкг/мл соответственно. $T_{1/2}$ кларитромицина при приеме в дозе 1000 мг составил 5,8 часа, тогда как аналогичный показатель для 14-ОН-кларитромицина составил 8,9 часа. Время наступления максимальной концентрации ($TC_{\max}$) при приеме как 500 мг, так и 1000 мг составило приблизительно 6 часов.

$C_{\max}$ 14-ОН-кларитромицина не увеличивалась пропорционально дозе кларитромицина, в то время как $T_{1/2}$ кларитромицина, так и его гидроксилированного метаболита имел

тенденцию к увеличению с повышением дозы. Такая нелинейная фармакокинетика кларитромицина в сочетании с уменьшением образования 14-гидроксилированных и N-деметилованных продуктов при высоких дозах указывает на нелинейный метаболизм кларитромицина, который становится более выраженным при высоких дозах.

Почками выводится приблизительно 40 % поступившего в организм кларитромицина. Кишечником выводится примерно 30 %.

Пациенты

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

Печеночная недостаточность

У пациентов со средней и тяжелой степенью нарушения функции печени, но с сохраненной функцией почек, коррекции 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 людей с нарушениями функции печени ниже, чем у здоровых.

Почечная недостаточность

При нарушении функции почек увеличиваются $C_{\max}$ и минимальная концентрация ($C_{\min}$) кларитромицина в плазме крови, $T_{1/2}$, AUC кларитромицина и его метаболита 14-ОН-кларитромицина. Константа элиминации и выведение почками уменьшаются. Степень изменений этих параметров зависит от степени нарушения функции почек.

Пациенты пожилого возраста

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия алгинат

Натрия кальция алгинат

Лактозы моногидрат
Повидон К25
Полисорбат-80
Кремния диоксид коллоидный
Магния стеарат
Тальк

Оболочка пленочная:

Гипромеллоза
Тальк
Краситель железа оксид желтый (E172)
Титана диоксид (E171)
Пропиленгликоль

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 или 7 таблеток помещают в блистер из ПВХ/ПВДХ – алюминиевой фольги (PVC/PVDC-Al).

По 1 блистеру (блистер по 5 таблеток) или по 1 или 2 блистера (блистер по 7 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

Республика Беларусь

Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto»
(Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Тел.: 8 740 740 9230

Факс: 8 740 740 9230

Адрес эл. почты: info.by@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.by

Республика Казахстан

ТОО «КРКА Казахстан»

050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601

Тел.: + 7 (727) 311 08 09

Адрес эл. почты: info.kz@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

Республика Армения

Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения

0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103

Тел.: + 374 11 560011

Адрес эл. почты: info.am@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

Кыргызская Республика

Представительство АО «КРКА, товарна здравил, д.д., Ново место» в Кыргызстане

720040, Чуйская область, г. Бишкек, бульвар Эркиндик, д. 71, блок А

Тел.: + 996 (312) 66 22 50

Адрес эл. почты: info.kg@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002190)-(РГ-RU)

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

Дата первой регистрации: 18 апреля 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

25 апреля 2024 г.

Общая характеристика лекарственного препарата Фромилид уно доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.