

## ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата  
(Информация для специалистов)

### КЛАЦИД® СР

Регистрационный номер: П№015763/01

Торговое название препарата: Клацид СР

Международное непатентованное название (МНН): кларитромицин

Химическое название: 6-0-метил эритромицин А.

Лекарственная форма: Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой

**Состав:** активное вещество - кларитромицин 500 мг; вспомогательные компоненты: лимонная кислота безводная гидрофосфат, натрия альгинат, натрия кальция альгинат, лактоза, повидон К30, тальк, стеариновая кислота, магния стеарат; пленочное покрытие: гипромеллоза, полиэтиленгликоль 400, полиэтиленгликоль 8000, титана диоксид, желтый краситель (хинолин желтый) Е104, сорбиновая кислота.

**Описание:** желтые овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой. На поперечном разрезе видны два слоя: ядро почти белого цвета, окруженное пленкой желтого цвета.

**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 чувствительных бактерий и подавляя синтез белка. Таблетки пролонгированного действия представляют собой однородную кристаллическую основу, при прохождении которой по желудочно-кишечному тракту обеспечивается длительное высвобождение действующего вещества. Кларитромицин продемонстрировал высокую активность *in vitro* против стандартных и изолированных культур бактерий. Высоко эффективен в отношении многих аэробных и анаэробных грам-положительных и грам-отрицательных микроорганизмов. Кларитромицин *in vitro* высоко эффективен в отношении *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae*. Enterobacteriaceae и *Pseudomonas* также как и другие, не разлагающие лактозу грам-отрицательные бактерии не чувствительны к кларитромицину.

Показано, что кларитромицин оказывает антибактериальное действие против следующих возбудителей:

Аэробные грам-положительные микроорганизмы : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*. Аэробные грам-отрицательные микроорганизмы : *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*. Другие микроорганизмы *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR), *Chlamydia trachomatis*. Микобактерии *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium avium complex (MAC)*: *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.

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 грам-положительные микроорганизмы - *Streptococcus agalactiae*, *Streptococci* (группы C.F.G), *Viridans group streptococci*; аэробные грам-отрицательные микроорганизмы - *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*; анаэробные грам-положительные микроорганизмы *Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*; анаэробные грам-отрицательные микроорганизмы - *Bacteroides melaninogenicus*; спирохеты - *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*; *Campylobacter* - *Campylobacter jejuni*.

Основным метаболитом кларитромицина в организме человека является микробиологически активный метаболит 14-гидроксикларитромицин.

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 которого 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 культуры бактерий.

### **Фармакокинетика**

Кларитромицин метаболизируется в системе цитохрома P450 3A (CYP3A) печени. Абсолютная биодоступность составляет около 50%. При многократном приеме дозы препарата кумуляции не обнаружено, и характер метаболизма в организме человека не изменялся.

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.

Прием кларитромицина пролонгированного действия внутрь в дозе 500 мг в день позволяет поддерживать равновесные уровни максимальных концентраций кларитромицина и 14-гидроксикларитромицина в плазме крови. Равновесные максимальные концентрации (C<sub>max</sub>) кларитромицина и 14-гидроксикларитромицина в плазме составляют 1.3 мкг/мл и 0.48 мкг/мл соответственно.

Периоды полувыведения исходного препарата и его основного метаболита составляют соответственно 5.3 часа и 7.7 часа. При приеме кларитромицина пролонгированного действия внутрь в дозе 1000 мг в день (2 таблетки по 500 мг) равновесные уровни C<sub>max</sub> кларитромицина и 14-гидроксикларитромицина составляют в среднем 2.4 мкг/мл и 0.67 мкг/мл соответственно.

Периоды полувыведения исходного препарата и его основного метаболита составляют соответственно 5.8 часа и 8.9 часа. Значение времени достижения максимальной концентрации (T<sub>max</sub>) при приеме доз по 500 мг и 1000 мг в день составляет около 6 часов. При равновесном состоянии уровень 14-гидроксикларитромицина не увеличивается пропорционально дозам кларитромицина, а периоды полувыведения кларитромицина и его основного метаболита увеличиваются с повышением дозы. Нелинейный характер фармакокинетики кларитромицина связан с уменьшением образования 14-гидроксилированного и N-деметиленного метаболитов при применении более высоких доз, что указывает на нелинейность метаболизма кларитромицина при приеме высоких доз.

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

Кларитромицин и 14-гидроксикларитромицин широко распределяются в тканях и жидкостях организма. После перорального приема кларитромицина его содержание в спинномозговой жидкости остается невысоким (при нормальной проницаемости гематоэнцефалического барьера 1-2 % от уровня в сыворотке крови). Содержание в тканях обычно в несколько раз больше содержания в сыворотке крови.

#### *Нарушения функции печени:*

У пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функционального состояния печени, но с сохраненной функцией почек корректировки дозы кларитромицина не требуется. Равновесная концентрация в плазме крови и системный клиренс кларитромицина не отличается у больных данной группы и здоровых пациентов. Равновесный уровень концентрации 14-гидроксикларитромицина у людей с нарушениями функции печени ниже, чем у здоровых.

#### *Нарушение функции почек:*

При нарушении функции почек увеличивается минимальное и максимальное содержание кларитромицина в плазме крови, период полувыведения, площадь под кривой концентрация-время кларитромицина и 14-ОН метаболита. Константа элиминации и выведение с мочой уменьшаются. Степень изменений этих параметров зависит от степени нарушения функции почек.

*Пациенты пожилого возраста:*

У пациентов пожилого возраста уровень кларитромицина и его 14-ОН метаболита в крови был выше, а выведение медленнее, чем у группы молодых людей. Считают, что изменения фармакокинетики у пожилых больных связаны, в первую очередь, с изменениями клиренса креатинина и функционального состояния почек, а не с возрастом пациентов.

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

- инфекции нижних отделов дыхательных путей (такие, как бронхит, пневмония);
- инфекции верхних отделов дыхательных путей (такие, как фарингит, синусит);
- инфекции кожи и мягких тканей (такие, как фолликулит, рожистое воспаление).

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- повышенная чувствительность к препаратам группы макролидов;
- тяжелая почечная недостаточность - клиренс креатинина менее 30 мл/мин (таким пациентам назначают кларитромицин быстрого высвобождения. таблетки по 250 мг или 500 мг);
- одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами: астемизол, цизаприд, пимозид и терфенадин;
- порфирия;
- беременность;
- период лактации.

## **С осторожностью применяется**

Пациентам с нарушениями функции печени и почек препарат следует назначать с осторожностью.

## **Применение в период беременности и при кормлении грудью**

Безопасность применения кларитромицина у беременных и кормящих женщин не изучена.

Известно, что кларитромицин выводится с грудным молоком. Поэтому, применять кларитромицин во время беременности и лактации рекомендуется только в тех случаях, когда нет более безопасной альтернативы, а риск, связанный с самим заболеванием, превышает возможный вред для матери и плода.

## **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

Обычно взрослым назначают внутрь по одной таблетке кларитромицина пролонгированного действия 500 мг один раз в день во время еды. При более тяжелой инфекции дозу увеличивают до 1000 мг один раз в день.

Таблетки кларитромицина пролонгированного действия нельзя разламывать или разжевывать, их необходимо проглатывать целиком.

## **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* редко - желудочковая аритмия, включая желудочковую тахикардию (при увеличении интервала QT).

*Со стороны пищеварительной системы:* тошнота, боли в области живота, рвота, диарея, гастралгия, панкреатит, глоссит, стоматит, кандидоз ротовой полости, обесцвечивание языка и зубов, редко - псевдомембранозный энтероколит. Обесцвечивание зубов обратимо и обычно

восстанавливается профессиональной чисткой у зубного врача. Редко отмечались нарушения функции печени, в том числе увеличение концентрации печеночных ферментов, печеночноклеточный и/или холестатический гепатит с желтухой или без нее. Эти нарушения функции печени могут быть тяжелыми, но обычно они обратимы. Очень редко наблюдались случаи печеночной недостаточности и смертельного исхода в основном на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний и/или сопутствующей лекарственной терапии.

*Со стороны центральной нервной системы:* преходящие головные боли, головокружения, тревожность, бессонница, кошмарные сновидения, звон в ушах, деперсонализация, галлюцинации, судороги, страх, редко - психоз, спутанность сознания.

*Со стороны органов чувств:* отдельные случаи потери слуха. Однако при прекращении приема кларитромицина слух восстанавливался. Также наблюдались случаи изменения обоняния, обычно в сопровождении с искажениями вкусовых ощущений.

*Аллергические реакции:* крапивница, гиперемия кожи, кожный зуд, анафилаксия, синдром Стивенса-Джонсона.

*Изменения лабораторных показателей:* лейкопения, тромбоцитопения, увеличение содержания креатинина в крови, редко - гипогликемия (при одновременном приеме гипогликемических препаратов).

*Прочие:* развитие устойчивости микроорганизмов.

## **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

Прием большой дозы кларитромицина вызывает симптомы 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.

При передозировке следует удалить неабсорбированный препарат из желудочно-кишечного тракта и проводить симптоматическую терапию. Гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывает существенного влияния на уровень кларитромицина в сыворотке, что характерно и для других препаратов группы макролидов.

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

Одновременный прием кларитромицина с препаратами, метаболизирующимися при участии цитохрома P450 3A (CYP3A), может приводить к увеличению концентрации таких препаратов в плазме крови как: алпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды спорыньи, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, пероральные антикоагулянты (например варфарин), пимозид, хинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин, такролимус, терфенадин, триазолам, винбластин. Подобный механизм взаимодействия отмечается при применении лекарственных препаратов, метаболизирующихся другим изоферментом системы цитохрома P450- фенитоин, теофиллин и вальпроат. При одновременном применении теофиллина и карбамазепина с кларитромицином отмечено умеренное, но достоверное ( $p < 0.05$ ) повышение содержания теофиллина и карбамазепина в плазме крови.

При одновременном приеме кларитромицина с ингибиторами гидрометилглутарил-КоА (ГМГ-КоА) редуктазы (например ловастатин и симвастатин) описаны редкие случаи рабдомиолиза.

При одновременном применении кларитромицина с цизапридом наблюдалось повышение концентрации цизаприда. Это может вызвать увеличение QT, аритмию, желудочковую тахикардию, фибрилляцию и трепетание-мерцание желудочков. Подобные эффекты наблюдались у пациентов, принимающих кларитромицин одновременно с пимозидом.

Препараты группы макролидов влияют на метаболизм терфенадина. Уровень терфенадина в крови увеличивается, что может сопровождаться развитием аритмии, увеличением QT, желудочковой тахикардии, фибрилляции и трепетанием-мерцанием желудочков. Содержание кислотных метаболитов терфенадина увеличивается в 2-3 раза, промежуток QT увеличивается, однако, это не вызывает каких-либо клинических проявлений. Такая же картина наблюдалась при одновременном приеме астемизола с препаратами группы макролидов.

Имеются сообщения о развитии трепетания-мерцания желудочков при одновременном

применении кларитромицина и хинидина и дизопирамида. При одновременном назначении указанных препаратов требуется мониторинг их концентрации в крови.

При одновременном применении кларитромицина с дигоксином наблюдалось повышение содержания дигоксина в сыворотке. У таких пациентов необходимо следить за содержанием дигоксина в сыворотке.

При одновременном пероральном приеме кларитромицина и зидовудина у ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдалось снижение равновесного уровня концентрации зидовудина. Поскольку кларитромицин влияет на абсорбцию зидовудина, прием этих двух препаратов следует разделять во времени. Ритонавир существенно замедляет метаболизм кларитромицина при одновременном приеме. При этом значение  $C_{max}$  кларитромицина увеличивается на 31%, минимальная концентрация ( $C_{min}$ ) - на 182%, площадь под кривой концентрация-время - на 77%. Наблюдается существенное замедление процесса формирования 14-[R]-гидрокси-кларитромицина. В этом случае у пациентов без нарушения функции почек нет необходимости корректировать дозу кларитромицина. При клиренсе креатинина 30-60 мл/мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50% до максимальной дозы 500 мг (1 таблетка пролонгированного действия) 1 раз в сутки. При приеме ритонавира не следует одновременно назначать дозировку кларитромицина более 1 г в сутки.

Возможно развитие перекрестной резистентности между кларитромицином и другими препаратами группы макролидов, такими как линкомицин и клиндамицин.

### **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

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

С осторожностью назначают на фоне препаратов, метаболизирующихся печенью (см. Раздел Взаимодействие с другими лекарственными средствами). В случае совместного назначения с варфарином или другими непрямые антикоагулянтами, необходимо контролировать протромбиновое время.

#### *Исследования чувствительности.*

Количественные методы, требующие измерения диаметра зоны, дают наиболее точные оценки чувствительности бактерий к антимикробным средствам. Одна из рекомендуемых процедур определения чувствительности использует диски, пропитанные 15 мкг кларитромицина, (диффузионный тест Кирби-Бауэра); результаты теста интерпретируют по связи диаметра ингибированной зоны используемого диска со значением минимальной подавляющей концентрации (МПК) кларитромицина. Значение МПК определяют методом разведения среды или диффузии в агар. Для определения чувствительности *Haemophilus influenzae* в соответствии с требованиями Национального Комитета по Стандартам Клинических Лабораторий рекомендуется *Haemophilus* испытываемая среда (Н.Т.М.).

Лабораторные испытания дают один из трех результатов:

1. "чувствительный" - можно считать, что инфекция поддается лечению кларитромицином;
2. "устойчивый" - можно считать, что инфекция не поддается лечению данным препаратом;
3. "средне чувствительный" - терапевтический эффект неоднозначен, и возможно, увеличение дозировки может привести к чувствительности.

### **ФОРМА ВЫПУСКА**

По 5, 7, 10 или 14 таблеток запаивают в блистер из поливинилхлорида и алюминиевой фольги (ПВХ/AL). В картонную пачку помещают 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по применению.

### **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

Список Б. Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С. Препарат следует хранить в местах, недоступных для детей.

**СРОК ГОДНОСТИ**

3 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК**

По рецепту

Фирма-производитель: Эбботт Лэбораториз Лтд., Великобритания

Аккредитованное представительство фирмы «Эбботт Лэбораториз С.А.» в России 107031, Москва, Дмитровский пер. д. 9.