



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074
Телефон: (495) 698 45 38; 698 15 74

16.08.2013 № 0200-936/13

На № _____ от _____

О новых данных по безопасности
лекарственного препарата
Инфлювак

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, сообщает следующее.

Росздравнадзор доводит до сведения специалистов здравоохранения письмо ООО «Эбботт Лабораториз» относительно новых данных по безопасности и изменении инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Клацид (Кларитромицин), порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, 250 мг/5 мл, производства Эбботт С.р.Л., Италия (регистрационное удостоверение ЛС-0000681 от 24.05.2010).

Приложение: на 13 л. в 1 экз.

Врио руководителя

Д.В. Пархоменко



ООО «Эбботт Лэбораториз»
Российская Федерация 125171,
г. Москва, Ленинградское
шоссе 16, строение 1
Бизнес центр «Метрополис»

Тел.: +7 (495) 258 42 80
Факс: +7 (495) 258 42 81

Специалистам здравоохранения

Дата: 01 августа 2013 г.

Re: Изменения информации по безопасности препарата Клацид® (Кларитромицин), порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 250 мг/5 мл.

Уважаемые специалисты здравоохранения!

Компания ООО «Эбботт Лэбораториз» свидетельствует вам свое почтение и информирует о новых данных по безопасности препарата Клацид® (Кларитромицин), порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 250 мг/5 мл, производства Эбботт С.р.Л., Италия на основании изменений, утвержденных министерством здравоохранения Российской Федерации (решение о внесении изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный препарат для медицинского применения №20-3-423790/ИД/ИЗМ от 24.05.2013).

Изменения затрагивают следующие разделы инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения (новые данные выделены *полужирным курсивным шрифтом*):

ТЕКСТ ИЗМЕНЕНИЙ

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

*Минимальные подавляющие концентрации (МПК) кларитромицина для большинства возбудителей меньше, чем МПК эритромицина в среднем на одно log₂ разведение. Оказывает бактерицидное действие в отношении Helicobacter pylori; 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.*

Бета-лактамазы не влияют на активность кларитромицина.

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

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

Фармакокинетика

Максимальная концентрация (C_{max}), площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) и период полувыведения (T_{1/2}) кларитромицина при приеме детской суспензии (после еды) составляли 0,95 мкг/мл, 6,5 мкг.ч/мл и 3,7 часов соответственно, а при приеме таблетки 250 мг (натощак) – 1,1 мкг/мл, 6,3 мкг.ч/мл и 3,3 часа соответственно.



ООО «Эбботт Лэбораториз»
Российская Федерация 125171,
г. Москва, Ленинградское
шоссе 16, строение 1
бизнес центр «Метрополис»

Тел.: +7 (495) 258 42 80
Факс: +7 (495) 258 42 81

При приеме суспензии кларитромицина в дозе 250 мг каждые 12 часов у взрослых равновесные концентрации в крови достигались к приему пятой дозы. При этом параметры фармакокинетики были следующими: C_{\max} 1,98 мкг/мл, AUC 11,5 мкг·ч/мл, время достижения максимальной концентрации (T_{\max}) 2,8 часа и $T_{1/2}$ 3,2 часа для кларитромицина и соответственно 0,67, 5,33, 2,9 и 4,9 для 14-ОН-кларитромицина. У здоровых людей сывороточные концентрации достигали максимума в течение 2 часов после приема внутрь **натощак**. *При приеме препарата в форме таблеток в дозе 250 мг каждые 12 часов пиковые равновесные концентрации кларитромицина в сыворотке крови достигались в течение 2-3 дней и составляли приблизительно 1 мкг/мл. Соответствующие пиковые концентрации для дозы 500 мг каждые 12 часов составляли от 2 мг/мл до 3 мг/мл.*

Период полуыведения кларитромицина составлял 3-4 часа при приеме таблеток 250 мг каждые 12 часов, но возрастал до 5-7 часов после приема 500 мг каждые 12 часов.

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к кларитромицину микроорганизмами:

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

Противопоказания

- Одновременный прием кларитромицина с **алкалоидами спорыньи, например, эрготамин, дигидроэрготамин** (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- **Одновременный прием кларитромицина с мидазоламом для перорального применения** (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- **Пациенты с наличием в анамнезе удлинения интервала QT, желудочковой аритмии или желудочковой тахикардии типа «пирамиды».**
- **Пациенты с гипокалиемией** (риск удлинения интервала QT).
- **Одновременный прием кларитромицина с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статинами)**, которые в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4 (ловастатин, симвастатин), в связи с повышением риска миопатии, включая рабдомиолиз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- **Одновременный прием кларитромицина с колхицином** у пациентов с нарушенной функцией почек и печени.
- **Пациенты с холестатической желтухой/гепатитом в анамнезе, развившихся при применении кларитромицина** (см. раздел «Особые указания»).



ООО «Эбботт Лэбораториз»
Российская Федерация 125171,
г. Москва, Ленинградское
шоссе 16, строение 1
Бизнес центр «Метрополис»

Тел.: +7 (495) 258 42 80
Факс: +7 (495) 258 42 81

- *Период грудного вскармливания.*
- *Пациенты с врожденной непереносимостью фруктозы, недостаточностью сахаразы-изомальтазы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.*

С осторожностью

- *Почекная недостаточность средней и тяжелой степени.*
- *Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени.*
- *Миастения gravis (возможно усиление симптомов).*
- *Одновременный прием кларитромицина с бензодиазепинами, такими как: алтразолам, триазолам, мидазолам для внутривенного применения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).*
- *Одновременный прием с препаратами, которые метаболизируются CYP3A: карбамазепин, циолостазол, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды спорыньи, метилпреднизолон, омепразол, непрямые антикоагулянты (например, варфарин), хинидин, рифабутин, сildenafil, таクロлимус и винбластин (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами).*
- *Одновременный прием с препаратами, индуцирующими изофермент CYP3A4: рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).*
- *Одновременный прием с блокаторами кальцевых каналов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем).*
- *Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), тяжелой сердечной недостаточностью, гипомагниемией, выраженной брадикардией (менее 50 уд/мин), а также пациенты, одновременно принимающие антиаритмические препараты IА класса (хинидин, прокаинамид) и III класса (дофетилид, амиодарон, сotalол).*
- *Беременность.*
- *Сахарный диабет (препарат содержит сахарозу).*

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 случае отсутствия альтернативной терапии, 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

Готовую суспензию можно хранить в течение 14 суток при комнатной температуре (*от 15 °C до 30 °C*). Перед каждым приемом суспензию следует хорошо взболтать.

Доза при немикобактериальных инфекциях

Обычная длительность лечения – 5-10 дней в зависимости от возбудителя и тяжести состояния.

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



ООО «Эбботт Лэбораториз»
 Российская Федерация 125171,
 г. Москва, Ленинградское
 шоссе 16, строение 1
 Бизнес центр «Метрополис»

Тел.: +7 (495) 258 42 80
 Факс: +7 (495) 258 42 81

Масса тела*, кг	<i>Разовая доза при приеме 2 раза в день, мл (7,5 мг/кг 2 раза в день)</i>
8-11	<i>1,25</i>
12-19	<i>2,5</i>
20-29	<i>3,75</i>
30-40	<i>5</i>

* У детей с массой тела < 8 кг дозу подбирают по массе (примерно 7,5 мг/кг 2 раза в день)

Доза при микобактериальных инфекциях

У детей с диссеминированными или локальными микобактериальными инфекциями (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. cheloneae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*) рекомендуемая суточная доза кларитромицина составляет 7,5-15 мг/кг 2 раза вдень.

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

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

Масса тела*, кг	<i>Разовая доза при приеме 2 раза в день, мл</i>	
	<i>7,5 мг/кг 2 раза в день</i>	<i>15 мг/кг 2 раза в день</i>
8-11	<i>1,25</i>	<i>2,5</i>
12-19	<i>2,5</i>	<i>5</i>
20-29	<i>3,75</i>	<i>7,5</i>
30-40	<i>5</i>	<i>10</i>

* У детей с массой тела < 8 кг дозу подбирают по массе (7,5-15 мг/кг 2 раза в день)

Доза для больных с нарушением функции почек

У детей с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин дозу кларитромицина следует снизить вдвое (например, 250 мг в день или по 250 мг 2 раза в день при более тяжелых инфекциях). В таких случаях курс лечения не должен превышать 14 дней, хотя обычная длительность лечения составляет 5-10 дней.

Побочное действие

Классификация побочных реакций по частоте развития (количество зарегистрированных случаев/количество пациентов): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100, < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000, < 1/100$), неизвестно (побочные эффекты из опыта постмаркетингового применения; частота не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Аллергические реакции

Часто: сыпь.

Нечасто: анафилактоидная реакция¹, гиперчувствительность, дерматит буллезный¹, зуд, крапивница, макуло-папулезная сыпь³.

Неизвестно: анафилактическая реакция, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром).



ООО «Эбботт Лэбораториз»
Российская Федерация 125171,
г. Москва, Ленинградское
шоссе 16, строение 1
Бизнес центр «Метрополис»

Тел.: +7 (495) 258 42 80
Факс: +7 (495) 258 42 81

Со стороны нервной системы

Часто: головная боль, бессонница;

Нечасто: потеря сознания¹, дискинезия¹, головокружение, сонливость, трепор, беспокойство, повышенная возбудимость³, крик³.

Неизвестно: судороги, психотические расстройства, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, нарушения сновидений («кошмарные» сновидения), парестезия, мания.

Со стороны кожных покровов

Часто: интенсивное потоотделение.

Неизвестно: акне, пурпур Шенлейна-Геноха, геморрагии.

Со стороны мочевыделительной системы

Неизвестно: почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

Со стороны обмена веществ и питания

Нечасто: анорексия, ухудшение аппетита.

Неизвестно: гипогликемия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата

Нечасто: мышечный спазм³, костно-мышечная скованность¹, миалгия².

Неизвестно: рабдомиолиз^{2*}, миопатия, усиление симптомов миастении gravis.

Со стороны пищеварительной системы

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

Нечасто: эзофагит¹, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь², гастрит, проктит, стоматит, глоссит, вздутие живота, запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм, холестаз⁴, гепатит, в том числе холестатический и гепатоцеллюлярный⁴.

Неизвестно: острый панкреатит, изменение цвета языка и зубов, печеночная недостаточность, желтуха.

Со стороны дыхательной системы

Нечасто: астма¹, носовое кровотечение², тромбоэмболия легочной артерии¹.

Со стороны органов чувств

Часто: дисгевзия, извращение вкуса.

Нечасто: вертиго, нарушение слуха, звон в ушах.

Неизвестно: глухота, агевзия (потеря вкусовых ощущений), паросмия, аносмия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Часто: вазодилатация¹.

Нечасто: остановка сердца¹, мерцательная аритмия¹, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, экстрасистолия¹, трепетание предсердий.

Неизвестно: желудочковая тахикардия, в том числе типа «пируэт».

Лабораторные показатели

Часто: отклонение в печеночной пробе.

Нечасто: повышение концентрации креатинина¹, повышение концентрации мочевины¹, изменение отношения альбумин – глобулин¹, лейкопения, нейтропения⁴, эозинофилия⁴, тромбоцитемия³, повышение концентрации в крови аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТП)⁴, щелочной фосфатазы (ЩФ)⁴, лактатдегидрогеназы (ЛДГ)⁴.

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



ООО «Эбботт Лэбораториз»
Российская Федерация 125171,
г. Москва, Ленинградское
шоссе 16, строение 1
Бизнес центр «Метрополис»

Тел.: +7 (495) 258 42 80
Факс: +7 (495) 258 42 81

Общие расстройства

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.

Инфекционные и паразитарные заболевания

Нечасто: целлюлит¹, кандидоз, гастроэнтерит², вторичные инфекции (в том числе вагинальные)³.

Неизвестно: псевдомембранный колит, рожа, эритразма.

Пациенты с подавленным иммунитетом

У пациентов со СПИДом и другими иммунодефицитами, получающих кларитромицин в более высоких дозах в течение длительного времени для лечения микробактериальных 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, сильный метеоризм, головная боль, запор, нарушение слуха, повышение концентрации 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 нормативных значений (резкое повышение или снижение). На основании данного критерия у 2-3 % пациентов, получавших кларитромицин в дозе 1000 мг ежедневно, было зарегистрировано значительное повышение концентрации АСТ и АЛТ в крови, а также снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов. У небольшого процента пациентов также было зарегистрировано повышение концентрации остаточного азота мочевины.

** В некоторых сообщениях о рабдомиолизе кларитромицина 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 во время клинических исследований, а также постмаркетингового применения препарата Клацид®, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

² Сообщения о данных побочных реакциях были получены во время клинических исследований, а также постмаркетингового применения препарата Клацид®, таблетки пролонгированного действия покрытые пленочной оболочкой.

³ Сообщения о данных побочных реакциях были получены во время клинических исследований, а также постмаркетингового применения препарата Клацид®, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.

⁴ Сообщения о данных побочных реакциях были получены во время клинических исследований, а также постмаркетингового применения препарата Клацид®, таблетки покрытые оболочкой.

Передозировка

Симптомы: прием большой дозы кларитромицина может вызывать симптомы нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. У одного пациента с



ООО «Эбботт Лэбораториз»
Российская Федерация 125171,
г. Москва, Ленинградское
шоссе 16, строение 1
Бизнес центр «Метрополис»

Тел.: +7 (495) 258 42 80
Факс: +7 (495) 258 42 81

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 и проводить симптоматическую терапию. Гемодиализ и перitoneальный диализ не оказывает существенного влияния на концентрацию кларитромицина в сыворотке, что характерно и для других препаратов группы макролидов.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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

Терфенадин и астемизол

При совместном приеме возможно повышение концентрации терфенадина/астемизола в крови, возникновение сердечных аритмий, желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, желудочковой тахикардии типа «пируэт» и увеличения интервала QT (см. раздел «Противопоказания»).

Влияние других лекарственных препаратов на кларитромицин

Препараты, являющиеся индукторами CYP3A (например, рифампицин, фенитоин, карbamазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтической концентрации кларитромицина, что приводит к снижению его эффективности. Кроме того, необходимо наблюдать за концентрацией CYP3A-индуктора в плазме крови, который может повыситься из-за ингибирования 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 кларитромицином 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 кларитромицина и, таким образом, понижать концентрацию кларитромицина в плазме и ослаблять терапевтический эффект, и вместе с тем повышать концентрацию 14-OH-кларитромицина – метаболита, также являющегося микробиологически активным. Поскольку микробиологическая активность кларитромицина и 14-OH-кларитромицина отличается в отношении различных бактерий, терапевтический эффект может снижаться при совместном применении кларитромицина и индукторов ферментов.

Этравирин

Концентрация кларитромицина снижается при использовании этравирина, но повышается концентрация активного метаболита 14-OH-кларитромицина. Поскольку 14-OH-кларитромицин обладает низкой активностью по отношению к инфекциям *Mycobacterium avium complex (MAC)*, может меняться общая активность



ООО «Эбботт Лэбораториз»
Российская Федерация 125171,
г. Москва, Ленинградское
шоссе 16, строение 1
Бизнес центр «Метрополис»

Тел.: +7 (495) 258 42 80
Факс: +7 (495) 258 42 81

в отношении их возбудителей, поэтому для лечения MAC следует рассматривать альтернативное лечение.

Флуконазол

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

Пероральные гипогликемические средства/инсулин

При совместном применении кларитромицина и пероральных гипогликемических средств и/или инсулина может наблюдаться выраженная гипогликемия. На фоне одновременного приема кларитромицина и некоторых препаратов, снижающих концентрацию глюкозы, таких как натеглинид, пиоглитазон, репаглинид иrosiglitazон, может иметь место ингибирование фермента CYP3A кларитромицином, результатом чего может стать гипогликемия. Рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы.

Действие кларитромицина на другие лекарственные препараты

Антиаритмические препараты (хинидин и дизопирамид)

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

Взаимодействия, обусловленные CYP3A

Совместный прием кларитромицина, который, как известно, ингибирует изофермент CYP3A, и препаратов, первично метаболизирующихся 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 метаболизируется 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 CYP3A.

Также к CYP3A агонистам относятся следующие препараты, противопоказанные к совместному применению с кларитромицином: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, ловастатин, симвастатин и алкалоиды спорыньи (см. раздел «Противопоказания»). К препаратам, взаимодействующим подобным образом через другие изоферменты в рамках системы цитохрома P450, относятся фенитоин, теофиллин и вальпроевая кислота.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Совместный прием кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказан (см. раздел «Противопоказания») в связи с тем, что данные



ООО «Эбботт Лэбораториз»
Российская Федерация 125171,
г. Москва, Ленинградское
шоссе 16, строение 1
Бизнес центр «Метрополис»

Тел.: +7 (495) 258 42 80
Факс: +7 (495) 258 42 81

тищательно контролировать состояние пациента для возможной коррекции дозы. Такие же меры предосторожности следует применять и к другим бензодиазепинам, которые метаболизируются CYP3A, включая триазолам и алпразолам. Для бензодиазепинов, выведение которых не зависит от CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), маловероятно клинически значимое взаимодействие с кларитромицином. При совместном использовании кларитромицина и триазолами возможно воздействие на центральную нервную систему (ЦНС), например сонливость и спутанность сознания. В связи с этим, в случае совместного применения, рекомендуется следить за симптомами нарушения ЦНС.

Взаимодействие с другими препаратами

Колхицин

Зарегистрированы постмаркетинговые сообщения о случаях отравления колхицином при его одновременном приеме с кларитромицином, чаще у пожилых пациентов. Некоторые из описанных случаев происходили с пациентами, страдающими почечной недостаточностью. Как сообщалось, некоторые случаи заканчивались летальным исходом. У пациентов с нормальной функцией почек и печени необходимо снижать дозу колхицина при одновременном применении с кларитромицином.

Дигоксин

Предполагается, что дигоксин является субстратом для Рgr. Известно, что кларитромицин ингибирует Рgr. При совместном приеме кларитромицина и дигоксина ингибирование Рgr кларитромицином может привести к усилению действию дигоксина. 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.

Зидовудин

Поскольку кларитромицин влияет на всасывание зидовудина при пероральном приеме, взаимодействия можно в значительной степени избежать, принимая кларитромицин и зидовудин с интервалом в 4 часа. Подобного взаимодействия не наблюдали у ВИЧ-инфицированных детей, принимавших детскую суспензию кларитромицина с зидовудином или 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 взаимодействиях ингибиторов CYP3A (включая кларитромицин) с препаратами, которые не метаболизируются с помощью CYP3A (фенитоином и вальпроевой кислотой). Для данных препаратов, при совместном применении с кларитромицином, рекомендуется определение их сывороточных концентраций, так как имеются сообщения об их повышении.

Двунаправленное взаимодействие лекарств

Атазанавир

Кларитромицин и атазанавир являются как субстратами, так и ингибиторами CYP3A. Существует свидетельство двунаправленного взаимодействия этих препаратов. Совместное применение кларитромицина (500 мг два раза в день) и



ООО «Эбботт Лэбораториз»
Российская Федерация 125171,
г. Москва, Ленинградское
шоссе 16, строение 1
Бизнес центр «Метрополис»

Тел.: +7 (495) 258 42 80
Факс: +7 (495) 258 42 81

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 со статинами. В случае необходимости совместного приема, рекомендуется принимать наименьшую дозу статина. Необходимо применять статины, независящие от метаболизма CYP3A (например, флувастатин).

Непрямые антикоагулянты

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

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} , AUC_{0-24} , и $T_{1/2}$ 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 совместно с кларитромицином.

Силденафил, тадалафил и варденафил

Каждый из этих ингибиторов фосфодиэстеразы метаболизируется, по крайней мере, частично с участием CYP3A. В то же время 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.

Толтеродин

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

Бензодиазепины (например, алпразолам, мидазолам, триазолам)

При совместном применении мидазолама и кларитромицина в форме таблеток (500 мг два раза в день), отмечалось увеличение AUC мидазолама: в 2,7 раза после внутривенного введения мидазолама и в 7 раз после перорального приема. Необходимо избегать совместного перорального приема мидазолама и кларитромицина. Если вместе с кларитромицином применяется внутривенная форма мидазолама, следует



ООО «Эбботт Лэбораториз»
Российская Федерация 125171,
г. Москва, Ленинградское
шоссе 16, строение 1
Бизнес центр «Метрополис»

Тел.: +7 (495) 258 42 80
Факс: +7 (495) 258 42 81

атазанавира (400 мг один раз в день) может привести к двукратному увеличению воздействия кларитромицина и уменьшению воздействия 14-OH-кларитромицина на 70 %, с увеличением AUC атазанавира на 28 %. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина уменьшение его дозы у пациентов с нормальной почечной функцией не требуется. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50 %. У пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин дозу кларитромицина следует снизить на 75 %, используя для этого соответствующую лекарственную форму кларитромицина. Кларитромицин в дозах, превышающих 1000 мг в сутки, нельзя применять совместно с ингибиторами протеаз.

Итраконазол

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

Саквинавир

Кларитромицин и саквинавир являются субстратами и ингибиторами CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. Одновременное применение кларитромицина (500 мг два раза в день) и саквинавира (в мягких желатиновых капсулах, 1200 мг три раза в день) у 12 здоровых добровольцев вызывало увеличение AUC и C_{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, коррекция дозы не требуется. Результаты исследования лекарственных взаимодействий с использованием саквинавира в мягких желатиновых капсулах могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при применении саквинавира в твердых желатиновых капсулах. Результаты исследования лекарственных взаимодействий при монотерапии саквинавиром могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при терапии саквинавиром/ритонавиром. При приеме саквинавира совместно с ритонавиром следует учитывать потенциальное влияние ритонавира на кларитромицин.

Особые указания

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

При применении кларитромицина сообщалось о случаях печеночной дисфункции (повышение концентрации печеночных ферментов в крови, гепатоцеллюлярный и/или холестатический гепатит с желтухой или без). Печеночная дисфункция может быть тяжелой, но обычно является обратимой. Имеются случаи печеночной недостаточности с летальным исходом, главным образом связанные с наличием



ООО «Эбботт Лэбораториз»
Российская Федерация 125171,
г. Москва, Ленинградское
шоссе 16, строение 1
Бизнес центр «Метрополис»

Тел.: +7 (495) 258 42 80
Факс: +7 (495) 258 42 81

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 лечении практически всеми антибактериальными средствами, в том числе кларитромицином, описаны случаи псевдомемброзного колита, тяжесть которого может варьироваться от легкой до угрожающей жизни. Антибактериальные препараты могут изменить нормальную микрофлору кишечника, что может привести к росту *C. difficile*. Псевдомемброзный колит, вызванный *Clostridium difficile*, необходимо подозревать у всех пациентов, испытывающих появление диареи после применения антибактериальных средств. После проведения курса антибиотикотерапии необходимо тщательное медицинское наблюдение за пациентом. Описывались случаи развития псевдомемброзного колита спустя 2 месяца после приема антибиотиков.*

Кларитромицин следует с осторожностью применять у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), тяжелой сердечной недостаточностью, гипомагниемией, выраженной брадикардией (менее 50 уд/мин), а также при одновременном применении с антариатмическими препаратами IА класса (хинидин, прокаинамид) и III класса (дофетилид, амиодарон, сotalол). При данных состояниях и при одновременном приеме препарата с этим препаратами следует регулярно проводить контроль электрокардиограммы на предмет увеличения интервала QT.

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 diphtheriae* (эритразма), заболеваниях *Aspergillus vulgaris* и рожа, а также в тех ситуациях, когда нельзя применять пенициллин.*

В случае появления острых реакций гиперчувствительности, таких как анафилактическая реакция, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром), пурпур Шенлейна-Геноха, необходимо сразу же прекратить прием кларитромицина и начать соответствующую терапию.

У пациентов, принимающих кларитромицин, сообщалось об усугублении симптомов миастении gravis.

В случае совместного применения с варфарином или другими непрямыми антикоагулянтами необходимо контролировать МНО и протромбиновое время (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом необходимо учитывать, что препарат Клацид®, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь



ООО «Эбботт Лэбораториз»
Российская Федерация 125171,
г. Москва, Ленинградское
шоссе 16, строение 1
Бизнес центр «Метрополис»

Тел.: +7 (495) 258 42 80
Факс: +7 (495) 258 42 81

250 мг/5 мл, содержит сахарозу (в 1 мл суспензии содержится 0,046 ХЕ или 0,46 г сахарозы).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и занятия другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций

Данные относительно влияния кларитромицина на способность к управлению автомобилем и механизмами отсутствуют. Следует принимать во внимание потенциальную возможность головокружения, вертиго, спутанности сознания и дезориентации, которые могут возникнуть при приеме данного препарата. Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

В случае возникновения вопросов, касающихся темы данного письма или применения препарата Клацид® (Кларитромицин), а также сообщения о нежелательных явлениях, выявленных у пациентов, получавших препарат Клацид® (Кларитромицин), просим Вас направлять их в компанию ООО «Эбботт Лэбораториз» по следующему адресу:

125171, г. Москва, Ленинградское шоссе 16а, строение 1,
Бизнес центр «Метрополис»
Телефон: +7 495 258 42 80
Факс: +7 495 258 42 81
Email: abbott-russia@abbott.com

Дополнительно, необходимо направлять сообщения о побочных действиях, в том числе побочных действиях, не указанных в инструкциях по применению лекарственных препаратов, о серьезных нежелательных реакциях, приведших к смерти, врожденным аномалиям или порокам развития либо представляющих собой угрозу жизни, требующих госпитализации или приведшей к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности; о непредвиденных нежелательных реакциях, в том числе связанных с применением лекарственного препарата в соответствии с инструкцией по применению, сущность и тяжесть которых не соответствовали информации о лекарственном препарате, содержащейся в инструкции по его применению; об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов с другими лекарственными препаратами, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применении лекарственных препаратов в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения по адресу:

109074, г. Москва, Славянская площадь 4, строение 1,
Телефон/Факс: +7 499 578 01 31
Email: pharm@roszdravnadzor.ru

С уважением,
Алексей Рягин
Менеджер по фармаконадзору
Регуляторный отдел, ООО "Эбботт Лэбораториз"