



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

Субъекты обращения
лекарственных средств

10.10.2013 № 164-1198/13

На № _____ от _____

О новых данных по безопасности
лекарственного препарата
Клацид

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 Лэбораториз» о новых данных по безопасности следующих лекарственных препаратов:

- Клацид (МНН: Кларитромицин), таблетки, покрытые оболочкой 250 мг, производства «Эбботт С.п.А.», Италия (регистрационное удостоверение П N012722/02 от 22.12.2011)
- Клацид (МНН: Кларитромицин), таблетки, покрытые оболочкой 500 мг, производства «Эбботт С.п.А.», Италия (регистрационное удостоверение ЛС-000679 от 24.05.2010)

Приложение: на 26 л. в 1 экз.

Врио руководителя

М.А. Мурашко



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: 27 сентября 2013 г.

Re: Изменения информации по безопасности препарата Клацид® (Кларитромицин), таблетки покрытые пленочной оболочкой 500 мг.

Уважаемые специалисты здравоохранения!

Компания ООО «Эбботт Лэбораториз» свидетельствует вам свое почтение и информирует о новых данных по безопасности препарата Клацид® (Кларитромицин), таблетки покрытые пленочной оболочкой 250 мг, 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 №20-3-423792/ИД/ИЗМ-У от 02.07.2013).

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

ТЕКСТ ИЗМЕНЕНИЙ

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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 *in vitro* в отношении как стандартных лабораторных штаммов бактерий, *так и выделенных у больных в ходе клинической практики. 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.

Фармакокинетика

In vivo

Исследования *in vivo* на животных показали, что кларитромицин присутствует во всех тканях, за исключением центральной нервной системы, в концентрациях, в несколько раз превышающих плазменные. Наиболее высокие концентрации (в 10-20 раз выше плазменных) обнаруживались в печени и легких.

С_{max} 14-ОН-кларитромицина не увеличивалась пропорционально дозе кларитромицина, в *то время* как период полувыведения как кларитромицина, так и его гидроксированного метаболита *имел тенденцию к увеличению* с повышением дозы.

Такая нелинейная фармакокинетика кларитромицина *в сочетании* с уменьшением образования 14-гидроксированных и N-деметилированных продуктов при высоких



дозировках указывает на нелинейный метаболизм кларитромицина, который становится более выраженным при высоких *дозировках*.

Почками выводится около 37,9 % после *перорального приема кларитромицина в дозе 250 мг* и 46 % после приема *кларитромицина в дозе 1200 мг*; кишечником выводится около 40,2 % и 29,1 % соответственно.

Пациенты

Кларитромицин и 14-ОН-метаболит *быстро проникают* в ткани и жидкости организма. *Имеются ограниченные данные пациентов, свидетельствующие о том*, что концентрация кларитромицина в цереброспинальной жидкости при пероральном приеме *незначительна* (т.е. только 1-2% сывороточного уровня в спинномозговой жидкости при нормальной проницаемости гемато-энцефалического барьера). *Концентрация* в тканях обычно в несколько раз выше, чем в сыворотке крови.

Пациенты пожилого возраста

Однако, после коррекции с учетом почечного клиренса креатинина, не было отличий в обеих группах.

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* (такие как фарингит, синусит);
- инфекции кожи и мягких тканей (такие как фолликулит, *воспаление подкожной клетчатки, розжа*);
- *диссеминированные или локализованные* микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium intracellulare*;
- локализованные инфекции, вызванные *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* и *Mycobacterium kansasii*;
- профилактика распространения инфекции, обусловленной комплексом *Mycobacterium avium* (MAC), ВИЧ-инфицированным больным с содержанием лимфоцитов CD4 (Т-хелперных лимфоцитов) не более 100 в 1 мм³.
- *эрадикация H.pylori* и снижение частоты рецидивов язвы двенадцатиперстной кишки;

Противопоказания

- Повышенная чувствительность *к компонентам препарата* и другим макролидам.
- Одновременный прием кларитромицина *с алкалоидами спорыньи, например, эрготамин, дигидроэрготамин* (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- *Одновременный прием кларитромицина с мидазоломом для перорального применения* (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- *Пациенты с наличием в анамнезе удлинения интервала QT, желудочковой аритмии или желудочковой тахикардии типа «пируэт».*
- *Пациенты с гипокалиемией (риск удлинения интервала QT).*
- *Пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью,*



одновременно с почечной недостаточностью.

- *Одновременный прием кларитромицина с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом СУР3А4 (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 печени или почек.*
- *Пациенты с холестатической желтухой/гепатитом в анамнезе, развившихся при применении кларитромицина (см. раздел «Особые указания»).*
- *Дети до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены).*

С осторожностью

- *Почечная недостаточность средней и тяжелой степени.*
- *Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени.*
- *Миастения gravis (возможно усиление симптомов).*
- *Одновременный прием кларитромицина с бензодиазепинами, такими как: алпразолам, триазолам, мидазолам для внутривенного применения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).*
- *Одновременный прием с препаратами, которые метаболизируются СУР3А: карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды спорыньи, метилпреднизолон, омепразол, непрямые антикоагулянты (например, варфарин), хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус и винбластин (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).*
- *Одновременный прием с препаратами, индуцирующими изофермент СУР3А4: рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).*
- *Одновременный прием с блокаторами кальциевых каналов, которые метаболизируются изоферментом СУР3А4 (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 IA класса (хинидин, прокаинамид) и III класса (дофетилид, амиодарон, соталол).*
- *Беременность.*

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Безопасность использования кларитромицина во время беременности и лактации *не установлена.*

Применение 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 вместе с грудным молоком. *При необходимости приема в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.*



Способ применения и дозы

Обычная рекомендованная доза кларитромицина у взрослых и детей старше 12 лет – 250 мг 2 раза в день.

Обычная продолжительность лечения составляет *от 5 до 14 дней.*

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

Дозы для лечения микобактериальных инфекций, кроме туберкулеза:

При микобактериальных инфекциях **рекомендована доза кларитромицина 500 мг 2 раза в день.**

Лечение **диссеминированных МАС** инфекций у пациентов со СПИД следует продолжать до тех пор, пока имеется клиническая и микробиологическая **эффективность.** Кларитромицин следует назначать в комбинации с другими антимикробными препаратами, **активными в отношении данных возбудителей.** Длительность лечения **других нетуберкулезных микобактериальных инфекций** устанавливает врач.

Для профилактики инфекций, вызванных МАС:

Рекомендуемая доза кларитромицина для взрослых – 500 мг 2 раза в день.

Для эрадикации *H. pylori*.

Комбинированное лечение тремя препаратами:

Кларитромицин, по 500 мг 2 раза в день, в комбинации с омепразолом, **по 20 мг 2 раза в день** и амоксициллином, по 1000 мг 2 раза в день, в течение 7-10 дней.

Пациенты с почечной недостаточностью

Больным с клиренсом креатинина (КК) менее 30 мл/мин назначают половину обычной дозы кларитромицина (**в данном случае используется доза 250 мг**).

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: анафилактическая 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**).

Со стороны нервной системы

Часто: головная боль, бессонница;

Нечасто: потеря сознания¹, дискинезия¹, головокружение, сонливость, тремор, 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, пурпура 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, прокталгия², стоматит, глоссит, вздутие живота⁴, запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм, холестаза⁴, 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, anosmia.

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), аспаратаминотрансферазы (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.

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: псевдомембранозный 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 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 концентрации АСТ и АЛТ в крови. Также отмечались случаи нежелательных явлений с низкой частотой возникновения, такие как *одышка*, бессонница и сухость во рту.

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

¹ *Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении препарата Кларид®[®], лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.*

² *Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении препарата Кларид®[®], таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.*

³ *Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении препарата Кларид®[®], порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.*

⁴ *Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении препарата Кларид®[®], таблетки покрытые пленочной оболочкой.*

Передозировка

Симптомы: прием большой дозы кларитромицина *может вызвать* симптомы нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Лечение: при передозировке следует удалить неабсорбированный препарат из желудочно-кишечного тракта и *провести* симптоматическую терапию. Гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывают 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:

Цизаприд, пимозид, терфенадин и астемизол

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

Алкалоиды спорыньи

Постмаркетинговые исследования показывают, что при совместном применении кларитромицина с эрготамином или дигидроэрготамином возможны следующие эффекты,



связанные с острым отравлением препаратами группы эрготаминов: сосудистый спазм, ишемия конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему. **Одновременное применение кларитромицина и алкалоидов спорыньи противопоказано (см. раздел “Противопоказания”).**

Влияние других лекарственных препаратов на кларитромицин

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

Следующие препараты обладают доказанным или предполагаемым влиянием на концентрацию кларитромицин 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 кларитромицин и, таким образом, понижать концентрацию кларитромицин в плазме и ослаблять терапевтический эффект, и вместе с тем повышать концентрацию 14-ОН-кларитромицин – метаболита, также являющегося микробиологически активным. Поскольку микробиологическая активность кларитромицин и 14-ОН-кларитромицин отличается в отношении различных бактерий, терапевтический эффект может снижаться при совместном применении кларитромицин и индукторов ферментов.

Этравирин

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

Флуконазол

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

Пероральные гипогликемические средства/инсулин

При совместном применении кларитромицин 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 и росиглитазон, может иметь место ингибирование фермента СУР3А 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 «пируэт» 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 СУР3А

Совместный прием кларитромицина, который, как известно, ингибирует изофермент СУР3А, и препаратов, первично метаболизирующихся СУР3А, может ассоциироваться с взаимным повышением их концентраций, что может усилить или продлить как терапевтические, так и побочные эффекты. Кларитромицин следует с осторожностью применять пациентам, получающим препараты, являющиеся субстратами изофермента СУР3А, 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 СУР3А.

Также к СУР3А агонистам относятся следующие препараты, противопоказанные к совместному применению с кларитромицином: атемизол, 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 статины в значительной степени метаболизируются изоферментом СУР3А4, 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, независимые от метаболизма СУР3А (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 рН желудка в течение 24 часов составило 5,2 при приеме омепразола в отдельности и 5,7 при приеме омепразола совместно с кларитромицином.

Силденафил, тадалафил и варденафил

Каждый из этих ингибиторов фосфодиэстеразы метаболизируется, по крайней мере, частично с участием 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 тщательно 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 триазолама возможно воздействие на центральную нервную систему (ЦНС), например сонливость и спутанность сознания. В связи с этим, в случае совместного применения, рекомендуется следить за симптомами нарушения ЦНС.

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.

Одновременное применение кларитромицина и колхицина противопоказано пациентам с нарушенной функцией печени или почек (см. раздел “Противопоказания”).

Дигоксин

Предполагается, что дигоксин является субстратом для Pgp. Известно, что кларитромицин ингибирует Pgp. При совместном приеме кларитромицина и дигоксина ингибирование Pgp 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 атазанавира (400 мг один раз в день) может привести к двукратному увеличению воздействия кларитромицина и уменьшению воздействия 14-ОН-кларитромицина на 70 %, с увеличением AUC атазанавира на 28 %. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина уменьшение его дозы у пациентов с нормальной 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.

Блокаторы кальциевых каналов

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

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 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 псевдомембранозного колита, тяжесть которого может варьироваться от легкой до угрожающей жизни. Антибактериальные препараты могут изменить нормальную микрофлору кишечника, что может привести к росту *C. difficile*. Псевдомембранозный 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 псевдомембранозного 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 антиаритмическими препаратами IA класса (хинидин, прокаинамид) и III класса (дофетилид, амиодарон, соталол). При данных состояниях и при одновременном приеме препарата с этими препаратами следует регулярно проводить контроль электрокардиограммы на предмет увеличения интервала QT.

Возможно развитие перекрестной резистентности к кларитромицину и другим антибиоткам 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* (эритразма), заболеваниях *acne vulgaris* и роза, 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), пурпура 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»).

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



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

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 скорости психомоторных реакций.

В случае возникновения вопросов, касающихся темы данного письма или применения препарата Клацид® (Кларитромицин), а так же 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 Ряхин
Менеджер по фармаконадзору
Регуляторный отдел, ООО "Эбботт Лэбораториз"





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: 27 сентября 2013 г.

Re: Изменения информации по безопасности препарата Кларитромицин® (Кларитромицин), таблетки покрытые пленочной оболочкой 250 мг.

Уважаемые специалисты здравоохранения!

Компания ООО «Эбботт Лэбораториз» свидетельствует вам свое почтение и информирует о новых данных по безопасности препарата Кларитромицин® (Кларитромицин), таблетки покрытые пленочной оболочкой 250 мг, 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 №20-3-423793/ИД/ИЗМ-У от 02.07.2013).

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

ТЕКСТ ИЗМЕНЕНИЙ

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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 *in vitro* в отношении как стандартных лабораторных штаммов бактерий, *так и выделенных у больных в ходе клинической практики. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) кларитромицина для большинства возбудителей меньше, чем МПК эритромицина в среднем на одно \log_2 разведение. Оказывает бактерицидное действие в отношении Helicobacter pylori, данная активность кларитромицина выше при нейтральном pH, чем при кислом.*

Кроме того, данные in vitro и in vivo указывают на то, что кларитромицин действует на клинически значимые виды микобактерий.

Фармакокинетика

In vivo

Исследования *in vivo* на животных показали, что кларитромицин присутствует во всех тканях, за исключением центральной нервной системы, в концентрациях, в несколько раз превышающих плазменные. Наиболее высокие концентрации (в 10-20 раз выше плазменных) обнаруживались в печени и легких.

S_{max} 14-ОН-кларитромицина не увеличивалась пропорционально дозе кларитромицина, в то время как период полувыведения как кларитромицина, так и его гидроксированного метаболита имел тенденцию к увеличению с повышением дозы.

Такая нелинейная фармакокинетика кларитромицина в сочетании с уменьшением образования 14-гидроксированных и N-деметилованных продуктов при высоких



дозировках указывает на нелинейный метаболизм кларитромицина, который становится более выраженным при высоких *дозировках*.

Почками выводится около 37,9 % после *перорального приема кларитромицина в дозе 250 мг* и 46 % после приема *кларитромицина в дозе 1200 мг*; кишечником выводится около 40,2 % и 29,1 % соответственно.

Пациенты

Кларитромицин и 14-ОН-метаболит *быстро проникают* в ткани и жидкости организма. *Имеются ограниченные данные пациентов, свидетельствующие о том, что концентрация кларитромицина в цереброспинальной жидкости при пероральном приеме незначительна* (т.е. только 1-2% сывороточного уровня в спинномозговой жидкости при нормальной проницаемости гемато-энцефалического барьера). *Концентрация* в тканях обычно в несколько раз выше, чем в сыворотке крови.

Пациенты пожилого возраста

Однако, после коррекции с учетом почечного клиренса креатинина, не было отличий в обеих группах.

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* (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 chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* и *Mycobacterium kansasii*;
- профилактика распространения инфекции, обусловленной комплексом *Mycobacterium avium* (MAC), ВИЧ-инфицированным больным с содержанием лимфоцитов CD4 (Т-хелперных лимфоцитов) не более 100 в 1 мм³.
- *эрадикация H.pylori* и снижение частоты рецидивов язвы двенадцатиперстной кишки;
- одонтогенные инфекции.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность *к компонентам препарата* и другим макролидам.
- 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 «пируэт».*
- *Пациенты с гипокалиемией (риск удлинения интервала QT).*
- *Пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью,*



одновременно с почечной недостаточностью.

- *Одновременный прием кларитромицина с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом СУР3А4 (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 печени или почек.*
- *Пациенты с холестатической желтухой/гепатитом в анамнезе, развившихся при применении кларитромицина (см. раздел «Особые указания»).*
- *Дети до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены).*

С осторожностью

- *Почечная недостаточность средней и тяжелой степени.*
- *Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени.*
- *Миастения gravis (возможно усиление симптомов).*
- *Одновременный прием кларитромицина с бензодиазепинами, такими как: алпразолам, триазолам, мидазолам для внутривенного применения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).*
- *Одновременный прием с препаратами, которые метаболизируются СУР3А: карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды спорыньи, метилпреднизолон, омепразол, непрямые антикоагулянты (например, варфарин), хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус и винбластин (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).*
- *Одновременный прием с препаратами, индуцирующими изофермент СУР3А4: рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).*
- *Одновременный прием с блокаторами кальциевых каналов, которые метаболизируются изоферментом СУР3А4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем).*
- *Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), тяжелой сердечной недостаточностью, гипомagneмией, выраженной брадикардией (менее 50 уд/мин), а также пациенты, одновременно принимающие антиаритмические препараты IA класса (хинидин, прокаинамид) и III класса (дофетилид, амиодарон, соталол).*
- *Беременность.*

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Безопасность использования кларитромицина во время беременности и лактации не установлена.

Применение 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 вместе с грудным молоком. При необходимости приема в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.



Способ применения и дозы

Взрослым и детям старше 12 лет – по 1 таблетке (250 мг) 2 раза в день.

Обычная продолжительность лечения составляет от 5 до 14 дней.

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

Дозы для лечения микобактериальных инфекций, кроме туберкулеза:

При микобактериальных инфекциях **рекомендована доза кларитромицина 500 мг 2 раза в день.**

Лечение **диссеминированных** МАС инфекций у пациентов со СПИД следует продолжать до тех пор, пока имеется клиническая и микробиологическая **эффективность**. Кларитромицин следует назначать в комбинации с другими антимикробными препаратами, **активными в отношении данных возбудителей**. Длительность лечения **других нетуберкулезных микобактериальных инфекций** устанавливает врач.

Для профилактики инфекций, вызванных МАС:

Рекомендуемая доза кларитромицина для взрослых – 500 мг 2 раза в день.

При **одонтогенных** инфекциях доза кларитромицина составляет 250 мг (1 таблетка) 2 раза в день в течение 5 дней.

Для эрадикации *H. pylori*.

Комбинированное лечение тремя препаратами:

Кларитромицин, по 500 мг 2 раза в день, в комбинации с омепразолом, по 20 мг 2 раза в день и амоксициллином, по 1000 мг 2 раза в день, в течение 7-10 дней.

Пациенты с почечной недостаточностью

Больным с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин назначают половину обычной дозы кларитромицина, т.е. 250 мг (1 таблетка) 1 раз в день или, при более тяжелых инфекциях, по 1 таблетке (250 мг) 2 раза в день.

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: анафилактическая 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).

Со стороны нервной системы

Часто: головная боль, бессонница;

Нечасто: потеря сознания¹, дискинезия¹, головокружение, сонливость, тремор, 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, пурпура 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, прокталгия², стоматит, глоссит, вздутие живота⁴, 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, anosmia.

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), аспаратаминотрансферазы (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.

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: псевдомембранозный колит, розжа, эритразма.

Пациенты с подавленным иммунитетом

У пациентов со СПИДом 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 концентрации АСТ и АЛТ в крови. Также отмечались случаи нежелательных явлений с низкой частотой возникновения, такие как *одышка*, бессонница и сухость во рту.

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

¹ Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении препарата Кларид[®], лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

² Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении препарата Кларид[®], таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

³ Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении препарата Кларид[®], порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.

⁴ Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении препарата Кларид[®], таблетки покрытые пленочной оболочкой.

Передозировка

Симптомы: прием большой дозы кларитромицина ***может вызвать*** симптомы нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Лечение: при передозировке следует удалить неабсорбированный препарат из желудочно-кишечного тракта и ***провести*** симптоматическую терапию. Гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывают 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:

Цизаприд, пимозид, терфенадин и астемизол

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

Алкалоиды спорыньи



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

Влияние других лекарственных препаратов на кларитромицин

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

Следующие препараты обладают доказанным или предполагаемым влиянием на концентрацию кларитромицин 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 кларитромицин и, таким образом, понижать концентрацию кларитромицин в плазме и ослаблять терапевтический эффект, и вместе с тем повышать концентрацию 14-ОН-кларитромицин – метаболита, также являющегося микробиологически активным. Поскольку микробиологическая активность кларитромицин и 14-ОН-кларитромицин отличается в отношении различных бактерий, терапевтический эффект может снижаться при совместном применении кларитромицин и индукторов ферментов.

Этравирин

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

Флуконазол

Совместный прием флуконазола в дозе 200 мг ежедневно и кларитромицин в дозе 500 мг два раза в день у 21 здорового добровольца привел к увеличению среднего значения минимальной равновесной концентрации кларитромицин (C_{min}) и AUC на 33 % и 18 % соответственно. При этом совместный прием значительно не влиял на среднюю равновесную концентрацию активного метаболита 14-ОН-кларитромицин. Коррекция дозы кларитромицин 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 и росиглитазон, может иметь место ингибирование фермента СУР3А 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 «пируэт» 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 СУР3А

Совместный прием кларитромицина, который, как известно, ингибирует изофермент СУР3А, и препаратов, первично метаболизирующихся СУР3А, может ассоциироваться с взаимным повышением их концентраций, что может усилить или продлить как терапевтические, так и побочные эффекты. Кларитромицин следует с осторожностью применять пациентам, получающим препараты, являющиеся субстратами изофермента СУР3А, 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 СУР3А.

Также к СУР3А 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 статины в значительной степени метаболизируются изоферментом СУР3А4, 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 СУР3А (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} AUC₀₋₂₄, и $T_{1/2}$ увеличились на 30 %, 89 %, и 34 % соответственно). Среднее значение рН желудка в течение 24 часов составило 5,2 при приеме омепразола в отдельности и 5,7 при приеме омепразола совместно с кларитромицином.

Силденафил, тадалафил и варденафил

Каждый из этих ингибиторов фосфодиэстеразы метаболизируется, по крайней мере, частично с участием 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 тщательно 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 триазолама возможно воздействие на центральную нервную систему (ЦНС), например сонливость и спутанность сознания. В связи с этим, в случае совместного применения, рекомендуется следить за симптомами нарушения ЦНС.

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. Одновременное применение кларитромицина и колхицина противопоказано пациентам с нарушенной функцией печени или почек (см. раздел “Противопоказания”).

Дигоксин

Предполагается, что дигоксин является субстратом для Pgp. Известно, что кларитромицин ингибирует Pgp. При совместном приеме кларитромицина и дигоксина ингибирование Pgp кларитромицином может привести к усилению действия 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 дидезоксинозином. Поскольку кларитромицин может препятствовать всасыванию зидовудина при их одновременном приеме внутрь у взрослых пациентов, подобное взаимодействие вряд ли возможно при использовании кларитромицина внутривенно.

Фенитоин и вальпроевая кислота

Имеются данные о взаимодействиях ингибиторов СYP3A (включая кларитромицин) с препаратами, которые не метаболизируются с помощью СYP3A (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 СYP3A. Существует свидетельство двунаправленного взаимодействия этих препаратов. Совместное применение кларитромицина (500 мг два раза в день) и атазанавира (400 мг один раз в день) может привести к двукратному увеличению воздействия кларитромицина и уменьшению воздействия 14-ОН-кларитромицина на 70 %, с увеличением AUC атазанавира на 28 %. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина уменьшение его дозы у пациентов с нормальной 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.

Блокаторы кальциевых каналов

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

Итраконазол

Кларитромицин и итраконазол являются субстратами и ингибиторами 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



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 псевдомембранозного колита, тяжесть которого может варьироваться от легкой до угрожающей жизни. Антибактериальные препараты могут изменить нормальную микрофлору кишечника, что может привести к росту *C. difficile*. Псевдомембранозный 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 псевдомембранозного колита спустя 2 месяца после приема антибиотиков.*

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

Возможно развитие перекрестной резистентности к кларитромицину и другим антибиоткам 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* (эритразма), заболеваниях *acne vulgaris* и роза, 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), пурпура 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»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и занятия другими



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

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 так же 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 Ряхин
Менеджер по фармаконадзору
Регуляторный отдел, ООО "Эбботт Лэбораториз"

