



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

14.10.2013 № 164-1210/13

На № _____ от _____

О новых данных по безопасности
лекарственного препарата
Клацид СР

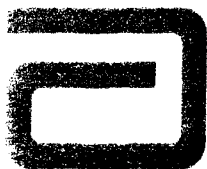
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, сообщает следующее.

Росздравнадзор доводит до сведения специалистов здравоохранения письмо ООО «Эбботт Лэбораториз» о новых данных по безопасности лекарственного препарата Клацид СР (МНН: Кларитромицин), таблетки пролонгированного действия покрытые пленочной оболочкой, 500 мг (блистер) 5/7/10/14 x 1/2 (пачка картонная), производства «Эйсика Куинборо Лимитед», Великобритания (регистрационное удостоверение П N015763/01 от 04.06.2009).

Приложение: на 11 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: 04 октября 2013 г.

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

Уважаемые специалисты здравоохранения!

Компания ООО «Эбботт Лэбораториз» свидетельствует вам свое почтение и информирует о новых данных по безопасности препарата Кларитромицин® (Кларитромицин), таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой 500 мг, производства Эйсика Куинборо Лимитед, Великобритания, на основании изменений, утвержденных министерством здравоохранения Российской Федерации (решение о внесении изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный препарат для медицинского применения №20-3-434836/ИД/ИЗМ-У от 14.08.2013).

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 \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.*

Другие микроорганизмы

Mycoplasma pneumoniae

Chlamydia pneumoniae (TWAR)

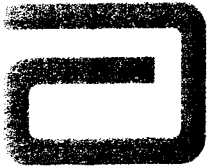
Продукция бета-лактамазы не оказывает влияния на активность кларитромицина.

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

Helicobacter pylori

*Чувствительность *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.*

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



Аэробные грам-положительные микроорганизмы

Streptococcus agalactiae

Streptococci (группы C, F, G)

Viridans group streptococci

Основным метаболитом кларитромицина в организме человека является микробиологически активный метаболит 14-гидроксикларитромицин (14-ОН-кларитромицин). *Микробиологическая активность метаболита такая же, как у исходного соединения, или в 1-2 раза слабее в отношении большинства микроорганизмов. Исключение составляет H.influenzae, в отношении которого эффективность метаболита в два раза выше.*

Фармакокинетика

Всасывание

При приеме *повторных доз* препарата кумуляции *практически* не обнаружено, и характер метаболизма в организме человека не изменялся.

Распределение, метаболизм и выведение

Здоровые

У пациентов, принимающих 500 мг препарата Кладид[®] СР один раз в день *после приема пищи*, максимальная концентрация (C_{max}) кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина в плазме крови составляла 1,3 и 0,48 мкг/мл соответственно. Такая нелинейная фармакокинетика кларитромицина в сочетании с уменьшением образования 14-гидроксилированных и N-деметилованных продуктов при высоких дозировках указывает на нелинейный метаболизм кларитромицина, который становится более *выраженным* при высоких дозировках.

Пациенты

Кларитромицин и его метаболит 14-ОН-кларитромицин 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*).

Нарушения функции печени

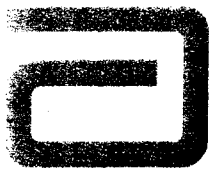
У пациентов с умеренным и *тяжелым* нарушениями функционального состояния печени, но с сохраненной функцией почек коррекция *дозы* кларитромицина не требуется. *Равновесная концентрация в плазме крови и системный клиренс кларитромицина не отличаются у больных данной группы и здоровых пациентов. Равновесная концентрация 14-ОН-кларитромицина у людей с нарушениями функции печени ниже, чем у здоровых.*

Нарушения функции почек

При нарушении функции почек увеличиваются C_{max} и минимальная концентрация (C_{min}) кларитромицина в плазме крови, период полувыведения, площадь под фармакокинетической кривой "концентрация - время" (AUC) кларитромицина и его метаболита 14-ОН-кларитромицина. Константа элиминации и выведение с мочой уменьшаются. Степень изменений этих параметров зависит от степени нарушения функции почек.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста концентрация кларитромицина и его метаболита 14-ОН-кларитромицина в крови была выше, а выведение медленнее, *чем у группы молодых*



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

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к кларитромицину микроорганизмами:

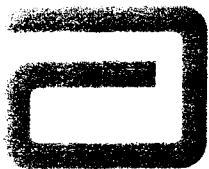
- инфекции нижних дыхательных путей (такие как бронхит, пневмония);
- инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (такие как фарингит, синусит);
- инфекции кожи и мягких тканей (такие как фолликулит, воспаление подкожной клетчатки, рожа).

Противопоказания

- Тяжелая почечная недостаточность – клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин.
- *Одновременный прием кларитромицина с алкалоидами спорыньи, например, эрготамин, дигидроэрготамин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).*
- *Одновременный прием кларитромицина с мидазолом 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, протекающей одновременно с почечной недостаточностью.
- *Одновременный прием кларитромицина с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом СYP3A4 (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»).
- Период грудного вскармливания.
- Дети до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

- Почечная недостаточность средней степени тяжести.
- Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени.
- *Одновременный прием кларитромицина с бензодиазепинами, такими как алпразолам, триазолам, мидазолам для внутривенного применения (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).*
- *Одновременный прием с препаратами, которые метаболизируются изоферментом СYP3A, например, карбамазепин, цистостазол, циклоспорин, дизопирамид, метилпреднизолон, омепразол, непрямые антикоагулянты (например, варфарин), хинидин, рифабутин, силденафил, таколлимус,*



винбластин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

- *Одновременный прием с препаратами, индуцирующими изофермент CYP3A4, например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).*
- *Одновременный прием с блокаторами кальциевых каналов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем).*
- *Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), тяжелой сердечной недостаточностью, гипомагнемией, 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.

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

Способ применения и дозы

Препарат назначают внутрь.

Взрослым и детям старше 12 лет – по 1 таблетке (500 мг) 1 раз в день во время еды.

При тяжелых инфекциях дозу увеличивают до 2 таблеток (1000 мг) 1 раз в день *во время еды.*

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

Нарушения функции почек

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин) применение препарата Кларид[®] СР противопоказано. У пациентов с нарушением функции почек средней степени (КК от 30 до 60 мл/мин) дозу препарата уменьшают вдвое, что составляет не более 500 мг (1 таблетка) в сутки.

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).

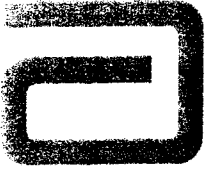
Аллергические реакции

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».

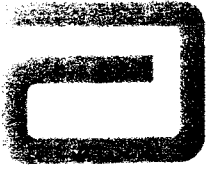
Лабораторные показатели

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, эритезма.

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.

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

** 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 во время клинических исследований, а также постмаркетингового применения препарата Клацид[®], лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.*

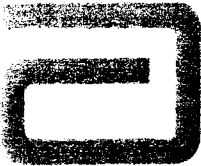
² *Сообщения о данных побочных реакциях были получены во время клинических исследований, а также постмаркетингового применения препарата Клацид[®], таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.*

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 пленочной оболочкой.*

Передозировка

Лечение: при передозировке следует удалить неабсорбированный препарат из желудочно-кишечного тракта и провести симптоматическую терапию.



Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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.

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 этих возбудителей, поэтому для лечения MAC следует рассматривать альтернативное лечение.*

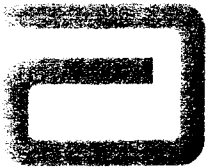
Пероральные гипогликемические средства/инсулин

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

Действие кларитромицина на другие лекарственные препараты

Взаимодействия, обусловленные CYP3A

Метаболизм следующих препаратов/классов осуществляется тем же изоферментом



СУРЗА, что и метаболизм кларитромицина, например, алпрозолам, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, **непрямые** антикоагулянты (например, варфарин), хинидин, рифабутин, силденафил, таколимус, триазолам и винбластин.

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 СУРЗА4, 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, не зависящие от метаболизма СУРЗА (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.

Теofilлин, карбамазепин

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

Бензодиазепины (например, алпрозолам, мидазолам, триазолам)

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.

Взаимодействия с другими препаратами

Колхицин

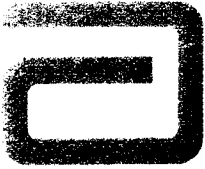
Следует контролировать развитие клинических симптомов отравления колхицином. У пациентов с нормальной функцией почек и печени необходимо снижать дозу колхицина при одновременном применении с кларитромицином.

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

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 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

У пациентов с КК менее 30 мл/мин дозу кларитромицина следует снизить на 75%, используя для этого соответствующую лекарственную форму кларитромицина.

Блокаторы кальциевых каналов

При одновременном применении кларитромицина и блокаторов кальциевых каналов, которые метаболизируются изоферментом СYP3A4 (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 СYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. Кларитромицин может повысить концентрацию итраконазола в плазме, в то время как итраконазол может повысить плазменную концентрацию кларитромицина.

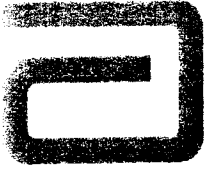
Саквинавир

Кларитромицин и саквинавир являются субстратами и ингибиторами СYP3A, 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 вызвало увеличение АUC и C_{max} саквинавира на 177 % и 187 % соответственно в сравнении с приемом саквинавира в отдельности. Значения АUC и C_{max} кларитромицина были приблизительно на 40 % выше, чем при монотерапии кларитромицином. Результаты исследования лекарственных взаимодействий при монотерапии саквинавиром могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при терапии саквинарином/ритонавиром.

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 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.

*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.*

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 кларитромицина с этими препаратами следует регулярно проводить контроль электрокардиограммы на предмет увеличения интервала QT.

*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 рожа, а так же 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

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 применении данного препарата.

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях 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

В случае возникновения вопросов, касающихся темы данного письма или применения препарата Кластид[®] (Кларитромицин), а так же сообщения о нежелательных явлениях, выявленных у пациентов, получавших препарат Кластид[®] (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"