



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

30.10.2013 № 164-1284/13

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 лекарственного препарата Клацид (МНН: Кларитромицин), лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500 мг, производства «Фамар Лэгль», Франция (регистрационное удостоверение П N012673/01 от 03.10.2011).

Приложение: на 8 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: 22 октября 2013

Re: Изменения информации по безопасности препарата Кларид® (Кларитромицин), лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500 мг.

Уважаемые специалисты здравоохранения!

Компания ООО «Эбботт Лэбораториз» свидетельствует вам свое почтение и информирует о новых данных по безопасности препарата *Кларид® (Кларитромицин), лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500 мг*, производства Фамар Лэглъ, Франция, на основании изменений, утвержденных министерством здравоохранения Российской Федерации (решение о внесении изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный препарат для медицинского применения №20-3-435923/ИД/ИЗМ-У от 19.09.2013).

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.*

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

Активность кларитромицина в отношении большинства штаммов перечисленных ниже микроорганизмов доказана как in vitro, так и в клинической практике при заболеваниях, перечисленных в разделе «Показания к применению».

Фармакокинетика

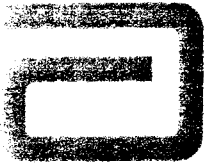
Больные с микобактериальными инфекциями

В настоящее время нет обобщенных данных по внутривенному применению (в/в) кларитромицина при микобактериальных инфекциях, имеются фармакокинетические данные применения таблеток кларитромицина при этих инфекциях.

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к кларитромицину микроорганизмами:

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



- диссеминированные или локализованные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium intracellulare*;
- локализованные инфекции, вызванные *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* и *Mycobacterium kansasii*.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата и другим макролидам.
- **Одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин** (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- **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, протекающей одновременно с почечной недостаточностью.**
- **Одновременный прием кларитромицина с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4 (ловастатин, симvastатин), 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 18 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. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- **Одновременный прием с препаратами, которые метаболизируются изоферментом CYP3A, например, карбамазепин, циклостазол, циклоспорин, дизопирамид, метилпреднизолон, омепразол, непрямые антикоагулянты (например, варфарин), хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус, 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, 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.**

Побочное действие

Аллергические реакции

Часто: сыпь.

Нечасто: анафилактическая реакция¹, гиперчувствительность, дерматит буллезный¹, зуд, крапивница, **макуло-папулезная сыпь**³.

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 возбудимость**³, **крик**³.

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.

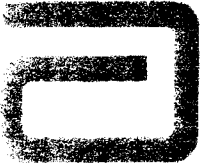
Со стороны обмена веществ и питания

Нечасто: анорексия, ухудшение аппетита.

Неизвестно: **гипогликемия**.

Со стороны опорно-двигательного аппарата

Нечасто: **мышечный спазм**³, костно-мышечная скованность¹, **миалгия**².



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 т.ч. холестатический или 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), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТП)⁴, щелочной фосфатазы⁴, 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

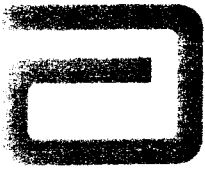
Нечасто: целлюлит¹, кандидоз, гастроэнтерит², вторичные инфекции³ (в том числе вагинальные).

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.

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 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

В случае передозировки следует прекратить применение в/в кларитромицина и начать проводить соответствующую *симптоматическую* терапию.

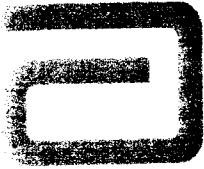
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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”).

Взаимодействия, обусловленные СYP3A

Метаболизм следующих препаратов/классов осуществляется тем же изоферментом СYP3A, что и метаболизм кларитромицина, например, алпрозолам, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, *непрямые* антикоагулянты (например, варфарин), хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус, триазолам и винбластин. *Также к СYP3A агонистам относятся следующие препараты, противопоказанные к совместному применению с кларитромицином: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, ловастатин, симвастатин и алкалоиды*



спорыньи (см. раздел «Противопоказания»).

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 СYP3A4, 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 СYP3A (например, флувастатин).

Колхицин

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»).

Фенитоин и вальпроевая кислота

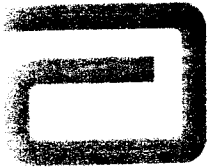
Имеются данные о взаимодействиях ингибиторов СYP3A (включая кларитромицин) с препаратами, которые не метаболизируются с помощью СYP3A (фенитоином и вальпроевой кислотой). Для данных препаратов, при совместном применении с кларитромицином, рекомендуется определение их сывороточных концентраций, так как имеются сообщения об их повышении.

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, брадиаритмия и лактоацидоз возможны при одновременном приеме кларитромицина и верапамила.

Особые указания

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.

Кларитромицин следует с осторожностью применять у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), тяжелой сердечной недостаточностью, гипомагнемией, 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.

В случае совместного применения с варфарином или другими непрямymi 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

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



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

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"