МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-000106- 290818
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Кларитромицин Санофи

Регистрационный номер: ЛС-000106.

Торговое наименование: Кларитромицин Санофи.

Международное непатентованное наименование: кларитромицин.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

1 таблетка содержит: *действующее вещество:* кларитромицин – 250,00/500,00 мг; *вспомогательные вещества: ядро*: кроскармеллоза натрия – 35,00/70,00 мг, крахмал прежелатинизированный – 65,00/130,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 85,30/170,60 мг, кремния диоксид коллоидный – 7,20/14,40 мг, повидон К-30 – 20,00/40,00 мг, стеариновая кислота – 12,50/25,00 мг, тальк – 17,50/35,00 мг, магния стеарат – 7,50/15,00 мг; *пленочная оболочка*: гипролоза – 1,00/2,00 мг, гипромеллоза (вязкость 15 спз) – 13,00/26,00 мг, пропиленгликоль – 8,60/17,20 мг, сорбитана олеат модифицированный – 1,00/2,00 мг, ванилин – 0,55/1,10 мг, титана диоксид – 3,00/6,00 мг, краситель хинолиновый желтый – 0,50/0,50 мг, сорбиновая кислота – 0,55/1,10 мг.

Описание

Таблетки 250 мг: овальные двояковыпуклые таблетки желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки 500 мг: продолговатые двояковыпуклые таблетки желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с риской на одной из сторон.

Вид на изломе: от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик - макролид.

Код АТХ: J01FA09.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Кларитромицин является полусинтетическим антибиотиком группы макролидов и оказывает антибактериальное действие, взаимодействуя с 50S рибосомальной субъединицей 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 пациентов в ходе клинической практики. Проявляет высокую активность в отношении многих аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) кларитромицина для большинства возбудителей меньше, чем МПК эритромицина в среднем на одно $\log_2$ разведение.

Кларитромицин *in vitro* высокоактивен в отношении *Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae.* Оказывает бактерицидное действие в отношении *Helicobacter pylori,* данная активность кларитромицина выше при нейтральном значении pH, чем при кислом.

Кроме того, данные *in vitro* и *in vivo* указывают на то, что кларитромицин действует на клинически значимые виды микобактерий. *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas spp.,* также как и другие, не ферментирующие лактозу грамотрицательные бактерии, не чувствительны к кларитромицину.

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

Аэробные грамположительные микроорганизмы

Staphylococcus aureus

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Listeria monocytogenes

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae

Legionella pneumophila

Другие микроорганизмы

Mycoplasma pneumoniae

Chlamydia pneumoniae (TWAR)

Микобактерии

Mycobacterium leprae

Mycobacterium kansasii

Mycobacterium chelonae

Mycobacterium fortuitum

Mycobacterium avium complex (MAC) - комплекс, включающий: *Mycobacterium avium*

Mycobacterium intracellulare

Продукция бета-лактамазы не оказывает влияния на активность кларитромицина. Большинство штаммов стафилококков, резистентных к метициллину и оксациллину, обладают устойчивостью и к кларитромицину.

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 грамположительные микроорганизмы

Streptococcus agalactiae

Streptococci (группы C, F, G)

Viridans group streptococci

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Bordetella pertussis

Pasteurella multocida

Анаэробные грамположительные микроорганизмы

Clostridium perfringens

Peptococcus niger

Propionibacterium acnes

Анаэробные грамотрицательные микроорганизмы

Bacteroides melaninogenicus

Спирохеты

Borrelia burgdorferi

Treponema pallidum

Кампилобактерии

Campilobacter jejuni

Основным метаболитом кларитромицина в организме человека является микробиологически активный метаболит 14-гидроксикларитромицин (14-ОН-кларитромицин). Микробиологическая активность метаболита такая же, как у исходного вещества, или в 1-2 раза слабее в отношении большинства микроорганизмов. Исключение составляет *H.influenzae*, в отношении которой эффективность метаболита в 2 раза выше. Исходное соединение и его основной метаболит оказывают либо аддитивный, либо синергический эффект в отношении *H.influenzae* в условиях *in vitro* и *in vivo* в зависимости от штамма бактерий.

Тест на чувствительность

Принимая во внимание распространенность резистентности *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus spp.* к макролидам, важно проводить тест чувствительности при назначении кларитромицина пациентам с внебольничной пневмонией.

Инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести чаще всего вызываются *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes.* При этом оба возбудителя могут быть устойчивы к макролидам. Поэтому важно проводить тест на чувствительность возбудителя при выборе антибиотика.

Фармакокинетика

Всасывание

Препарат быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Абсолютная биодоступность составляет около 50 %. При многократном применении дозы препарата кумуляции практически не обнаружено, и характер метаболизма в организме человека не изменялся. Прием пищи непосредственно перед применением препарата увеличивал биодоступность в среднем на 25 %. В целом, это повышение незначительно и должно

иметь небольшую клиническую значимость при рекомендуемых режимах дозирования. Таким образом, кларитромицин может применяться независимо от приема пищи.

Распределение, метаболизм и выведение

In vitro

Кларитромицин связывается с белками плазмы крови на 70 % в концентрации от 0,45 до 4,5 мкг/мл. При концентрации 45 мкг/мл связывание снижается до 41 %, вероятно, в результате насыщения мест связывания. Это наблюдается только при концентрациях, многократно превышающих терапевтическую.

In vivo

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

Здоровые лица

При назначении кларитромицина в дозе 250 мг 2 раза в сутки максимальная равновесная концентрация (C_{max}) кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина в плазме крови достигалась через 1-3 дня и составляла 1 мкг/мл и 0,6 мкг/мл соответственно. Период полувыведения ($T_{1/2}$) кларитромицина и его основного метаболита составил 3-4 ч и 5-6 ч, соответственно. При назначении кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза в сутки C_{max} кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина в плазме крови достигалась после применения 5-ой дозы и составила в среднем 2,7 - 2,9 мкг/мл и 0,83 - 0,88 мкг/мл соответственно. $T_{1/2}$ кларитромицина и его основного метаболита составил 4,5 - 4,8 ч и 6,9 - 8,7 ч соответственно.

C_{max} 14-ОН-кларитромицина не увеличивалась пропорционально дозе кларитромицина, в то время как $T_{1/2}$ кларитромицина и его гидроксилированного метаболита имел тенденцию к увеличению с повышением дозы. Такая нелинейная фармакокинетика кларитромицина в сочетании с уменьшением образования 14-гидроксилированных и N-деметилированных продуктов при высоких дозах указывает на нелинейный метаболизм кларитромицина, который становится более выраженным при высоких дозах.

Почками выводится около 37,9 % кларитромицина в дозе 250 мг после приема внутрь и 46 % после применения кларитромицина в дозе 1200 мг, через кишечник выводится около 40,2 % и 29,1 %, соответственно.

Пациенты

Кларитромицин и 14-ОН-метаболит быстро проникают в ткани и жидкости организма. Имеются ограниченные данные, свидетельствующие о том, что концентрация кларитромицина в цереброспинальной жидкости при приеме внутрь незначительна (т.е. только 1 - 2 % от концентрации в сыворотке крови при нормальной проницаемости гематоэнцефалического барьера). Концентрация в тканях обычно в несколько раз выше, чем в сыворотке крови.

В таблице приведены примеры тканевых и сывороточных концентраций:

Концентрации (250 мг каждые 12 часов)		
Вид ткани	Тканевые (мкг/г)	Сывороточные (мкг/мл)
Миндалины	1,6	0,8
Легкие	8,8	1,7

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов со средней и тяжелой степенью нарушения функции печени, но с сохраненной функцией почек, коррекция дозы кларитромицина не требуется. Равновесная концентрация в плазме крови и системный клиренс кларитромицина не отличаются у пациентов данной группы и здоровых лиц. Равновесная концентрация 14-ОН-кларитромицина у пациентов с нарушениями функции печени ниже, чем у здоровых людей.

Пациенты с нарушением функции почек

При нарушении функции почек увеличиваются C_{max} и минимальная концентрация (C_{min}) кларитромицина в плазме крови, $T_{1/2}$, площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) кларитромицина и его метаболита 14-ОН-кларитромицина. Константа элиминации и выведение почками 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 плазме крови была выше, а выведение медленнее, чем у группы молодых людей. Однако после коррекции с учетом почечного клиренса креатинина (КК) не было отличий в обеих группах. Таким образом, основное влияние на фармакокинетические параметры кларитромицина оказывает функция почек, а не возраст.

Пациенты с микобактериальными инфекциями

Равновесные концентрации кларитромицина и 14 - ОН-кларитромицина у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получавших кларитромицин в обычных дозах (500 мг 2 раза в сутки),

были сходными с таковыми у здоровых людей. Однако при применении кларитромицина в более высоких дозах, которые могут потребоваться для лечения микобактериальных инфекций, концентрации антибиотика могут значительно превышать обычные. У пациентов с ВИЧ-инфекцией, принимавших кларитромицин в дозе 1000 мг/сут или 2000 мг/сут в 2 приема, равновесные значения C_{max} обычно составляли 2 - 4 мкг/мл и 5 - 10 мкг/мл соответственно. При применении препарата в более высоких дозах отмечалось удлинение $T_{1/2}$ по сравнению с таковым у здоровых людей, получавших кларитромицин в обычных дозах. Повышение концентрации в плазме крови и удлинение $T_{1/2}$ при применении кларитромицина в более высоких дозах связано с нелинейной фармакокинетикой препарата.

Комбинированное лечение с омепразолом

Кларитромицин, по 500 мг 3 раза в сутки, в комбинации с омепразолом в дозе 40 мг/сутки способствует увеличению $T_{1/2}$ и AUC_{0-24} омепразола. У всех пациентов, получавших комбинированную терапию, в сравнении с получавшими один омепразол, наблюдалось повышение на 89 % AUC_{0-24} и на 34 % $T_{1/2}$ омепразола. У кларитромицина C_{max}, C_{min} и AUC_{0-8} увеличивались, соответственно, на 10 %, 27 % и 15 % по сравнению с данными, когда применялся только кларитромицин без омепразола. В равновесном состоянии концентрации кларитромицина в слизистой желудка через 6 ч после приема в группе, получавшей комбинацию, в 25 раз превосходили таковые по сравнению с получавшими один кларитромицин. Концентрации кларитромицина в тканях желудка через 6 ч после приема 2-х препаратов в 2 раза превышали данные, полученные в группе пациентов, получавших один кларитромицин.

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 (фолликулит, рожа, воспаление подкожной клетчатки);
- одонтогенные инфекции;
- 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 пациентам с содержанием лимфоцитов CD4 (лимфоцитов Т-хелперов) не более 100 в 1 мм3;
- эрадикация H.pylori и снижение частоты рецидивов язвы двенадцатиперстной кишки.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к кларитромицину, макролидам и другим компонентам препарата.
- Одновременное применение кларитромицина со следующими препаратами: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
- Одновременное применение кларитромицина с алкалоидами спорыньи, например, эрготамин, дигидроэрготамин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
- Одновременное применение кларитромицина с мидазоламом для перорального применения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
- Одновременное применение кларитромицина с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статинами), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4 (ловастатин, симвастатин), в связи с повышением риска миопатии, включая рабдомиолиз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
- Удлинение интервала QT в анамнезе (врожденное или приобретенное зарегистрированное удлинение интервала QT) или желудочковая аритмия, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Особые указания»).
- Одновременное применение кларитромицина с колхицином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
- Гипокалиемия (риск удлинения интервала QT).
- Тяжелая печеночная недостаточность, протекающая одновременно с почечной недостаточностью.
- Одновременное применение кларитромицина с тикагрелором или ранолазином.
- Холестатическая желтуха/гепатит в анамнезе, развившиеся при применении кларитромицина (см. раздел «Особые указания»).
- Порфирия.

- Период грудного вскармливания.
- Возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

- Почечная недостаточность средней и тяжелой степени.
- Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени.
- Одновременное применение кларитромицина с бензодиазепинами, такими как алпразолам, триазолам, мидазолам для внутривенного применения или для нанесения на слизистую оболочку рта (см. «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
- Одновременное применение с препаратами, которые метаболизируются изоферментами подсемейства CYP3A, например, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, метилпреднизолон, омепразол, непрямые антикоагулянты (например, варфарин), хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус, винбластин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
- Одновременное применение с препаратами, индуцирующими изофермент CYP3A4, например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, Зверобой продырявленный (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
- Одновременное применение кларитромицина со статинами, не зависящими от метаболизма изоферментов подсемейства CYP3A (например, флувастатин) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
- Одновременное применение с блокаторами «медленных» кальциевых каналов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем).
- Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), тяжелой сердечной недостаточностью, гипомагниемией, нарушениями проводимости или с клинически значимой брадикардией, 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 применения кларитромицина во время беременности и в период грудного вскармливания не установлена.

Применение кларитромицина при беременности (особенно в I триместре) возможно исключительно в случае, когда отсутствует альтернативная терапия, а потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

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

Способ применения и дозы

Внутрь. Независимо от приема пищи.

Взрослым и детям старше 12 лет - 250 мг 2 раза в день.

В случае более тяжелых инфекций дозу увеличивают до 500 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 MAC 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 MAC:

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

При одонтогенных инфекциях доза кларитромицина составляет 250 мг 2 раза в день в течение 5 дней.

Для эрадикации H. pylori:

У пациентов с язвенной болезнью, вызванной инфекцией *H. pylori,* кларитромицин можно назначать по 500 мг 2 раза в день в комбинации с другими антимикробными препаратами и ингибиторами протонного насоса в течение 7-14 дней, в соответствии с национальными и международными рекомендациями по лечению инфекции *H. pylori.*

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с КК менее 30 мл/мин назначают половину обычной дозы кларитромицина, т.е. 250 мг 1 раз в день или, при более тяжелых инфекциях, по 250 мг 2 раза в день. Лечение таких пациентов продолжают не более 14 дней.

Побочное действие

Классификация побочных реакций по частоте развития (количество зарегистрированных случаев/количество пациентов):

очень часто (> 1/10), часто (> 1/100 и < 1/10), нечасто (> 1/1000 и < 1/100), частота неизвестна (побочные эффекты из опыта пострегистрационного применения; частота не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Аллергические реакции: часто – кожная сыпь; нечасто – анафилактоидная реакция[1], гиперчувствительность, дерматит буллезный[1], зуд, крапивница, макуло-папулезная сыпь[3]; частота неизвестна – анафилактическая реакция, ангионевротический отек, 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 сознания[1], дискинезия[1], головокружение, сонливость, тремор, беспокойство, повышенная возбудимость[3]; частота неизвестна – судороги, психотические расстройства, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, нарушения сновидений («кошмарные» сновидения), парестезия, мания.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – интенсивное потоотделение; частота неизвестна – акне, острый генерализованный экзентематозный пустулез.

Со стороны мочевыделительной системы: частота неизвестна – почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

Со стороны обмена веществ и питания: нечасто – анорексия, снижение аппетита.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: нечасто – мышечный спазм[3], костно-мышечная скованность[1], миалгия[2]; *частота неизвестна* – рабдомиолиз[2*], миопатия.

Со стороны пищеварительной системы: часто – диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в области живота; *н*ечасто – эзофагит[1], гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь[2], гастрит, прокталгия[2], стоматит, глоссит, вздутие живота[4], запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм, холестаз[4], гепатит в т.ч. холестатический или гепатоцеллюлярный[4]; частота неизвестна – острый панкреатит, изменение цвета языка и зубов, печеночная недостаточность, холестатическая желтуха.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – астма[1], носовое кровотечение[2], тромбоэмболия легочной артерии[1].

Со стороны органов чувств: часто – дисгевзия, извращение вкуса; нечасто – вертиго, нарушение слуха, звон в ушах; частота неизвестна – глухота, агевзия (потеря вкусовых ощущений), паросмия, аносмия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – вазодилатация[1]; нечасто – остановка сердца[1], фибрилляция предсердий[1], удлинение интервала QT на электрокардиограмме, экстрасистолия[1], ощущение сердцебиения; частота неизвестна – фибрилляция желудочков, кровотечение, желудочковая тахикардия, в том числе типа «пируэт».

Лабораторные показатели: часто – отклонение в печеночной пробе; нечасто – повышение концентрации креатинина[1], повышение концентрации мочевины[1], изменение отношения альбумин-глобулин[1], лейкопения, нейтропения[4], эозинофилия[4], тромбоцитемия[3], повышение активности: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТП)[4], щелочной фосфатазы[4], лактатдегидрогеназы (ЛДГ)[4]; частота неизвестна – агранулоцитоз, тромбоцитопения, увеличение значения международного нормализованного отношения (МНО), удлинение протромбинового времени, изменение цвета мочи, повышение концентрации билирубина в крови.

Общие расстройства: частота неизвестна – недомогание[4], гипертермия[3], астения, боль в грудной клетке[4], озноб[4], утомляемость[4].

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто – целлюлит, кандидоз, гастроэнтерит, вторичные инфекции (в том числе вагинальные); частота неизвестна – псевдомембранозный колит, рожа.

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, кожная сыпь, метеоризм, головная боль, запор, нарушение слуха, повышение активности АСТ и АЛТ в сыворотке 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 активности АСТ и АЛТ в сыворотке крови, а также снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов. У небольшого числа пациентов также было зарегистрировано повышение концентрации остаточного азота мочевины в плазме крови.

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

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

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

[3] Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении кларитромицина, порошок для приготовления суспензии для применения внутрь.

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

Передозировка

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

У одного пациента с биполярным расстройством в анамнезе после применения 8 г кларитромицина описаны изменения психического состояния, параноидальное поведение, гипокалиемия и гипоксемия.

Лечение: при передозировке следует удалить неабсорбированный препарат из желудочно-кишечного тракта (промывание желудка, прием активированного угля и др.) и провести симптоматическую терапию. Гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывают существенного влияния на концентрацию кларитромицина в сыворотке крови, что характерно и для других препаратов группы макролидов.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Применение следующих препаратов одновременно с кларитромицином противопоказано в связи с возможностью развития серьезных побочных эффектов.

Цизаприд, пимозид, терфенадин и астемизол

При одновременном применении кларитромицина с цизапридом, пимозидом, терфенадином или астемизолом сообщалось о повышении концентрации последних в

плазме крови, что может привести к удлинению интервала QT и появлению сердечных аритмий, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. раздел «Противопоказания»).

Мидозолам для перорального применения

При одновременном применении мидозолама и кларитромицина в форме таблеток (500 мг 2 раза в день) отмечалось увеличение AUC мидозолама в 7 раз после перорального применения. Одновременное применение кларитромицина и мидозолама противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Алкалоиды спорыньи

Пострегистрационные исследования показывают, что при одновременном применении кларитромицина с эрготамином или дигидроэрготамином возможно появление следующих симптомов, связанных с острым отравлением препаратами группы эрготаминов: сосудистый спазм, ишемия конечностей и других тканей, включая ЦНС. Одновременное применение кларитромицина и алкалоидов спорыньи противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Одновременное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано (см. раздел «Противопоказания») в связи с тем, что данные статины в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4, и одновременное применение с кларитромицином повышает их сывороточные концентрации, что приводит к повышению риска развития миопатии, включая рабдомиолиз. Сообщалось о случаях рабдомиолиза у пациентов, принимавших кларитромицин одновременно с данными препаратами. В случае необходимости применения кларитромицина следует прекратить применение ловастатина или симвастатина на время терапии.

Кларитромицин следует применять с осторожностью при комбинированной терапии с другими статинами. В случае необходимости одновременного применения рекомендуется принимать наименьшую дозу статина. Рекомендуется применять статины, метаболизм которых не зависит от изоферментов подсемейства CYP3A (например, флувастатин). Следует контролировать развитие признаков и симптомов миопатии.

Влияние других лекарственных препаратов на кларитромицин

Препараты, являющиеся индукторами изоферментов подсемейства CYP3A (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, Зверобой продырявленный), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к снижению концентрации кларитромицина до субтерапевтической, что приводит к снижению его

эффективности. Кроме того, необходимо наблюдать за концентрацией препарата-индуктора изоферментов подсемейства CYP3A в плазме крови, которая может повыситься из-за ингибирования изоферментов CYP3A кларитромицином. При одновременном применении рифабутина и кларитромицина наблюдалось повышение плазменной концентрации рифабутина и снижение сывороточной концентрации кларитромицина с повышенным риском развития увеита.

Следующие препараты обладают доказанным или предполагаемым влиянием на концентрацию кларитромицина в плазме крови; в случае их одновременного применения с кларитромицином может потребоваться коррекция доз или переход на альтернативное лечение.

Эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Сильные индукторы системы цитохрома P450, такие как эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин могут ускорять метаболизм кларитромицина и, таким образом, понижать концентрацию кларитромицина в плазме крови и ослаблять терапевтический эффект, и вместе с тем повышать концентрацию 14-OH-кларитромицина - метаболита, также являющегося микробиологически активным. Поскольку микробиологическая активность кларитромицина и 14-OH-кларитромицина отличается в отношении различных бактерий, терапевтический эффект может снижаться при одновременном применении кларитромицина и индукторов ферментов.

Этравирин

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

Флуконазол

Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг ежедневно и кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза в день у 21 здорового добровольца привело к увеличению среднего значения C_{min} и AUC на 33 % и 18 % соответственно. При этом одновременное применение значительно не влиял на среднюю равновесную концентрацию активного метаболита 14-OH-кларитромицина. Коррекция дозы кларитромицина в случае сопутствующего приема флуконазола не требуется.

Ритонавир

Фармакокинетическое исследование показало, что одновременное примение ритонавира в дозе 200 мг каждые восемь часов и кларитромицина в дозе 500 мг каждые 12 часов привел к заметному подавлению метаболизма кларитромицина. При одновременном применении ритонавира C_{max} кларитромицина увеличилась на 31 %, C_{min} увеличилась на 182 % и AUC увеличилась на 77 %. Было отмечено полное подавление образования 14-ОН-кларитромицина. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина уменьшение его дозы у пациентов с нормальной почечной функцией не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью целесообразно рассмотреть следующие варианты коррекции дозы: при КК 30 - 60 мл/мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50 %; при КК менее 30 мл/мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 75 %. Ритонавир не следует применять одновременно с кларитромицином в дозах, превышающих 1 г/день. Сходные коррекции доз должны рассматриваться у пациентов со сниженной функцией почек, если ритонавир используется как фармакокинетический «усилитель» при применении других ингибиторов протеазы ВИЧ, включая атазанавир и саквинавир (см. подраздел «Двунаправленное взаимодействие лекарств»).

Действие кларитромицина на другие лекарственные препараты

Антиаритмические средства (хинидин и дизопирамид).

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

При пострегистрационном применении сообщалось о случаях развития гипогликемии при одновременном применении кларитромицина и дизопирамида. Необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови при одновременном применении кларитромицина и дизопирамида.

Пероральные гипогликемические средства/инсулин

При одновременном применении кларитромицина и пероральных гипогликемических средств (например, производные сульфонилмочевины) и/или инсулина может наблюдаться выраженная гипогликемия. Одновременное применение кларитромицина с некоторыми гипогликемическими препаратами (например, натеглинид, пиоглитазон, репаглинид и росиглитазон) может привести к ингибированию изоферментов

подсемейства CYP3A кларитромицином, в результате чего может развиться гипогликемия. Рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы в крови.

Взаимодействия, обусловленные изоферментами подсемейства CYP3A

Одновременное применение кларитромицина, который, как известно, ингибирует изоферменты подсемейства CYP3A, и препаратов, первично метаболизирующихся изоферментами CYP3A, может ассоциироваться с взаимным повышением их концентраций в плазме крови, что может усилить или продлить как терапевтические, так и побочные эффекты. Кларитромицин следует с осторожностью применять пациентам, получающим препараты, являющиеся субстратами изоферментов CYP3A, особенно если эти препараты имеют узкий терапевтический диапазон (например, карбамазепин), и/или интенсивно метаболизируются этими ферментами. В случае необходимости должна проводиться коррекция дозы препарата, принимаемого вместе с кларитромицином. Также, по возможности, должен проводиться мониторинг сывороточных концентраций препаратов, первично метаболизирующихся изоферментами подсемейства CYP3A.

Метаболизм следующих препаратов/классов осуществляется тем же изоферментом подсемейства CYP3A, что и метаболизм кларитромицина, например, алпразолам, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, непрямые антикоагулянты (например, варфарин), хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус, триазолам и винбластин, атипичные антипсихотические средства (например, кветиапин). Также к агонистам изоферментов CYP3A относятся следующие препараты, противопоказанные к одновременному 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.

Непрямые антикоагулянты

При одновременном применении варфарина и кларитромицина возможно кровотечение, выраженное увеличение МНО и протромбинового времени. В случае одновременного 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 одновременном применении кларитромицина и омепразола равновесные плазменные концентрации

омепразола были увеличены (C_{max}, AUC_{0-24} и $T_{1/2}$ увеличились на 30 %, 89 % и 34 % соответственно). Среднее значение pH желудка в течение 24 часов составило 5,2 при применении омепразола в отдельности и 5,7 при применении омепразола одновременно с кларитромицином.

Силденафил, тадалафил и варденафил

Каждый из этих ингибиторов фосфодиэстеразы метаболизируется, по крайней мере, частично с участием изоферментов подсемейства CYP3A. В то же время изоферменты CYP3A могут ингибироваться в присутствии кларитромицина. Одновременное применение кларитромицина с силденафилом, тадалафилом или варденафилом может привести к увеличению ингибирующего воздействия на фосфодиэстеразу. При применении этих препаратов одновременно с кларитромицином следует рассмотреть возможность уменьшения дозы силденафила, тадалафила и варденафила.

Теофиллин, карбамазепин

При одновременном применении кларитромицина и теофиллина или карбамазепина возможно повышение концентрации данных препаратов в системном кровотоке.

Толтеродин

Первичный метаболизм толтеродина осуществляется через 2D6 изоформу цитохрома P450 (CYP2D6). Однако в части популяции, лишенной изофермента CYP2D6, метаболизм происходит через изофермент CYP3A4. В этой группе населения подавление изофермента CYP3A4 приводит к значительно более высоким концентрациям толтеродина в сыворотке крови. В популяции с низким уровнем метаболизма через изофермент CYP2D6 может потребоваться снижение дозы толтеродина в присутствии ингибиторов изофермента CYP3A4, таких как кларитромицин.

Бензодиазепины (например, алпразолам, мидазолам, триазолам)

При одновременном применении мидазолама и таблеток кларитромицина (500 мг 2 раза в день) отмечалось увеличение AUC мидазолама: в 2,7 раза после внутривенного введения мидазолама. Если вместе с кларитромицином применяется внутривенная форма мидазолама, следует тщательно контролировать состояние пациента для возможной коррекции дозы. Введение лекарственного препарата через слизистую оболочку полости рта, которое дает возможность обойти пресистемную элиминацию лекарственного препарата, скорее всего, приведет к взаимодействию аналогичному тому, которое наблюдается при внутривенном введении мидозолама, а не при приеме внутрь. Такие же меры предосторожности следует применять и к другим бензодиазепинам, которые метаболизируются изоферментами подсемейства CYP3A, включая триазолам и алпразолам. Для бензодиазепинов, выведение которых не зависит от изоферментов

CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), маловероятно клинически значимое взаимодействие с кларитромицином.

При одновременном применении кларитромицина и триазолама возможно воздействие на ЦНС, например, сонливость и спутанность сознания. В связи с этим, в случае одновременного применения, рекомендуется следить за симптомами нарушения ЦНС.

Взаимодействия с другими препаратами

Колхицин

Колхицин является субстратом как изофермента CYP3A4, так и белка-переносчика Р-гликопротеида (Pgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды являются ингибиторами изофермента CYP3A4 и Pgp. При одновременном применении кларитромицина и колхицина ингибирование Pgp и/или изофермента CYP3A4 может привести к усилению действия колхицина. В пострегистрационный период зафиксированы сообщения о случаях отравления колхицином при его одновременном применении с кларитромицином, чаще у пожилых пациентов. Некоторые из описанных случаев происходили с пациентами, страдающими почечной недостаточностью. Как сообщалось, некоторые случаи заканчивались летальным исходом. Одновременное применение кларитромицина и колхицина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Дигоксин

Предполагается, что дигоксин является субстратом Pgp. Известно, что кларитромицин ингибирует Pgp. При одновременном применении кларитромицина и дигоксина ингибирование Pgp кларитромицином может привести к усилению действия дигоксина. Пострегистрационные исследования показали, что одновременное применение дигоксина и кларитромицина также может привести к повышению сывороточной концентрации дигоксина. У некоторых пациентов отмечались клинические симптомы отравления дигоксином, включая потенциально летальные аритмии. При одновременном применении кларитромицина и дигоксина следует тщательно контролировать концентрацию дигоксина в сыворотке крови.

Зидовудин

Одновременное применение таблеток кларитромицина и зидовудина внутрь взрослыми ВИЧ - инфицированными пациентами может привести к снижению равновесной концентрации зидовудина. Поскольку кларитромицин влияет на всасывание зидовудина при приеме внутрь, 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 применении внутрь у взрослых пациентов, подобное взаимодействие вряд ли возможно при использовании кларитромицина внутривенно.

Фенитоин и вальпроевая кислота

Имеются данные о взаимодействии ингибиторов изоферментов подсемейства CYP3A (включая кларитромицин) с препаратами, которые не метаболизируются с помощью изоферментов CYP3A (фенитоином и вальпроевой кислотой). Для данных препаратов, при одновременном 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 изофермента CYP3A4. Существует свидетельство двунаправленного взаимодействия этих препаратов. Одновременное применение кларитромицина (500 мг 2 раза в день) и атазанавира (400 мг 1 раз в день) может привести к двукратному увеличению воздействия кларитромицина и уменьшению воздействия 14-OH-кларитромицина на 70 %, с увеличением AUC атазанавира на 28 %. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина у пациентов с нормальной почечной функцией уменьшение дозы проводить не требуется. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК 30 - 60 мл/мин) доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50 %. У пациентов с КК 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 одновременно с ингибиторами ВИЧ-протеаз.

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов

При одновременном применении кларитромицина и блокаторов «медленных» 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 «медленных» кальциевых каналов, могут повышаться при одновременном применении. Развитие артериальной гипотензии, брадиаритмии и лактоацидоза возможно при одновременном применении кларитромицина и верапамила.

Итраконазол

Кларитромицин и итраконазол являются субстратами и ингибиторами изофермента CYP3A4, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. Кларитромицин может повысить концентрацию итраконазола в плазме крови, 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 изофермента CYP3A4, 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 применением саквинавира в отдельности. Значения AUC и C_{max} кларитромицина были приблизительно на 40 % выше, чем при монотерапии кларитромицином. При одновременном 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 саквинарином/ритонавиром. При применении саквинавира одновременно с ритонавиром следует учитывать потенциальное влияние ритонавира на кларитромицин.

Особые указания

Длительное применение 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 активности печеночных ферментов в сыворотке 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, кожный зуд, болезненность живота при пальпации, необходимо немедленно прекратить терапию кларитромицином.

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

При лечении практически всеми антибактериальными средствами, в том числе кларитромицином, описаны случаи псевдомембранозного колита, тяжесть которого может варьироваться от легкой до угрожающего жизни.

При лечении практически всеми антибактериальными средствами, в том числе кларитромицином, описаны случаи *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи, тяжесть которой может варьироваться от легкой диареи до угрожающего жизни колита. Антибактериальные препараты могут изменить нормальную микрофлору кишечника, что может привести к росту *Clostridium 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 применения антибиотиков.

При лечении макролидами, включая кларитромицин, наблюдалось удлинение сердечной реполяризации и интервала QT, вызывая риск развития сердечной аритмии и желудочковой тахикардии типа «пируэт» (см. раздел «Побочное действие»). Так как следующие ситуации могут привести к увеличению риска развития желудочковых аритмий (в том числе желудочковой тахикардии типа «пируэт»), то кларитромицин не должен применяться у следующих категорий пациентов: у пациентов с гипокалиемией (см. раздел «Противопоказания»); одновременное применение кларитромицина с астемизолом, цизапридом, пимозидом и терфенадином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»), у пациентов с врожденным и приобретенным зарегистрированным удлинением интервала QT или наличием желудочковой аритмии в анамнезе (см. раздел «Противопоказания»). Кларитромицин должен применяться с осторожностью у следующих категорий пациентов: у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), тяжелой сердечной недостаточностью, нарушениями проводимости или с клинически значимой брадикардией, у пациентов с электролитными нарушениями, такими как гипомагниемия; у пациентов, одновременно принимающих другие лекарственные препараты, способных вызвать удлинение интервала QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). При данных состояниях и при одновременном

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

Возможно развитие перекрестной резистентности к кларитромицину и другим антибиотикам группы макролидов, а также линкомицину и клиндамицину.

Учитывая растущую резистентность *Streptococcus pneumoniae* к макролидам, важно проводить тестирование чувствительности при назначении кларитромицина пациентам с внебольничной пневмонией. При госпитальной пневмонии кларитромицин следует применять в комбинации с соответствующими антибиотиками.

Инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести чаще всего вызываются *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,* заболеваниях *acne vulgaris* и роже, а также в тех ситуациях, когда нельзя применять пенициллин.

В случае появления тяжелых, острых реакций гиперчувствительности, таких как анафилактическая реакция, тяжелые кожные побочные реакции, например, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзентематозный пустулез, токсический эпидермальный некролиз и лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром) необходимо сразу же прекратить применение кларитромицина и начать соответствующую терапию. В случае одновременного применения кларитромицина с варфарином или другими непрямыми антикоагулянтами необходимо контролировать МНО и протромбиновое время (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Данные относительно влияния кларитромицина на способность к управлению транспортными средствами и механизмами отсутствуют.

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, учитывая потенциальную возможность развития головокружения, вертиго, спутанности сознания и дезориентации во время применении кларитромицина.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг, 500 мг.

По 7 таблеток в блистере ПВХ/ПВДХ/Al. По 2 блистера в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Санофи Россия»,

125009, Россия, г. Москва, ул. Тверская, д. 22

Производитель

Зентива Саалык Юрюнлери Санайи ве Тиджарет А.Ш., Турция.

Район Кючюккарыштыран, улица Меркез, № 223/А, 39780 Буюккарыштыран, Люлебургаз, Кыркларэли, Турция.

Претензии по качеству препарата направлять по адресу

АО «Санофи Россия»,

125009, Россия, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.

Тел.: +7 (495) 721-14-00; факс: +7 (495) 721-14-11.

Старший менеджер по регистрации Айриян И.К.