МИНЗДРАВ РОССИИ
ПN014921/01-191219
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕИЮ ЛЕКААРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
КЛЕРИМЕД®

Регистрационный номер:

Торговое нанаименование: Клеримед®

Международное непатентованное или группировочное наименование: кларитромицин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Состав

1 таблетка содержит:

Активное вещество:		
Кларитромицин	250 мг	500 мг
Вспомогательные вещества:		
Микрокристаллическая целлюлоза	90,0 мг	178,5 мг
Кремний диоксид коллоидный	1,0 мг	2,0 мг
Кроскармеллозы натриевая соль	37,0 мг	74,0 мг
Повидон	17,5 мг	35,0 мг
Магния стеарат	3,75 мг	7,5 мг
Стеариновая кислота	6,25 мг	12,5 мг
Тальк	7,5 мг	15,0 мг
Оболочка:		
Гипромеллоза	6,5 мг	13,0 мг
Пропиленгликоль	4,3 мг	8,6 мг
Сорбитан моноолеат	0,5 мг	1,0 мг
Ванильный ароматизатор	0,275 мг	0,550 мг
Двуокись титана Е 171	1,5 мг	3,0 мг
Хинолиновый желтый лак Е 104	0,55 мг	1,1 мг
Гидроксипропилцеллюлоза	0,5 мг	1,0 мг
Сорбиновая кислота	0,275 мг	0,55 мг

Описание: овальные выпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой желтого цвета. Таблетки по 250 мг с разделительной риской на одной стороне.

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, как и выделенных у больных в ходе клинической практики. Появляет 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 pH, чем при кислом.

Коме 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, перечисленных 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

Micoplasma pneumoniae

Chlamydia pneumoniae (TWAR)

Микобактерии

Mycobacterium leprae

Mycobacterium chelonae

Mycobacterium kansasii

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.pilori* к кларитромицину изучалась на изолятах *H.pilori*, выделенных от 104 пациентов, до начала терапии препаратом. У 4 пациентов были выделены резистентные к кларитромицину штаммы *H.pilori,* у 2-х – штаммы с умеренной резистентностью, у остальных 98 пациентов изоляты *H.pilori* 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

Campylobacter 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 *Haemophilus influenza*, в отношении которой активность метаболита в два раза выше. Исходное вещества и его основной метаболит оказывает либо аддитивный, либо синергический эффект в отношении *Haemophilus influenza* в условиях *in vitro* и *in vivo* в зависимости от штамма бактерий.

Тест на чувствительность

Количественные методы, требующие измерения диаметра зоны подавления роста, дают наиболее точные оценки чувствительности бактерий к антимикробным препаратам. Одна из рекомендуемых методик для определения чувствительности использует диски, импрегнированные 15 мкг кларитромицина (диско-диффузионный метода Кирби-Бауэра); при интерпретации теста диаметры зон подавления роста коррелируют со значениями МПК кларитромицина. Значения МПК определяются методом разведения в бульоне или в агаре.

При использовании этих методик, отчет из лаборатории о том, что штамм является «чувствительным», указывает на то, что возбудитель инфекции, вероятно, ответит на лечение. Ответ «Резистентный» указывает на то, что возбудитель, возможно, не ответит на лечение. Ответ «промежуточная чувствительность» предполагает, что терапевтический эффект препарата может быть неоднозначен или микроорганизм может оказаться чувствительным при использовании более высоких доз препарата (промежуточная чувствительность также называется «умеренной чувствительностью»).

Фармакокинетика

Всасывание

Препарат легко и быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Абсолютная биодоступность составляет около 50 %. При многократном приёме дозы препарата кумуляции практически не обнаружено, и характер метаболизма в организме человека не изменялся. Прием пищи непосредственно перед приемом препарата увеличивал биодоступность препарата 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

Исследования *in vitro* показали, что кларитромицин связывается с белками плазмы крови на 70% в концентрации от 0.45 до 4.5 мкг/мл. При концентрации 45,0 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, в концентрациях, в несколько раз превышающих плазменные. Наиболее высокие концентрации (в 10-20 раз выше плазменных) обнаруживались в печени и легких.

Здоровые

При назначении кларитромицина в дозе 250 мг 2 раза в сутки максимальная равновесная концентрация (C_{max}) кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина в плазме достигалась через 2-3 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 часа и 5-6 часов соответственно.

При назначении кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза в сутки C_{max} кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина в плазме достигалась после приема 5-ой дозы. После приема 5-ой и 7-ой дозы, C_{max} кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина в плазме составила в среднем 2,7-2,9 мкг/мл и 0,88-0,83 мкг/мл соответственно. $T_{1/2}$ кларитромицина и его основного метаболита составил 4,5-4,8 часов и 6,9-8,7 часов соответственно.

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

Такая нелинейная фармакокинетика кларитромицина а в сочетании с уменьшением образования 14-гидроксильных и N-демителированных продуктов при высоких дозах указывает на нелинейный метаболизм кларитромицина, который становится более выраженным при высоких дозах.

Почками выводится около 37,9% после перорального приема кларитромицина а в дозе 250мг и 46,0% после приема кларитромицина в дозе 1200 мг; кишечником выводится

около 40,2% и 29,1% (включая испытуемого лишь с одной пробой кала, содержащей 14,1%) соответственно.

Пациенты

Кларитромицин и его метаболит 14-ОН-кларитромицин быстро проникают в ткани и жидкости организма. Имеются ограниченные данные, свидетельствующие о том, что концентрация кларитромицина в цереброспинальной жидкости при пероральном приеме 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)
Мидалины	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 а не отличается у больных данной группы и здоровых пациентов. Равновесная концентрация 14-ОН-кларитромицина у людей с нарушениями функции печени ниже, чем у здоровых.

Пациенты с нарушением 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 почками уменьшаются. Степень изменения этих параметров зависит от степени нарушения функции почек.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста концентрация кларитромицин и его метаболита 14-ОН-кларитромицин 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 каритромицина оказывает функция почек, а не возраст.

Пациенты с микобактериальными инфекциями

Равновесные концентрации кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина у больных с ВИЧ-инфекцией, получавших кларитромицин в обычных дозах (500 мг два 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 больных с ВИЧ-инфекцией, принимавших кларитромицин в дозе 1000 мг/сут или 2000 мг/сут в два 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 периода полувыведения по сравнению с таковым у здоровых людей, получавших кларитромицин в обычных дозах. Повышение концентрации в плазме и удлинение периода полувыведения 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, поучавшей комбинацию, в 25 раз превосходили таковые по сравнению с получавшими один кларитромицин. Концентрации кларитромиина 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 у взрослых и детей старше 12 лет:

- 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;*

- Профилактика распространения инфекции, обусловленной комплексом *Mycobacterium avium* (MAC), ВИЧ-инфицированным больным с содержанием лимфоцитов CD4 (Т-хелперных лимфоцитов) не более 100 в 1 мм^3;
- Эрадикация *H.pylori* и снижение частоты рецидивов язвы двенадцатиперстной кишки;
- Одонтогенные инфекции.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к кларитромицину, макролидам и другим компонентам препарата;
- Одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);
- Одновременный прием кларитромицина с алкалоидами спорыньи, например, эрготамин, дигидроэрготамин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);
- Одновременный прием кларитромицина с мидазоламом для перорального применения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);
- Одновременный прием кларитромицина с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статинами), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4 (ловастатин или симвастатин), в связи с повышением риска миопатии, включая рабдомиолиз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);
- Одновременный прием кларитромицина с колхицином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);
- Одновременный прием кларитромицина с тикагрелором и ранолазином;
- Удлинение интервала QT в анамнезе (врожденное или приобретенное зарегистрированное удлинение интервала QT) или желудочковая аритмия, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. раздел «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);
- Гипокалиемия (риск удлинения интервала QT);

- Тяжелая почечная недостаточность, протекающая одновременно с печеночной недостаточностью;
- Холестатическая желтуха/гепатит в анамнезе, развившаяся 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 тяжёлой степени;
- Одновременный прием кларитромицина с бензодиазепинами, такими как алпразолам, триазолам, мидазолам для внутреннего применения или для нанесения на слизистую оболочку рта (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);
- Одновременный прием с препаратами, которые метаболизируются изоферментом CYP3A, например, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, метилпреднизолон, омепразол, непрямые антикоагулянты (например, варфарин), хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус, винбластин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);
- Одновременный прием с препаратами, индуцирующими изофермент CYP3A4, например, рифампицин, фенитонин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);
- Одновременный прием кларитромицина со статинами, не зависящими от метаболизма изофермента CYP3A (например, флувастатин) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);
- Одновременный прием с блокираторами «медленных» кальциевых каналов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем);
- Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), тяжелой сердечной недостаточностью, гипомагниемией, нарушениями проводимости или клинически значимой брадикардией, а так же 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 только в случае, когда отсутствует альтернативная терапия, а потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

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

Способ применения и дозы

Препарат Клеримед® принимают внутрь независимо от приема пищи.

Взрослым и детям старше 12 лет – по 1 таблетке (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. Исключения 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:

Рекомендованная доз кларитромицина для взрослых – 500 мг 2 раза в день.

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

Для эрадикации H.pylori.

У пациентов с язвенной болезнью, вызванной инфекцией *H.pylori,* кларитромицин можно назначать по 500 мг 2 раза в день в комбинации с другими препаратами и ингибиторами

протонного насоса в течение 7-14 дней, в соответствующей с национальными и международными рекомендациями по лечению инфекции *H.pylori.*

Пациенты с почечной недостаточностью

Больным с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин назначают половину обычной дозы кларитромицина, т.е. 250 мг (1 таблетка) 1 раз в день или, при более тяжелых инфекциях по 1 таблетке (250 мг) 2 раза в день. Лечение таких больных продолжают не более 14 дней.

Применение у детей младше 12 лет

Применение кларитромицина в виде таблеток у детей младше 12 лет не изучалось.

Побочное действие

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

Аллергические реакции

Часто: сыпь

Нечасто: анафилактоидная реакция[1], гиперчувствительность, дерматит буллезный[1], зуд, крапивница, макулопапулезная сыпь.

Частота неизвестна: анафилактическая реакция, ангионевротический отек, серьезные кожные нежелательные реакции (например, острый генерализованый экзантематозный пустулез), 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 кожных покровов

Часто: интенсивное потоотделение.

Частота неизвестна: акне.

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.

Нечасто: 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.

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: желудочковая тахикардия, в том числе типа «пируэт», фибрилляция желудочков, кровотечение.

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), 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

Очень часто: флебит в месте инъекции[1].

Часто: боль в месте инъекции[1], воспаление в месте инъекции[1].

Нечасто: недомогание[4], гипертермия[3], астения, боль в грудной клетке[4], озноб[4], утомляемость[4].

Инфекционные и паразитарные заболевания

Нечасто: целлюлит[1], кандидоз, гастроэнтерит[2], вторичные инфекции[3] (в том числе вагинальные).

Частота неизвестна: псевдомембранозный колит, рожа.

Предполагается, что частота, тип и тяжесть нежелательных реакций у детей такая же, как у взрослых.

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 активности 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 давления). На основании данного критерия у 2 – 3 % пациентов, получавших кларитромицин в дозе 1000 мг ежедневно, было зарегистрировано значительное повышение активности АСТ и АЛТ в крови, а также снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов. У небольшого числа пациентов также было зарегистрировано повышение 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 для препаратов кларитромицина в форме лиофилизата для приготовления раствора для инфузий.

[2] Сообщения о данных побочных реакциях были получены только для препаратов кларитромицина в форме таблеток с пролонгированным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой.

[3] Сообщения о данных побочных реакциях были получены только для препаратов кларитромицина в форме гранул для приготовления суспензии для приема внутрь.

[4] Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении для препаратов кларитромицина в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

Передозировка

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

Описаны изменения психического состояния, параноидальное поведение, гипокалиемия и гипоксемия у пациента с биполярным расстройством в анамнезе после приема 8 г кларитромицина.

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, что характерно и для других препаратов группы макролидов.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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

Цизаприд, пимозид, терфенадин и астемизол

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

Алкалоиды спорыньи

Постмаркетинговые исследования показывают, что при совместном применении кларитромицина с эрготамином или дигидроэрготамином возможны следующие эффекты, связанные с острым отравлением препаратами группы эрготаминов: сосудистый спазм, ишемия конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему. Одновременный прием кларитромицина с алкалоидами спорыньи противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

Мидазолам для перорального применения

При совместном применении мидазолама и кларитромицина (500 мг два раза в день) отмечалось увеличение AUC мидазолама в 7 раз после перорального приема.

Одновременный прием кларитромицина с медазоламом для перорального применения противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

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

Кларитромицин следует принимать с осторожностью при комбинированной терапии с другими статинами. При необходимости совместного приема рекомендуется принимать меньшую дозу статина. Рекомендуется применять статины, не зависящие от метаболизма изофермента CYP3A4 (например, флувастатин). Следует контролировать развитие признаков и симптомов миопатии.

Влияние других лекарственных препаратов на кларитромицин

Препараты, являющиеся индукторами изофермента 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 индуктора изофермента CYP3A в плазме крови, которая может повыситься из-за ингибирования изофермента CYP3A кларитромицином. При совместном применении рифабутина и кларитромицина наблюдалось повышение плазменной концентрации рифабутина и снижение сывороточной концентрации кларитромицина с повышенным риском развития увеита.

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

Эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Сильные индукторы системы цитохрома P450, такие как эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин могут ускорять метаболизм кларитромицина и, таким образом, понижать концентрацию кларитромицина в плазме и вместе с тем повышать концентрацию 14-ОН-кларитромицина – метаболита, также являющегося

микробиологически активным. Поскольку микробиологическая активность кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина отличается в отношении различных бактерий, терапевтический эффект может снижаться при совместном применении кларитромицина и индукторов ферментов.

Этравирин

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

Флуконазол

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

Ритонавир

Фармакокинетическое исследование показало, что совместный прием ритонавира в дозе 200 мг каждые восемь часов и кларитромицина в дозе 500 мг каждые 12 часов привел к заметному подавлению метаболизма кларитромицина. При совместном приеме ритонавира C_{max} кларитромицина увеличилась на 31%, C_{min} увеличилась на 182% и AUC увеличилась на 77%. Было отмечено практически 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 совместно принимать 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 «Двунаправленое взаимодействие лекарств»).

Действие кларитромицина на другие лекарственные препараты

Антиаритмические средства (хинидин и дизопирамид).

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

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

Пероральные гипогликемические средства/инсулин

При совместном 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 изофермента CYP3A кларитромицином, в результате чего может развиться гипогликемия. Рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы.

Взаимодействия, обусловленные изоферментом CYP3A

Совместный прием кларитромицина, который, как известно, ингибирует изофермент CYP3A, и препаратов, первично метаболизирующихся изоферментом CYP3A, может ассоциироваться с взаимным повышением их концентрации, что может усилить или продлить как терапевтические, так и побочные эффекты. Кларитромицин следует с осторожностью применять у пациентов, получающих препараты, являющиеся субстратами изофермента CYP3A, особенно если эти препараты имеют узкий терапевтический диапазон (например, карбамазепин) и/или интенсивно метаболизируются этим ферментом. В случае необходимости должна проводится коррекция дозы препарата, принимаемого вместе с кларитромицином. Также, по возможности, должен проводиться мониторинг сывороточных концентраций препаратов, первично метаболизирующихся изоферментом CYP3A.

Метаболизм следующих препаратов/классов осуществляется тем же изоферментом CYP3A, что и метаболизм кларитромицина, например, алпрозолам, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, непрямые антикоагулянты (например, варфарин), атипичные антипсихотические средства

(например, кветиапин), хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус, триазолам и винбластин. Также к агонистам изофермента CYP3A относятся следующие препараты, противопоказанные к совместному применению с кларитромицином: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, ловастатин, симвастатин и алкалоиды спорыньи (см. раздел «Противопоказания»). К препаратам, взаимодействующим подобным образом через другие изоферменты в рамках системы цитохрома Р450, относятся фенитоин, теофиллин и вальпроевая кислота.

Непрямые антикоагулянты

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

Омепразол

Кларитромицин (по 500 мг каждые 8 часов) исследовался у здоровых взрослых добровольцев комбинации с омепразолом (по 40 мг ежедневно). При совместном применении кларитромицина и омепразола равновесные плазменные концентрации омепразола были увеличены (C_{max}, AUC_{0-24}, и $T_{1/2}$ увеличились на 30%, 89% и 34% соответственно). Среднее значение pH желудка в течение 24 часов составило 5,2 при приеме омепразола в отдельности и 5.7 при приеме омепразола совместно с кларитромицином.

Силденафил, тадалафил и варденафил

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

Теофилин, карбамазепин

При совместном применении кларитромицина и теофилина или карбамазепина возможно повышение концентрации данных препаратов с системном кровотоке.

Толтеродин

Первичный метаболизм толтеродина осуществляется через 2D6 изоформу цитохрома Р450 (CYP2D6). Однако в части популяции, лишенной изофермента CYP2D6, метаболизм происходит через изофермент CYP3A. В этой группе населения подавление изофермента

CYP3A приводит к значительно более высоким концентрациям толтеродина в сыворотке. В популяции с низким уровнем метаболизма через изофермент CYP2D6 может потребоваться снижение дозы толтеродина в присутствии ингибиторов изофермента CYP3A, таких как кларитромицин.

Бензодиазепины (например, алпразолам, мидазолам, триазолам)

При совместном применении мидазолама и кларитромицина (500 мг два 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 мидазолама, а не при пероральном приеме.

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

Взаимодействие с другими препаратами

Колхицин

Колхицин является субстратом как изофермента CYP3A, так и белка-переносчика Р-гликопротеина (Pgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды являются ингибиторами изофермента CYP3A и Pgp. При совместном приеме кларитромицина и колхицина ингибирование Pgp и/или изофермента CYP3A может привести к усилению действия колхицина. Зарегистрированы постмаркетинговые сообщения о случаях отравления колхицином при его одновременном приеме с кларитромицином, чаще у пожилых пациентов. Некоторые из описанных случаев происходили с пациентами, страдающими почечной недостаточностью. Как сообщалось, некоторые случаи заканчивались летальным исходом. Одновременно применение кларитромицина и колхицина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)

Дигоксин

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

Зидовудин

Одновременный прием таблеток кларитромицина и зидовудина перорально взрослыми ВИЧ-инфицированными пациентами может привести к снижению равновесной концентрации зидовудина.

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 взаимодействии ингибиторов изофермента CYP3A (включая кларитромицин) с препаратами, которые не метаболизируются с помощью изофермента CYP3A (фенитоином и вальпроевой кислотой). Для данных препаратов, при совместном применении с кларитромицином рекомендуется определение их сывороточных концентраций, так как имеются сообщения об их повышении.

Двунаправленное взаимодействие лекарств

Атазанавир

Кларитромицин и атазанавир являются как субстратами, так и ингибиторами изофермента CYP3A. Существует свидетельство двунаправленного взаимодействия этих препаратов. Совместное применение кларитромицина (500 мг два раза в день) и атазанавира (400 мг один раз в день) может привести к двукратному увеличению воздействия кларитромицина и уменьшению воздействия 14-OH-кларитромицина на 70%, с увеличением AUC атазанавира на 28%. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина

уменьшение его дозы у пациентов с нормальной функцией почек 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 совместно с ингибиторами 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. Артериальная гипотензия, брадиаритмия и лактоацидоз возможны при одновременном приеме кларитромицина и верапамила.

Итраконазол

Кларитромицин и итраконазол являются субстратами и ингибиторами изофермента CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. Кларитромицин может повысить концентрацию итраконазола в плазме, в то время как итраконазол может повысит 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 CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. Одновременное применение кларитромицина (500 мг два раза в день) и саквинавира (в мягких желатиновых капсулах, 1200 мг три раза в день) у 12 здоровых добровольцев вызвало увеличение AUC и C_{max} саквинавира на 177% и 187% соответственно, в сравнении с приемом саквинавира в отдельности. Значения AUC и C_{max} кларитромицина были приблизительно на 40% выше, чем при монотерапии кларитромицином. При совместном применении этих двух препаратов в течение ограниченного времени в дозах/составах, указанных выше, коррекция дозы не требуется. Результаты исследования лекарственных взаимодействий с использованием саквинавира в мягких желатиновых капсулах могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при применении саквинавира в твердых желатиновых капсулах. Результаты исследования лекарственных взаимодействий при

монотерапии саквинавиром могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при терапии саквинавиром/ритонавиром. При приеме саквинавира совместно с ритонавиром следует учитывать потенциальное влияние ритонавира на кларитромицин

Особые указания

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

Назначение препарата Клеримед® беременным женщинам должно проводиться при тщательной оценке соотношения риска и пользы, особенно в течение первых трех месяцев беременности.

При применении кларитромицина сообщалось о печеночной дисфункции (повышение активности 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 приемом других лекарственных средств. При появлении признаков и симптомов гепатита, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд, болезненность живота при пальпации, необходимо немедленно прекратить прием препарата Клеримед®.

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 угрожающей жизни. При лечении практически всеми антибактериальными препаратами, 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 *C.difficile.* Псевдомембранозный колит, вызванный *Clostridium difficile,* необходимо подозревать у всех пациентов, у которых после применения антибактериальных средств развилась диарея. После проведения курса антибиотикотерапии необходимо тщательное медицинское наблюдение за пациентом. Описывались случаи развития псевдомембранозного колита спустя 2 месяца после приема 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 препарат Клеримед® не должен применяться у следующих категорий пациентов:

- У пациентов с гипокалиемией (см. раздел «Противопоказания»);
- Одновременное назначение препарата Клеримед® с астемизолом, цизапридом, пимозидом и терфенадином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»);
- У пациентов с врожденным или приобретенным зарегистрированным удлинением интервала QT или наличием желудочковой аритмии в анамнезе (см. раздел «Противопоказания»).

Препарат Клеримед® должен применяться с осторожностью у следующих категорий пациентов:

- У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), тяжелой сердечной недостаточностью, нарушениями проводимости или клинически значимой брадикардией;
- У пациентов с электролитными нарушениями, такими как гипомагниемия;
- У пациентов, одновременно принимающих другие лекарственные препараты, связанные с удлинением интервала QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»)

В ходе эпидемиологических исследований по изучению риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов при применении макролидов были получены неоднозначные результаты. В некоторых наблюдательных исследованиях был установлен кратковременный риск развития аритмии, инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, связанный с применением макролидов, включая кларитромицин. При назначении препарата Клеримед® следует соотносить предполагаемую пользу от приема препарата с данными рисками.

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 препарата Клеримед® пациентам с внебольничной пневмонией. При госпитальной пневмонии препарат Клеримед® следует применять в комбинации с соответствующими антибиотиками.

Инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней тяжести чаще всего вызваны *Streptococcus 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 угри вульгарные и рожа, а так же в тех ситуациях, когда нельзя применять пенициллин.

В случае появления острых реакций гиперчувствительности, таких как анафилактическая реакция, тяжелые кожные лекарственные реакции (например, острый генерализованный экзантематозный пустулез), синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром) необходимо сразу же прекратить прием препарата Клеримед® и начать соответствующую терапию.

В случае совместного применения препарата Клеримед® 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, механизмами

Данные относительно влияния препарата Клеримед® на способность к управлению автомобилем и механизмами отсутствуют.

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, учитывая потенциальную возможность головокружения, вертиго, спутанности сознания и дезориентации, которые могут возникнуть при приеме препарата Клеримед®.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг и 500 мг.

По 7 или 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой в блистер из ПВХ/ПВДХ/алюминиевая фольга.

По 1, 2 блистера или 10 блистеров (для блистера из 10 таблеток) вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 ^{0}C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

«Медокеми Лтд», 1-10 ул. Константинополеос, 3505, Лимассол, Кипр

Производитель
«Медокеми Лтд»

Кипр, 3505, Лимассол, ул. Константинополеос, 1-10

Телефон: 8-10-357-25-867-600, Факс: 8-10-357-25-560-863

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «МедСерв»,

127006, г. Москва, ул.Долгоруковская, дом 35, оф. IV

Тел/факс: + 7 (499) 973-06-06, e-mail: pharmacovigilance@medochemie.com

Генеральный директор
«Медокеми Лтд.» Дафне Питта