

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

**КЛАРИТРОМИЦИН**

**Регистрационный номер:** ЛП-003114

**Торговое название:** Кларитромицин

**Международное непатентованное или группировочное название:** Кларитромицин

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав на одну таблетку:**

*Действующее вещество:* кларитромицин–500,00 мг.

*Вспомогательные вещества:* кроскармеллоза натрия – 42,50 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 222,50 мг, кремния диоксид коллоидный – 25,50 мг, крахмал прежелатинизированный – 34,00 мг, стеариновая кислота–8,50 мг, натрия стеарилфумарат – 17,00 мг.

*Оболочка*

VIVASOAT® PA-2P-097 [гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза 6 сПз) – 18,330 мг, титана диоксид – 15,068 мг, полидекстроза (E1200) – 7,050 мг, тальк – 3,290 мг, макрогол – 3350 (полиэтиленгликоль – 3350) – 2,820 мг, краситель хинолиновый желтый (E104) – 0,423 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0,019 мг] – 47,000 мг.

**Описание:** Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или 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 бактерий и подавляя синтез белка бактерий, чувствительных к нему.

Кларитромицин продемонстрировал высокую активность *in vitro* в отношении как стандартных лабораторных штаммов бактерий, так и выделенных у больных в ходе клинической практики. Проявляет высокую активность в отношении многих аэробных и анаэробных грам-положительных и грам-отрицательных 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 рН, 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 грам-отрицательные 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:

*Mycoplasma 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, обладает устойчивостью и к кларитромицину.

*Helicobacter pylori*

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

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

Аэробные грам-положительные микроорганизмы:

*Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus spp.* (группы C, F, G), *Viridan group streptococci*;

Аэробные грам-отрицательные микроорганизмы:

*Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*;

Анаэробные грам-положительные микроорганизмы:

*Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*;

Анаэробные грам-отрицательные 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 *H.influenzae*, в отношении которой эффективность метаболита в два раза выше. Исходное вещество 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

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 метод 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 50 %. При многократном приеме дозы препарата кумуляции не обнаружено, и характер метаболизма в организме человека не изменяется. Прием пищи непосредственно перед приемом 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*

Исследования *in vitro* показали, что кларитромицин связывается с белками плазмы крови на 70 % в концентрации от 0,45 мкг/мл 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 в легких.

##### *Здоровье*

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 часа и 6,9-8,7 часа соответственно.

$C_{max}$  14-ОН-кларитромицина не увеличивалась пропорционально дозе кларитромицина, в то время как период полувыведения как кларитромицина, так и его гидроксированного метаболита имел тенденцию к увеличению с повышением дозы. Такая нелинейная фармакокинетика кларитромицина в сочетании с уменьшением образования 14-

гидроксилированных и N-деметилованных 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 в дозе 250 мг 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.

#### Нарушения 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 больных данной группы и здоровых пациентов. Равновесная концентрация 14-ОН-кларитромицина у людей с нарушениями функции печени ниже, чем у здоровых.

#### Нарушение функции почек

При нарушении функции почек увеличивается  $C_{max}$  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 изменений этих параметров зависит от степени нарушения функции почек.

#### Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста концентрация кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина в крови была выше, а выведение медленнее, чем у группы молодых людей. Однако после коррекции с учетом почечного клиренса креатинина не было отличий в обеих группах. Таким образом, основное влияние на фармакокинетические параметры кларитромицина оказывает функция почек, а не возраст.

### Пациенты с микобактериальными инфекциями

Равновесные концентрации кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина у больных 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 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, 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 организмами:

- инфекции нижних дыхательных путей (такие как бронхит, пневмония);
- инфекции верхних дыхательных путей (такие как фарингит, синусит);
- неосложненные инфекции кожи и мягких тканей (такие как фолликулит, воспаление подкожной клетчатки, рожа);
- диссеминированные и 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* (МАС), ВИЧ-инфицированным больным с содержанием лимфоцитов CD4 (Т-хелперных лимфоцитов) не более 100/мм<sup>3</sup>;
- для эрадикации *Helicobacter pylori* и снижения частоты рецидивов язвы двенадцатиперстной кишки.

### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к кларитромицину и другим компонентам препарата, а также повышенная чувствительность к другим антибиотикам группы макролидов;
- одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременный прием кларитромицина с алкалоидами спорыньи, например, эрготамин, дигидроэрготамин (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременный прием кларитромицина с мидазоламом для перорального применения (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременный прием кларитромицина с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4 (ловастатин, симвастатин), в связи с повышением риска миопатии, включая рабдомиолиз (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременный прием кларитромицина с колхицином (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- одновременный прием кларитромицина с тикагрелором или ранолазином;
- удлинение интервала QT в анамнезе (врожденное или приобретенное зарегистрированное удлинение интервала QT) или желудочковая аритмия, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт» («torsade de pointes») (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- гипокалиемия (риск удлинения интервала QT);
- тяжелая печеночная недостаточность, протекающая одновременно с почечной недостаточностью;
- холестатическая желтуха/гепатит, развившиеся при применении кларитромицина (см. раздел «Особые указания»)
- порфирия;
- период грудного вскармливания;

детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены).

### **С осторожностью**

- почечная недостаточность средней и тяжелой степени;
- печеночная недостаточность средней и тяжелой степени
- одновременный прием кларитромицина с бензодиазепинами, такими как алпразолам, триазолам, мидазолам для внутривенного применения или для нанесения на слизистую оболочку рта (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- 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. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременный прием с препаратами, индуцирующими изофермент CYP3A4, например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);
- одновременный прием кларитромицина со статинами, не зависящими от метаболизма изофермента CYP3A4 (например, флувастатин) (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременный прием с блокаторами «медленных» кальциевых каналов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (например: верапамил, амлодипин, дилтиазем);
- пациенты с ишемической болезнью сердца, тяжелой сердечной недостаточностью, гипомагниемией, нарушениями проводимости или 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 у беременных и кормящих женщин не установлена. Применение препарата при беременности (особенно в I триместре) возможно только при наличии четких показаний и только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и/или отсутствует более безопасная терапия альтернативными препаратами. Если беременность наступила в период применения препарата, пациентку следует предупредить о возможных рисках для плода.



Известно, что кларитромицин проникает в грудное молоко, поэтому при необходимости его применения в период лактации следует решить вопрос об отмене грудного вскармливания.

### **Способ применения и дозы**

Для приема внутрь. Независимо от приема пищи.

Взрослым и детям старше 12 лет кларитромицин назначается по 500 мг 2 раза в сутки при тяжелом течении инфекции. Обычная продолжительность лечения составляет от 5 до 14 дней. Исключение составляют внебольничная пневмония и синусит, которые требуют лечения от 6 до 14 дней.

*Лечение микобактериальных инфекций, кроме туберкулеза:*

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

*Лечение диссеминированных МАС инфекций у пациентов со СПИД*

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

Длительность лечения других нетуберкулезных микобактериальных инфекций устанавливает врач.

*Профилактика инфекций, вызванных МАС:*

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

*Эрадикация Helicobacter pylori:*

У пациентов с язвенной болезнью, вызванной инфекцией *H. pylori*, кларитромицин можно назначать по 500 мг 2 раза в сутки 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*.

*Применение у детей младше 12 лет*

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

### **Побочные действия**

Классификация побочных реакций по частоте развития (количество зарегистрированных случаев/количество пациентов): очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (побочные эффекты из опыта постмаркетингового применения; частота не может быть оценена на основе имеющихся данных).

### ***Аллергические реакции***

часто: сыпь; нечасто: анафилактикоидная реакция, гиперчувствительность, дерматит буллезный, зуд, крапивница, макулопапулезная сыпь; частота неизвестна: анафилактическая реакция, ангионевротический отек, серьезные кожные нежелательные реакции (например, острый генерализованный 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, дискинезия, головокружение, сонливость, тремор, беспокойство, повышенная возбудимость; частота неизвестна: судороги, психотические расстройства, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориаллюцинации, 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, костномышечная скованность, миалгия; частота неизвестна: рабдомиолиз\*, миопатия.

### ***Со стороны пищеварительной системы***

часто: диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в области живота; нечасто: эзофагит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастрит, прокталгия, стоматит, глоссит, вздутие живота, запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм, гепатит в т.ч. холестатический или гепатоцеллюлярный; частота неизвестна: острый панкреатит, изменение цвета языка и зубов, печеночная недостаточность, холестатическая желтуха.

### ***Со стороны дыхательной системы***

нечасто: астма, носовое кровотечение, тромбоэмболия легочной артерии.

### ***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; нечасто: остановка сердца, фибрилляция предсердий, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, экстрасистолия, 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, повышение концентрации мочевины, изменение отношения альбумин-глобулин, лейкопения, нейтропения, эозинофилия, тромбоцитемия, повышение активности: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТП), щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ); частота неизвестна: агранулоцитоз, тромбоцитопения, увеличение значения международного нормализованного отношения (МНО), удлинение протромбинового времени, изменение цвета мочи, повышение концентрации билирубина в крови.

### ***Общие расстройства***

нечасто: недомогание, гипертермия, астения, боль в грудной клетке, озноб, утомляемость.

### ***Инфекционные и паразитарные заболевания***

нечасто: целлюлит, кандидоз, гастроэнтерит, вторичные инфекции (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). 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 концентрации остаточного азота мочевины.

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

### **Передозировка**

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

У одного пациента с биполярным расстройством в анамнезе после приема 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, что характерно и для других препаратов группы макролидов.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

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

#### ***Цизаприд, пимозид, терфенадин и астемизол***

При совместном 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»).

#### ***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 в форме таблеток (500 мг два раза в сутки) отмечалось увеличение AUC мидазолама в 7 раз после перорального приема. Одновременный прием кларитромицина с мидазоламом 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 применять с осторожностью при комбинированной терапии с другими статинами. В случае необходимости совместного приема рекомендуется принимать наименьшую дозу статина. Рекомендуется применять статины, не зависящие от метаболизма изофермента CYP3A (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, который может повыситься из-за ингибирования индуктора изофермента CYP3A кларитромицином. При совместном применении рифабутина и кларитромицина наблюдалось повышение плазменной концентрации 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 этравирин, 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 сутки у 21 взрослого добровольца привело к увеличению минимальной 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  $St_{max}$  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/сутки.

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 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 развиваться 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 концентраций, что может усилить или продлить как терапевтические, так и побочные эффекты.

Кларитромицин следует с осторожностью применять пациентам, получающим 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 проводиться 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 P450, относятся фенитоин, теофиллин и вальпроевая кислота.

#### ***Непрямые антикоагулянты***

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

#### ***Омепразол***

Кларитромицин (по 500 мг каждые 8 часов) исследовался у здоровых взрослых добровольцев в комбинации с омепразолом (по 40 мг ежедневно). При совместном применении кларитромицина и омепразола равновесные плазменные концентрации омепразола были увеличены (C<sub>max</sub> AUC<sub>0-24</sub> и T<sub>1/2</sub> 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 назначение 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.

#### ***Теофиллин, карбамазепин***

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

#### ***Толтеродин***



Первичный метаболизм толтеролина осуществляется через 2D6 изоформу цитохрома P450 (CYP2D6). Однако в части популяции, лишенной изофермента CYP2D6, метаболизм происходит через CYP3A. В этой группе населения подавление изофермента CYP3A приводит к значительно более высоким концентрациям толтеролина в сыворотке. В популяции с низким уровнем метаболизма через изофермент CYP2D6 может потребоваться снижение дозы толтеролина в присутствии ингибиторов изоферментов CYP3A, таких как кларитромицин.

#### ***Бензодиазепины (например, алпразолам, мидазолам, триазолам)***

При совместном применении кларитромицина (500 мг два раза в сутки) отмечалось увеличение AUC мидазолама: в 2,7 раз 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 использовании кларитромицина и триазолама возможно воздействие на центральную нервную систему (ЦНС), например, сонливость и спутанность сознания. В связи с этим, в случае совместного применения, рекомендуется следить за симптомами нарушения ЦНС.

#### **Взаимодействие с другими препаратами**

##### ***Колхицин***

Колхицин является субстратом как изофермента CYP3A, так и белка-переносчика P-гликопротеида (Pgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды ингибируют CYP3A и Pgp. При совместном приеме кларитромицина и колхицина, ингибирование Pgp и/или 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. Одновременное применение кларитромицина и колхицина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

### ***Дигоксин***

Предполагается, что дигоксин является субстратом Pgp. Известно, что кларитромицин ингибирует Pgp. При совместном приеме дигоксина и кларитромицина 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 значительные клинические симптомы отравления дигоксином, включая потенциально летальные аритмии. При совместном приеме кларитромицина и дигоксина необходимо 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 4 часа.

Подобного взаимодействия не наблюдали у ВИЧ-инфицированных детей, принимавших детскую суспензию кларитромицина с зидовудином или дидезоксиинозином. Поскольку кларитромицин может препятствовать всасыванию зидовудина при их одновременном приеме внутрь у взрослых пациентов, подобное взаимодействие вряд ли возможно при использовании кларитромицина внутривенно.

### ***Фенитоин и вальпроевая кислота***

Имеются данные о взаимодействиях ингибиторов CYP3A (включая кларитромицин) с препаратами, которые не метаболизируются с помощью изофермента CYP3A (фенитоин 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 сутки) и атазанавира (400 мг один раз в сутки) может привести к двукратному увеличению воздействия кларитромицина

и уменьшению 14-ОН-klarитромицина на 70 %, с увеличением AUC атазанавира на 28 %. Благодаря широкому терапевтическому диапазону klarитромицина, уменьшения его дозы у пациентов с нормальной почечной функцией не требуется. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК 30-60 мл/мин) доза klarитромицина должна быть снижена на 50 %. У пациентов с КК менее 30 мл/мин дозу klarитромицина следует снизить на 75 %, используя для этого соответствующую лекарственную форму klarитромицина. Klarитромицин в дозах, превышающих 1000 мг в сутки, нельзя применять совместно с ингибиторами протеаз.

#### ***Блокаторы «медленных» кальциевых каналов***

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

#### ***Итраконазол***

Kларитромицин и итраконазол являются субстратами и ингибиторами изофермента CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. Klarитромицин может повысить концентрацию итраконазола в плазме, в то время как итраконазол может повысить плазменную концентрацию klarитромицина. Пациентов, одновременно принимающих итраконазол и klarитромицин, следует тщательно обследовать на наличие симптомов усиления или увеличения длительности фармакологических эффектов этих препаратов.

#### ***Саквинавир***

Kларитромицин и саквинавир являются субстратами и ингибиторами изофермента CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. При одновременном применении klarитромицина (500 мг два раза в сутки) и саквинавира (в мягких желатиновых капсулах, 1200 мг три раза в сутки) у 12 здоровых добровольцев вызвало увеличение AUC и C<sub>max</sub> саквинавира на 177 % и 187 % соответственно, в сравнении с приемом саквинавира в отдельности. Значения AUC и C<sub>max</sub> klarитромицина были приблизительно на 40 % выше, чем при монотерапии klarитромицином. При совместном применении этих двух препаратов в течение ограниченного времени и 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 кларитромицина 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 применением других лекарственных средств. При появлении признаков и симптомов гепатита, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд, болезненность живота при пальпации, необходимо немедленно прекратить терапию кларитромицином.

При 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 угрожающей 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 развивалась 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 приводить 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 назначение кларитромицина 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").

- кларитромицин 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 кларитромицина 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 кларитромицина пациентам с внебольничной пневмонией. При госпитальной пневмонии кларитромицин следует применять в комбинации с соответствующими антибиотиками.

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

Макролиды можно применять при инфекциях, вызванных *Corynebacterium minutissimum*, заболеваниях угри вульгарные и рожа, а также 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 кларитромицина и начать соответствующую терапию.

В случае совместного применения с варфарином или другими непрямые 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 головокружения, вертиго, спутанности сознания и дезориентации, которые могут возникнуть при применении данного препарата.

### **Форма выпуска**

*При производстве на ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм», Россия:*

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг.

По 7 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

*При производстве на ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия:*

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг.

По 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

**Условия хранения**

Хранить 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**

По рецепту.

**Наименование и адрес производителя/организация, принимающая претензии потребителей:**

*При производстве на ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм», указывают:*

ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм», 634009, Россия, г. Томск, проспект Ленина, д. 211, тел./факс (3822) 40-28-56, [www.pharmstd.ru](http://www.pharmstd.ru)

или

*При производстве на ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», указывают:*

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», 450077, Россия, Республика Башкортостан, г.Уфа, ул.Худабердина, д.28, тел./факс: (347) 272 92 85, [www.pharmstd.ru](http://www.pharmstd.ru)

Представитель

ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм»

Е.В.Толстова