**ІНСТРУКЦІЯ**
**для медичного застосування лікарського засобу**

# КЛАРИМАКС
# (CLARIMAX)

***Склад:***
*діюча речовина:* кларитроміцин (clarithromycin);
1 таблетка містить кларитроміцину 250 або 500 мг;
*допоміжні речовини*: целюлоза мікрокристалічна, повідон, крохмаль прежелатинізований, натрію кроскармелоза, тальк, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний;
*склад оболонки*: титану діоксид (Е 171), полідекстроза (Е 1200), гіпромелоза (Е 464), триацетин, макрогол, барвник хіноліновий жовтий (Е 104).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою.
*Основні фізико-хімічні властивості:*
*таблетки 250 мг*: жовтого кольору (можливі варіації жовтого до кольору слонової кістки), овальні двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, з відбитком «250» з одного боку, інший бік гладенький, або з відбитком логотипу «Р», або з відбитком «CL»;
*таблетки 500 мг*: жовтого кольору (можливі варіації жовтого до кольору слонової кістки), овальні двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, з відбитком «500» з одного боку, інший бік гладенький, або з відбитком логотипу «Р», або з відбитком «CL».

**Фармакотерапевтична група.**
Протимікробні засоби для системного застосування. Макроліди. Код АТХ J01F A09.

***Фармакологічні властивості.***
*Фармакодинаміка.*
Кларитроміцин – напівсинтетичний антибіотик групи макролідів. Антибактеріальна дія кларитроміцину визначається його зв'язуванням з 50S-рибосомальною субодиницею чутливих бактерій і пригніченням біосинтезу білка. Препарат проявляє високу ефективність *in vitro* проти широкого спектра аеробних та анаеробних грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі госпітальних штамів. Мінімальні пригнічувальні концентрації (МПК) кларитроміцину зазвичай у два рази нижчі за МПК еритроміцину.
Кларитроміцин *in vitro* високоефективний проти *Legionella pneumophila* і *Mycoplasma pneumonie.* Діє бактерицидно відносно *H. Pylori,* активність кларитроміцину при нейтральному pH є вищою, ніж при кислому pH. Дані *in vitro* та *in vivo* свідчать про високу ефективність кларитроміцину щодо клінічно значущих штамів мікобактерій. Дослідження *in vitro* показали, що штами *Enterobacteriaceae* і *Pseudomonas,* як і грамнегативні бактерії, що не продукують лактозу, не чутливі до кларитроміцину.
*Мікробіологія*
Кларитроміцин активний *in vitro* і в клінічній практиці відносно більшості штамів таких мікроорганізмів.
Аеробні грампозитивні мікроорганізми: *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Listeria monocytogenes.*
Аеробні грамнегативні мікроорганізми: *Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Legionella pneumophila.*
Інші мікроорганізми: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae (TWAR).*
Мікобактерії: *Mycobacterium leprae, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium avium complex (MAC),* які включають *Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare.*
Бета-лактамази мікроорганізмів не впливають на ефективність кларитроміцину.
Більшість метицилін- та оксацилінрезистентних штамів стафілококів не чутливі до кларитроміцину.
Helicobacter *H. Pylori.*

Кларитроміцин активний *in vitro* відносно більшості штамів таких мікроорганізмів, однак клінічна ефективність та безпека його застосування не встановлені.
Аеробні грампозитивні мікроорганізми: *Streptococcus agalactiae, Streptococci (групи C,F,G), Viridans group streptococci.*
Аеробні грамнегативні мікроорганізми: *Bordetella pertussis, Pasteurella multocida.*
Інші мікроорганізми: *Chlamydia trachomatis*.
Анаеробні грампозитивні мікроорганізми: *Clostridium perfringens, Peptococcus niger, Propionibacterium acnes.*
Анаеробні грамнегативні мікроорганізми: *Bacteriodes melaninogenicus.*
Спірохети: *Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum.*
Кампілобактерії: *Campylobacter jejuni.*
Кларитроміцин чинить бактерицидну дію проти кількох штамів бактерій: *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, H. pylori* та *Campylobacter spp*.
Основним метаболітом кларитроміцину в організмі людини є мікробіологічно активний 14-гідроксикларитроміцин (14-ОН-кларитроміцин) Для більшості мікроорганізмів мікробіологічна активність метаболіту дорівнює або в 1-2 рази слабша за материнську субстанцію, за винятком *H. influenzae*, проти якого ефективність метаболіту в 2 рази вища. В умовах *in vitro* та *in vivo* материнська субстанція і її основний метаболіт проявляють або адитивний, або синергічний ефект проти *H. influenzae,* залежно від штаму мікроорганізму.
*Фармакокінетика.*
Кларитроміцин швидко та добре абсорбується зі шлунково-кишкового тракту після перорального застосування препарату у формі таблеток. Мікробіологічно активний метаболіт 14-гідроксикларитроміцин утворюється шляхом метаболізму першого проходження. Кларитроміцин можна застосовувати незалежно від прийому їжі, оскільки їжа не впливає на біодоступність таблеток кларитроміцину. Їжа незначно затримує початок абсорбції кларитроміцину та утворення 14-гідроксиметаболіту. Фармакокінетика кларитроміцину нелінійна; проте рівноважна концентрація досягається у межах 2 днів застосування препарату. При застосуванні 250 мг 2 рази на день 15-20 % незміненого препарату виводиться з сечею. При дозі 500 мг 2 рази на день виведення препарату з сечею інтенсивніше (приблизно 36 %). 14-гідроксикларитроміцин є основним метаболітом, що виводиться з сечею у кількості 10-15 % від застосованої дози. Більша частина залишку дози виводиться з фекаліями, переважно із жовчю. 5-10 % вихідної сполуки виявляється у фекаліях.
При застосуванні 500 мг кларитроміцину 3 рази на день концентрації кларитроміцину у плазмі крові підвищуються порівняно з дозою 500 мг 2 рази на день.
Концентрації кларитроміцину у тканинах у кілька разів перевищують концентрацію препарату у крові. Підвищені концентрації були виявлені як у тонзилярній, так і у легеневій тканинах. Кларитроміцин при терапевтичних дозах на 80 % зв'язується з білками плазми крові.
Кларитроміцин проникає у слизову оболонку шлунка. Вміст кларитроміцину у слизовій оболонці та тканині шлунка вищий при застосуванні кларитроміцину разом з омепразолом, ніж при монотерапії кларитроміцином.

**Клінічні характеристики.**
***Показання.***
Лікування інфекцій, спричинених чутливими до кларитроміцину мікроорганізмами:
- Інфекції верхніх дихальних шляхів, тобто носоглотки (тонзиліт, фарингіт), та інфекції придаткових пазух носа.
- Інфекції нижніх дихальних шляхів (бронхіт, гостра крупозна пневмонія та первинна атипова пневмонія).
- Інфекції шкіри та м'яких тканин (імпетиго, фолікуліт, еризипелоїд, фурункульоз, інфіковані рани).
- Гострі та хронічні одонтогенні інфекції.

- Дисеміновані або локалізовані мікобактеріальні інфекції, спричинені *Mycobacterium avium* або *Mycobacterium intracellulare.* Локалізовані інфекції, спричинені *Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum* або *Mycobacterium kansasii.*
- Ерадикація *H. pylori* у пацієнтів з виразкою дванадцятипалої кишки при пригніченні секреції соляної кислоти (активність кларитроміцину проти *H. pylori* при нейтральному pH є вищою, ніж при кислому pH).

***Протипоказання.***
Підвищена чутливість до макролідних антибіотиків та до інших компонентів препарату.
Одночасне застосування кларитроміцину та будь-якого з нижчезазначених препаратів: астемізол, цизаприд, пімозид, терфенадин (оскільки це може призвести до подовження інтервалу QT та розвитку серцевих аритмій, включаючи шлуночкову тахікардію, фібриляцію шлуночків та піруетну шлуночкову тахікардію (torsades de pointes)), алкалоїди ріжків, наприклад ерготамін, дигідроерготамін (оскільки це може призвести до ерготоксичності), інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статини), що значною мірою метаболізуються CYP3A4 (ловастатин або симвастатин), через підвищений ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз (див. «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Одночасне застосування кларитроміцину та перорального мідазоламу (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Протипоказано пацієнтам, які мають в анамнезі подовження інтервалу QT або шлуночкові серцеві аритмії, включаючи піруетну шлуночкову тахікардію (torsades de pointes) (див. «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Гіпокаліємія (ризик подовження інтервалу QT).
Тяжка печінкова недостатність та супутня ниркова недостатність.
Одночасне застосування кларитроміцину (та інших сильних інгібіторів CYP3A4) з колхіцином пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю (див. «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***
Кларитроміцин не взаємодіє з пероральними контрацептивами.
*Застосування нижчезазначених препаратів суворо протипоказано через можливий розвиток тяжких наслідків взаємодії.*
*Цизаприд, пімозид, астемізол, терфенадин*
Підвищення рівнів цизаприду, пімозиду і терфенадину у сироватці крові спостерігалося при їх супутньому застосуванні з кларитроміцином, що може спричинити подовження інтервалу QT і появу аритмій, у тому числі шлуночкової тахікардії, фібриляції шлуночків і torsade de pointes. Подібні ефекти відзначалися і при сумісному застосуванні астемізолу та інших макролідів.
*Алкалоїди ріжків*
Постмаркетингові повідомлення свідчать, що одночасне застосування кларитроміцину та ерготаміну або дигідроерготаміну асоціювалося з появою ознак гострого ерготизму, що характеризувалося вазоспазмом та ішемією кінцівок і інших тканин, включаючи центральну нервову систему. Одночасне призначення кларитроміцину та алкалоїдів ріжків протипоказане (див. «Протипоказання»).
*Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику кларитроміцину.*
Лікарські засоби, що є індукторами CYP3A (наприклад, рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, препарати звіробою), можуть індукувати метаболізм кларитроміцину. Це може призвести до субтерапевтичних рівнів кларитроміцину та зниження його ефективності. Крім того, може бути необхідним моніторинг плазмових рівнів індуктора CYP3A, які можуть бути підвищені через інгібування CYP3A кларитроміцином (див. також інструкцію для медичного застосування відповідного індуктора CYP3A4). Одночасне застосування рифабутину і кларитроміцину призводило до підвищення рівнів рифабутину та зниження рівнів кларитроміцину у сироватці крові з одночасним підвищенням ризику появи увеїту.
Вплив нижчезазначених лікарських засобів на концентрацію кларитроміцину в крові відомий або припускається, тому може знадобитися зміна дози або застосування альтернативної терапії.

*Ефавіренц, невірапін, рифампіцин, рифабутин і рифапентин*
Потужні індуктори ферментів цитохрому Р450, такі як ефавіренц, невірапін, рифампіцин, рифабутин і рифапентин можуть прискорювати метаболізм кларитроміцину, зменшуючи його концентрацію у плазмі крові, але збільшуючи концентрацію 14-ОН-кларитроміцину – мікробіологічно активного метаболіту. Оскільки мікробіологічна активність кларитроміцину і 14-ОН-кларитроміцину різна відносно різних бактерій, очікуваний терапевтичний ефект може бути не досягнутий через сумісне застосування кларитроміцину та індукторів ферментів цитохрому Р450.
*Етравірин*
Дія кларитроміцину послаблювалась етравірином, однак концентрації активного метаболіту 14-ОН-кларитроміцину підвищувались. Оскільки 14-ОН-кларитроміцин має понижену активність проти *Mycobacterium avium complex (MAC)*, загальна активність проти цього патогену може бути змінена. Тому для лікування МАС слід розглянути застосування альтернативних кларитроміцину лікарських засобів.
*Флюконазол*
Рівноважні концентрації активного метаболіту 14-ОН-кларитроміцину значно не змінювалися при сумісному застосуванні з флюконазоломЗміна дози кларитроміцину не потрібна.
*Ритонавір*
Застосування ритонавіру і кларитроміцину призводило до значного пригнічення метаболізму кларитроміцину. $C_{max}$ кларитроміцину підвищувалося на 31 %, $C_{min}$ – на 182 % і AUC – на 77 %. Відзначалося повне пригнічення утворення 14-ОН-кларитроміцину. Через велике терапевтичне вікно зменшення дози кларитроміцину для пацієнтів з нормальною функцією нирок не потрібне. Проте для пацієнтів з нирковою недостатністю необхідне коригування дози: для пацієнтів з $CL_{CR}$ 30-60 мл/хв дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 50 %. Для пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю ($CL_{CR}$ < 30 мл/хв) дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 75 %. Дози кларитроміцину, що перевищують 1 г/день, не слід застосовувати разом з ритонавіром.
Таке ж коригування дози слід проводити для пацієнтів із погіршеною функцією нирок при застосуванні ритонавіру як фармакокінетичного підсилювача разом з іншими інгібіторами ВІЛ-протеази, включаючи атазанавір і саквінавір.
*Вплив кларитроміцину на фармакокінетику інших лікарських засобів.*
*Антиаритмічні засоби*
Існують постмаркетингові повідомлення про розвиток піруетної шлуночкової тахікардії, що виникла при одночасному застосуванні кларитроміцину з хінідином або дизопірамідом. Рекомендується проводити ЕКГ-моніторинг для своєчасного виявлення подовження інтервалу QT. Під час терапії кларитроміцином слід стежити за концентраціями цих препаратів у сироватці крові.
*CYP3A-пов'язані взаємодії*
Сумісне застосування кларитроміцину, відомого як інгібітор ферменту CYP3A, і препарату, що головним чином метаболізується CYP3A, може призвести до підвищення концентрації останнього у плазмі крові, що, у свою чергу, може підсилити або подовжити його терапевтичний ефект і ризик виникнення побічних реакцій.
Слід бути обережними при застосуванні кларитроміцину пацієнтам, які отримують терапію лікарськими засобами – субстратами CYP3A, особливо якщо CYP3A-субстрат має вузький терапевтичний діапазон (наприклад, карбамазепін) і/або екстенсивно метаболізується цим ензимом.
Може знадобитися зміна дози і, якщо можливо, ретельний моніторинг сироваткових концентрацій лікарського засобу, що метаболізується CYP3A, для пацієнтів, які одночасно застосовують кларитроміцин. Відомо (або припускається), що такі лікарські препарати або групи препаратів метаболізуються одним і тим же CYP3A ізоферментом: альпразолам, астемізол, карбамазепін, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопірамід, алкалоїди ріжків, ловастатин, метилпреднізолон, мідазолам, омепразол, пероральні антикоагулянти (наприклад, варфарин), пімозид, хінідин, рифабутин, сильденафіл, симвастатин, такролімус, терфенадин, триазолам і вінбластин, але цей список не є повним. Подібний механізм взаємодії відзначений при застосуванні фенітоїну, теофіліну і вальпроату, що метаболізуються іншим ізоферментом системи цитохрому Р450.
*Омепразол*

Застосування кларитроміцину у комбінації з омепразолом у дорослих здорових добровольців призводило до підвищення рівноважних концентрацій омепразолу. При застосуванні тільки омепразолу середнє значення pH шлункового соку при вимірюванні протягом 24 годин становило 5,2, при сумісному застосуванні омепразолу з кларитроміцином – 5,7.

*Сильденафіл, тадалафіл і варденафіл*

Існує імовірність збільшення плазмових концентрацій інгібіторів фосфодіестерази (сильденафілу, тадалафілу і варденафілу) при їх сумісному застосуванні з кларитроміцином, що може потребувати зменшення дози інгібіторів фосфодіестерази.

*Теофілін, карбамазепін*

Результати клінічних досліджень показали, що існує незначне, але статистично значуще збільшення концентрації теофіліну або карбамазепіну у плазмі крові при їх одночасному застосуванні з кларитроміцином.

*Толтеродин*

Толтеродин головним чином метаболізується 2D6-ізоформою цитохрому P450 (CYP2D6). Однак у популяції пацієнтів без CYP2D6 метаболізм відбувається через CYP3A. У цій популяції пригнічення CYP3A призводить до значного підвищення плазмових концентрацій толтеродину. У таких пацієнтів зниження дози толтеродину може бути необхідним при його застосуванні з інгібіторами CYP3A, такими як кларитроміцин.

*Триазолбензодіазепіни (наприклад, альпразолам, мідазолам, триазолам)*

Слід уникати комбінованого застосування перорального мідазоламу і кларитроміцину. При внутрішньовенному застосуванні мідазоламу з кларитроміцином слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта для своєчасного коригування дози.

Слід дотримуватися таких самих запобіжних заходів при застосуванні інших бензодіазепінів, які метаболізуються CYP3A, включаючи триазолам і альпразолам. Для бензодіазепінів, елімінація яких не залежить від CYP3A (темазепам, нітразепам, лоразепам), розвиток клінічно значущої взаємодії з кларитроміцином малоймовірний.

Є постмаркетингові повідомлення про взаємодію ліків і розвиток побічних явищ з боку центральної нервової системи (такі як сонливість і сплутаність свідомості) при сумісному застосуванні кларитроміцину і триазоламу. Слід спостерігати за пацієнтом, враховуючи можливе збільшення фармакологічних ефектів з боку ЦНС.

*Інші види взаємодій*

*Колхіцин*

Колхіцин є субстратом CYP3A і P-глікопротеїну (Pgp). Відомо, що кларитроміцин та інші макроліди здатні пригнічувати CYP3A і Pgp. При одночасному застосуванні кларитроміцину і колхіцину пригнічення Pgp і CYP3A кларитроміцином може призвести до підвищення експозиції колхіцину. Необхідно спостерігати за станом пацієнтів щодо виявлення клінічних симптомів токсичності колхіцину. Дозу колхіцину необхідно зменшити при одночасному застосуванні з кларитроміцином для пацієнтів із нормальною нирковою та печінковою функцією. Сумісне застосування кларитроміцину з колхіцином пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю протипоказане (див. «Протипоказання», «Особливості застосування»).

*Дигоксин*

Дигоксин вважається субстратом P-глікопротеїну (Pgp). Відомо, що кларитроміцин здатен пригнічувати Pgp. При одночасному застосуванні пригнічення Pgp може призвести до підвищення експозиції дигоксину. Під час постмаркетингового спостереження повідомлялося про підвищення концентрації дигоксину в сироватці крові пацієнтів, які застосовували кларитроміцин разом з дигоксином. У деяких пацієнтів розвинулися ознаки дигіталісної токсичності, у тому числі потенційно летальні аритмії. Слід ретельно контролювати концентрації дигоксину в сироватці крові пацієнтів при його застосуванні з кларитроміцином.

*Зидовудин*

Одночасне застосування таблеток кларитроміцину негайного вивільнення і зидовудину уВІЛ-інфікованих пацієнтів може спричиняти зниження рівноважних концентрацій зидовудину в сироватці крові. Оскільки кларитроміцин здатен перешкоджати абсорбції перорального зидовудину при одночасному прийомі, слід дотримуватися 4-годинного інтервалу між прийомами кларитроміцину і зидовудину. Про таку взаємодію при застосуванні суспензії кларитроміцину та зидовудину або дидеоксиназину у дітей не повідомлялося.

*Фенітоїн та вальпроат*
Були спонтанні або опубліковані повідомлення про взаємодію інгібіторів CYP3A, включаючи кларитроміцин, з лікарськими засобами, які не вважаються такими, що метаболізуються CYP3A (наприклад фенітоїн та вальпроат). Рекомендується визначення рівнів цих лікарських засобів у сироватці крові при одночасному призначенні їх з кларитроміцином. Повідомлялося про підвищення їх рівнів у сироватці крові.
*Двобічно спрямовані лікарські взаємодії*
*Атазанавір*
Застосування кларитроміцину (500 мг двічі на день) з атазанавіром (400 мг 1 раз на день), які є субстратами та інгібіторами CYP3A, призводило до збільшення експозиції кларитроміцину у 2 рази та зменшення експозиції 14-OH-кларитроміцину на 70 % зі збільшенням AUC атазанавіру на 28 %. Оскільки кларитроміцин має великий терапевтичний діапазон, немає необхідності у зниженні дози для пацієнтів з нормальною функцією нирок. Дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 50 % для пацієнтів з кліренсом креатиніну
30-60 мл/хв і на 75 % для пацієнтів з кліренсом креатиніну <30 мл/хв. Дози кларитроміцину, вищі ніж 1000 мг на день, не слід застосовувати разом з інгібіторами протеази.
*Блокатори кальцієвих каналів*
Через ризик артеріальної гіпотензії з обережністю слід застосовувати кларитроміцин одночасно з блокаторами кальцієвих каналів, що метаболізуються CYP3A4 (наприклад верапаміл, амлодипін, дилтіазем). При взаємодії можуть підвищуватися плазмові концентрації як кларитроміцину, так і блокаторів кальцієвих каналів. У пацієнтів, які отримували кларитроміцин разом з верапамілом, спостерігалися артеріальна гіпотензія, брадиаритмії та лактоацидоз.
*Ітраконазол*
Кларитроміцин та ітраконазол є субстратами та інгібіторами CYP3A, у зв'язку з чим кларитроміцин може підвищувати плазмові рівні ітраконазолу та навпаки. При застосуванні ітраконазолу разом з кларитроміцином пацієнти повинні перебувати під пильним наглядом для виявлення проявів або симптомів підсиленого або пролонгованого фармакологічного ефекту.
*Саквінавір*
Застосування кларитроміцину (500 мг двічі на день) із саквінавіром (м'які желатинові капсули, 1200 мг тричі на день), які є субстратами та інгібіторами CYP3A, у 12 здорових добровольців призводило до збільшення AUC рівноважного стану на 177 % та $C_{max}$ на 187 % порівняно із застосуванням тільки саквінавіру. При цьому AUC та $C_{max}$ кларитроміцину збільшувались приблизно на 40 % порівняно із застосуванням тільки кларитроміцину. Немає необхідності в коригуванні доз, якщо обидва лікарські засоби застосовувати одночасно протягом обмеженого проміжку часу та у вищезгаданих дозах і лікарських формах. Результати дослідження лікарської взаємодії із застосуванням м'яких желатинових капсул можуть не відповідати ефектам, які спостерігаються при застосуванні саквінавіру у формі твердих желатинових капсул. Результати дослідження лікарської взаємодії із застосуванням лише саквінавіру можуть не відповідати ефектам, які спостерігаються при терапії саквінавіром/ритонавіром. Коли саквінавір застосовувати разом із ритонавіром, необхідно враховувати можливі ефекти ритонавіру на кларитроміцин (див. вище).

***Особливості застосування.***
Кларитроміцин не слід призначати вагітним жінкам без ретельної оцінки співвідношення користь/ризик, особливо у I триместрі вагітності.
Тривале або повторне застосування антибіотиків може спричиняти надмірний ріст нечутливих бактерій і грибів. При виникненні суперінфекції слід припинити застосування кларитроміцину і розпочати відповідну терапію.
З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю.
Під час застосування кларитроміцину повідомлялося про порушення функції печінки, включаючи підвищений рівень печінкових ферментів, і про гепатоцелюлярний та/або холестатичний гепатит з жовтяницею або без неї. Це порушення функції печінки може бути тяжкого ступеня, та зазвичай воно оборотне. У деяких випадках повідомлялося про печінкову недостатність з летальним наслідком, яка в основному була асоційована з серйозними основними хворобами та/або супутнім медикаментозним лікуванням. Необхідно негайно припинити застосування кларитроміцину при виникненні таких проявів та

симптомів гепатиту як анорексія, жовтяниця, потемніння сечі, свербіж або біль у ділянці живота.
Про розвиток діареї від легкого ступеня тяжкості до псевдомембранозного коліту з летальним наслідком, спричиненого *Clostridium difficile* (CDAD), повідомлялося при застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі кларитроміцину. Слід завжди пам'ятати про можливість розвитку діареї, спричиненої *Clostridium difficile,* у всіх пацієнтів з діареєю після застосування антибіотиків. Крім того, необхідно ретельно зібрати анамнез, оскільки про розвиток діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, повідомлялося навіть через 2 місяці після застосування антибактеріальних препаратів.
Повідомлялося про посилення симптомів myasthenia gravis у пацієнтів, які застосовували кларитроміцин.
Препарат виводиться через печінку і нирками. Слід бути обережним при застосуванні препарату пацієнтам із порушенням функції печінки, із середнім або тяжким ступенем порушення функції нирок.
Повідомлялося про розвиток колхіцинової токсичності (у тому числі з летальним наслідком) при сумісному застосуванні кларитроміцину і колхіцину, особливо у пацієнтів літнього віку, у тому числі на тлі ниркової недостатності. Якщо одночасне застосування колхіцину і кларитроміцину є необхідним, потрібно спостерігати за станом пацієнтів для виявлення можливих клінічних симптомів токсичності колхіцину. Дозу колхіцину необхідно зменшити для всіх пацієнтів, які отримують одночасно колхіцин і кларитроміцин. Сумісне застосування кларитроміцину з колхіцином пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю протипоказане (див. «Протипоказання»).
З обережністю слід застосовувати одночасно кларитроміцин та тріазолбензодіазепіни, наприклад триазолам, внутрішньовенний мідазолам (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Через ризик подовження інтервалу QT слід з обережністю застосовувати кларитроміцин пацієнтам з ішемічною хворобою серця, тяжкою серцевою недостатністю, гіпомагніємією, брадикардією (< 50 уд/хв) або при сумісному застосуванні з іншими препаратами, що асоціюються з подовженням інтервалу QT (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Кларитроміцин не можна застосовувати пацієнтам з вродженим або наявним в анамнезі подовженням інтервалу QT або зі шлуночковою серцевою аритмією в анамнезі (див. «Протипоказання»).
*Пневмонія*
Оскільки можливе існування резистентності *Streptococcus pneumoniae* до макролідів, важливо проводити тест на чутливість при призначенні кларитроміцину для лікування негоспітальної пневмонії. У випадку госпітальної пневмонії кларитроміцин потрібно застосовувати у комбінації з іншими відповідними антибіотиками.
*Інфекції шкіри та м'яких тканин від легкого до помірного ступеня тяжкості*
Ці інфекції найчастіше спричинені мікроорганізмами *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus pyogenes,* які можуть бути резистентним до макролідів. Тому важливо проводититест на чутливість. У випадках коли неможливо застосувати бета-лактамні антибіотики (наприклад алергія), як препарати першого вибору можна застосовувати інші антибіотики, наприклад кліндаміцин. На цей час макроліди відіграють роль тільки у лікуванні деяких інфекцій шкіри та м'яких тканин (наприклад інфекції, спричиненої *Corynebacterium minutissimum* (еритразма), acne vulgaris, бешихове запалення) та у ситуаціях, коли не можна застосовувати лікування пеніцилінами.
У випадку розвитку тяжких гострих реакцій гіперчутливості, таких як анафілаксія, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, DRESS, хвороба Шенлейна-Геноха, терапію кларитроміцином слід негайно припинити та одразу ж розпочати відповідне лікування.
Кларитроміцин потрібно застосовувати з обережністю при одночасному призначенні з індукторами ферменту цитохрому CYP3A4 (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Слід звернути увагу на можливість перехресної резистентності між кларитроміцином і іншими макролідами, а також лінкоміцином і кліндаміцином.
Застосування будь-якої антимікробної терапії, у т. ч. кларитроміцину, для лікування інфекції *H. pylori* може призвести до виникнення мікробної резистентності. У невеликої кількості пацієнтів може розвинутися резистентність мікроорганізмів *H. pylori* до кларитроміцину.
Пероральні гіпоглікемічні засоби/інсулін

Комбіноване застосування кларитроміцину та пероральних гіпоглікемічних засобів та/або інсуліну може спричиняти виражену гіпоглікемію. При сумісному застосуванні з гіпоглікемічними засобами, такими як натеглінід, піоглітазон, репаглінід та розіглітазон, кларитроміцин може інгібувати ензимCYP3A, що може спричинити гіпоглікемію. Рекомендований ретельний моніторинг рівня глюкози.

Пероральні антикоагулянти

При сумісному застосуванні кларитроміцину з варфарином існує ризик виникнення серйозноїкровотечі, значного підвищення показника МНС (міжнародне нормалізоване співвідношення) та протромбінового часу. Доки пацієнти отримують одночасно кларитроміцин та пероральні антикоагулянти, потрібночасто контролювати показник МНС та протромбіновий час.

ІнгібіториГМГ-КоА-редуктази (статини)

Комбіноване застосування кларитроміцину з ловастатином або симвастатином протипоказане (див. «Протипоказання»), оскільки ці статинизначною мірою метаболізуютьсяCYP3A4 і одночасне застосування з кларитроміцином підвищує їх концентрацію у плазмі крові, що, у свою чергу, підвищує ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміолізПовідомлялося про розвиток рабдоміолізу у пацієнтів при сумісному застосуванні кларитроміцину та цих статинів. Якщо лікування кларитроміцином неможливо уникнути, терапію ловастатином або симвастатином необхідно припинити під час курсу лікування.

Слід з обережністю призначати кларитроміцин одночасно зі статинами. У ситуаціях, коли одночасного застосування кларитроміцину зі статинами уникнути неможливо, рекомендується призначати найменшу зареєстровану дозу статину. Можливе застосування статину, який не залежить від метаболізмуCYP3A (наприклад флувастатину).

***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Безпека застосування кларитроміцину у період вагітності або годування груддю не встановленаК ларитроміцин не слід застосовувати у період вагітності без ретельної оцінки співвідношення користь/ризик. Кларитроміцин проникає у грудне молоко.

***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.***

Дані про вплив відсутні. Однак при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід зважати на можливе виникнення побічних реакцій з боку нервової системи, таких як судоми, запаморочення, вертиго, галюцинації, сплутаність свідомості, дезорієнтація.

***Спосіб застосування та дози.***

Рекомендована доза кларитроміцину для дорослих та дітей віком від 12 років становить 250 мг (1 таблетка) кожні 12 годин, при більш тяжких інфекціях дозу можна збільшити до 500 мг (2 таблетки) кожні 12 годин. Звичайна тривалість лікування залежить від ступеня тяжкості інфікування та становить від 6 до 14 днів.

Кларимакс можна застосовувати незалежно від прийому їжі, оскільки їжа не впливає на біодоступність кларитроміцину.

*Лікування одонтогенних інфекцій.*

Рекомендована доза становить 250 мг кожні 12 годин протягом 5 днів.

*Застосування пацієнтам із мікобактеріальною інфекцією.*

Початкова доза для дорослих становить 500 мг 2 рази на день. Якщо протягом 3-4 тижнів лікування не спостерігається покращення клінічних ознак або бактеріологічних показників, доза кларитроміцину може бути підвищена до 1000 мг 2 рази на день.

Лікування дисемінованих інфекцій, спричинених МАК, у хворих на СНІД продовжується стільки, скільки триває клінічна та мікробіологічна ефективність препарату, що має медичне підтвердження.

Кларитроміцин можна застосовувати у комплексі з іншими антимікобактеріальними засобами.

*Ерадикація H. pylori у пацієнтів із виразкою дванадцятипалої кишки (дорослі).*

Потрійна терапія (7-10 днів)

Кларитроміцин (500 мг) 2 рази на день слід застосовувати разом з амоксициліном 1000 мг2 рази на день та омепразолом 20 мг на день упродовж 7-10 днів.

Потрійна терапія (10 днів)

Кларитроміцин (500 мг) 2 рази на день, ланзопразол 30 мг 2 рази на день та амоксицилін 1000 мг 2 рази на день упродовж 10 днів.
Подвійна терапія (14 днів)
Кларитроміцин (500 мг) 3 рази на день разом з омепразолом 40 мг 1 раз на день внутрішньо упродовж 14 днів, далі омепразол 20 мг або 40 мг 1 раз на день внутрішньо упродовж наступних 14 днів.
Подвійна терапія (14 днів)
Кларитроміцин (500 мг) 3 рази на день разом з ланзопразолом 60 мг 1 раз на день внутрішньо упродовж 14 днів. Може потребуватися подальше пригнічення секреції соляної кислоти для зменшення проявів виразки.
Кларитроміцин також застосовували у таких терапевтичних схемах:
кларитроміцин + тинідазол та омепразол або ланзопразол;
кларитроміцин + метронідазол та омепразол або ланзопразол;
кларитроміцин + тетрациклін, вісмуту субсаліцилат та ранітидин;
кларитроміцин + амоксицилін та ланзопразол;
кларитроміцин + ранітидин вісмуту цитрат.
*Застосування особам літнього віку*: як для дорослих.
*Застосування пацієнтам із нирковою недостатністю:* для пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) дозу слід зменшити вполовину, наприклад 250 мг 1 раз на день або 250 мг 2 рази на день при більш тяжких інфекціях. У таких пацієнтів тривалість лікування не повинна перевищувати 14 днів.

***Діти.***
Дітям віком до 12 років слід застосовувати препарат у формі суспензії, оскільки застосування таблеток кларитроміцину дітям цього віку не вивчалося.

***Передозування.***
*Симптоми.* Існуючі повідомлення вказують на те, що передозування кларитроміцином може спричинити появу симптомів з боку шлунково-кишкового тракту. У одного пацієнта з біполярним психозом в анамнезі, який прийняв 8 грамів кларитроміцину, розвинулися зміни розумового стану, параноїдна поведінка, гіпокаліємія та гіпоксемія
*Лікування.* Побічні реакції, що супроводжують передозування, слід лікувати за допомогою промивання шлунка та симптоматичної терапії. Як і у випадку з іншими макролідами, малоймовірно, щоб гемодіаліз або перитонеальний діаліз суттєво впливали на вміст кларитроміцину у сироватці крові.

***Побічні реакції.***
Найчастішими та найпоширенішими побічними реакціями при лікуванні кларитроміцином дорослих та дітей є біль у животі, діарея, нудота, блювання та спотворення смаку. Ці побічні реакції зазвичай незначно виражені та узгоджуються із відомим профілем безпеки макролідних антибіотиків. Під час клінічних досліджень не було виявлено суттєвої різниці у частоті цих побічних реакцій між групами пацієнтів, у яких були наявні або відсутні мікобактеріальні інфекції.
Нижче представлені побічні реакції, що виникли під час клінічних досліджень та при постмаркетинговому застосуванні різних лікарських форм і дозувань кларитроміцину, у тому числі негайного вивільнення.
Побічні реакції, що, можливо, пов'язані з кларитроміцином, розподілені за системами органів і за частотою виникнення: понад 10 % – дуже часто, 1-10 % – часто, 0,1-1 % – нечасто та з невідомою частотою* (побічні реакції з постмаркетингового спостереження; частоту визначити неможливо з наявних даних). У межах кожної групи побічні реакції зазначені в порядку зменшення тяжкості проявів, якщо тяжкість вдалося оцінити.
*Інфекції та інвазії:* нечасто – целюліт[1], кандидоз ротової порожнини, гастроентерит[2], інфекція[2], вагінальна інфекція; з невідомою частотою – псевдомембранозний коліт, бешихове запалення, еритразма.
*З боку крові і лімфатичної системи:* нечасто – лейкопенія, нейтропенія[4], тромбоцитемія[3], еозинофілія[4]; з невідомою частотою – агранулоцитоз, тромбоцитопенія.
*З боку імунної системи:* нечасто – анафілактоїдні реакції, гіперчутливість; з невідомою частотою – анафілактичні реакції.

*З боку метаболізму і харчування:* нечасто – анорексія, зниження апетиту; з невідомою частотою – гіпоглікемія.
*З боку психіки:* часто – безсоння; нечасто – тривожність, нервозність[3], скрикування[3]; з невідомою частотою – психози, сплутаність свідомості, деперсоналізація, депресія, дезорієнтація, галюцинації, кошмарні сновидіння, манія.
*З боку центральної нервової системи:* часто – дизгевзія (порушення смакової чутливості), головний біль, спотворення смаку; нечасто – втрата свідомості[1], дискінезія[1], запаморочення, сонливість, тремор; з невідомою частотою – судоми, агевзія (втрата смакової чутливості), паросмія, аносмія, парестезія.
*З боку органів слуху і лабіринту:* нечасто – запаморочення, погіршення слуху, дзвін у вухах; з невідомою частотою – втрата слуху.
*Кардіальні порушення:* нечасто – зупинка серця[1], фібриляція передсердь[1], подовження інтервалу QT, екстасистоли[1], відчуття серцебиття; з невідомою частотою – піруетна шлуночкова тахікардія (torsade de pointes), шлуночкова тахікардія.
*Судинні порушення:* часто – вазодилатація[1]; з невідомою частотою – крововилив.
*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* нечасто – астма[1], носова кровотеча[2], емболія судин легенів[1].
*З боку травної системи:* часто – діарея, блювання, диспепсія, нудота, біль у животі; нечасто – езофагіт[1], гастроезофагіальне рефлюксне захворювання[2], гастрит, прокталгія[2], стоматит, глосит, здуття живота[4], запор, сухість у роті, відрижка, метеоризм; з невідомою частотою – гострий панкреатит, зміна кольору язика, зміна кольору зубів.
*З боку гепатобіліарної системи:* часто – відхилення від норми функціональних тестів печінки; нечасто – холестаз[4], гепатит[4], підвищення рівня АЛТ, АСТ, ГГТ[4]; з невідомою частотою – печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, гепатоцелюлярна жовтяниця.
*З боку шкіри і підшкірної клітковини:* часто – висипання, гіпергідроз; нечасто – бульозний дерматит[1], свербіж, кропив'янка, макуло-папульозний висип[3]; з невідомою частотою – синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозна шкірна реакція, що супроводжується еозинофілією та системними проявами (DRESS), акне, хвороба Шенлейна-Геноха.
*З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:* нечасто – м'язові спазми[3], скелетно-м'язова ригідність[1], міалгія[2]; з невідомою частотою – рабдоміоліз[3] (у деяких повідомленнях щодо виникнення рабдоміолізу кларитроміцин застосовували сумісно з іншими лікарськими засобами, про які відомо, що вони асоціюються із рабдоміолізом (такі як статини, фібрати, колхіцин або алопуринол)), міопатія.
*З боку нирок і сечовидільної системи:* нечасто – підвищення креатиніну крові[1], підвищення сечовини крові[1]; з невідомою частотою – ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит.
*Загальні порушення та реакції у місці введення:* дуже часто – флебіт у місці введення[1]; часто – біль, запалення у місці введення[1]; нечасто – нездужання[4], лихоманка[3], астенія, біль у грудях[4], озноб[4], стомленість[4].
*Лабораторні дослідження:* нечасто – зміна співвідношення альбумін-глобулін[1], підвищення рівня лужної фосфатази в крові[1], підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові[1]; з невідомою частотою – підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення, збільшення протромбінового часу, зміна кольору сечі.

** Оскільки про ці реакції повідомляли добровільно та величина популяції пацієнтів невідома, не завжди можливо точно встановити їх частоту або причинний зв'язок з прийомом препарату. Загальний досвід застосування кларитроміцину становить більше 1 мільярда пацієнто-днів.*

*[1,2,3,4]Про ці побічні реакції повідомлялося тільки при застосуванні препарату у формі: 1 – порошка ліофілізованого для приготування розчину для інфузій, 2 – таблеток пролонгованої дії, 3 – суспензії, 4 – таблеток негайного вивільнення.*

Повідомлялося про парестезію, артралгію, ангіоневротичний набряк.
Були дуже рідкісні повідомлення про увеїт, переважним чином у пацієнтів, які одночасно приймали рифабутин. Більшість реакцій були оборотними.
Повідомлялося про розвиток колхіцинової токсичності (у тому числі з летальним наслідком) при сумісному застосуванні кларитроміцину і колхіцину, особливо у пацієнтів літнього віку, у тому числі на тлі ниркової недостатності.
Очікується, що частота, тип та тяжкість побічних реакцій у дітей будуть такими ж, як і у дорослих.
*Пацієнти з порушенням імунної системи.*

У хворих на СНІД та іншихпацієнтів з порушенням імунної системи, які застосовували високі дози кларитроміцину довше, ніж рекомендовано для лікування мікобактеріальних інфекцій, не завжди можна відрізнити побічні реакції, пов'язані із застосуванням препарату, та симптоми основного або супутніх захворювань.
У дорослих хворих, які отримували кларитроміцин у добовій дозі 1000 мг, найчастішими побічними ефектами були нудота, блювання, спотворення смаку, біль у животі, діарея, висипання, здуття живота, головний біль, запор, порушення слуху, підвищення вмісту АЛТ та АСТ. Нечасто виникали диспное, безсоння та сухість у роті. У 2-3 % пацієнтів спостерігалося значне підвищення рівнів АЛТ та АСТ і значне зниження кількості лейкоцитів та тромбоцитів у крові. У декількох пацієнтів спостерігалося підвищення вмісту сечовини крові.

***Термін придатності.*** 5 років.
Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

**Умови зберігання.**
Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25°С, в оригінальній упаковці, в захищеному від світла місці.

**Упаковка.**
По 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**
Фармасайнс Інк./PharmascienceInc.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**
6111 Роялмаунт Авеню, 100, Монреаль, Квебек H4P 2T4, Канада/
6111 Royalmount Avenue 100, Montreal, Quebec H4P 2T4, Canada