

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

КЛАТІНОЛ® (CLATINOL®)

Склад:

діючі речовини: 1 таблетка містить кларитроміцину 250 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, повідон (К-30), магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію кроскармелоза, натрію крохмальгліколят (тип А), гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 6000, тальк, хіноліновий жовтий (Е 104), спирт ізопропіловий, дихлорметан.

1 таблетка містить тинідазолу 500 мг;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, повідон (К-30), метилпарабен (Е 218), пропілпарабен (Е 216), магнію стеарат, тальк, натрію крохмальгліколят (тип А), целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, опадрай білий, барвник тартразин (Е 102), поліетиленгліколь 6000;

1 капсула містить пелети лансопразолу у перерахуванні на лансопразол 30 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), кальцію карбонат, натрію гідрофосфат дигідрат, натрію лаурилсульфат, цукор, повідон, натрію метилпарабен (Е 219), натрію пропілпарабен (Е 217), метакрилатний сополімер (тип А), гіпромелоза, натрію гідроксид, діетилфталат, тальк, титану діоксид (Е 171), полісорбат 80.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою; капсули.

Фармакотерапевтична група.

Комбінації для ерадикації *H. pylori*. Код АТС А02В D.

Клінічні характеристики.

Показання.

Виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, хронічний гастрит, асоційовані із *H. pylori*.

Протипоказання.

Гіперчутливість до лансопразолу, кларитроміцину або інших макролідних антибіотиків, тинідазолу або інших похідних 5-нітроїмідазолу. Одночасне застосування будь-якого з наступних препаратів: атазанавір; астемізол, цизаприд, пімозид, терфенадин (оскільки це може призвести до подовження інтервалу QT та розвитку серцевих аритмій, включаючи шлуночкову тахікардію, фібриляцію шлуночків та пароксизмальну тахікардію типу «пірует» (*torsades de pointes*)), ерготамін, дигідроерготамін (оскільки це може призвести до ерготоксичності), ловастатин або симвастатин (через ризик виникнення рабдоміолізу; лікування цими лікарськими засобами необхідно припинити під час лікування кларитроміцином); пацієнти, які мали в анамнезі подовження інтервалу QT або шлуночкові серцеві аритмії, включаючи пароксизмальну тахікардію типу «пірует» (*torsades de pointes*). Одночасне застосування колхіцину протипоказане пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю, які приймають Р-глікопротеїн або сильний інгібітор СУР3А4 (наприклад, кларитроміцин). Пацієнтам з патологічними змінами крові або органічними ураженнями нервової системи.

Спосіб застосування та дози.

Рішення про схему лікування, дози препаратів та терміни лікування повинен приймати лікар.

Рекомендована схема застосування та дозування: 1 стрип, що містить 2 капсули лансопразолу, 2 таблетки кларитроміцину та 2 таблетки тинідазолу, розрахований на 1 день лікування. Вранці приймають 1 капсулу лансопразолу і по 1 таблетці кларитроміцину та тинідазолу, ввечері повторюють прийом препаратів.

Обов'язковий додатковий прийом кларитроміцину по 250 мг 2 рази на добу.

Тривалість комплексної терапії становить 7 днів.

Побічні реакції.

Кларитроміцин.

З боку системи крові та лімфатичної системи: лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитемія, еозинофілія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: гіперчутливість, анафілактичні реакції, інфекція, вагінальна інфекція.

Метаболічні порушення: анорексія, зниження апетиту, гіпоглікемія.

Психічні порушення: тривожність, нервозність, скрикування, психози, сплутаність свідомості, деперсоналізація, депресія, дезорієнтація, галюцинації.

З боку центральної нервової системи: втрата свідомості, дискінезія, сонливість, тремор, судоми, втрата смакової чутливості, паросмія, аносія, головний біль, неспокій, страх, безсоння, нічні жахи.

З боку органів слуху і лабіринтні порушення: запаморочення, погіршення слуху, дзвін у вухах, втрата слуху.

З боку серцево-судинної системи: зупинка серця; фібриляція передсердь; подовження інтервалу QT; екстрасистолія; відчуття серцебиття; шлуночкові тахікардії, у т.ч. пароксизмальна тахікардія типу «пірует» (*torsades de pointes*); вазодилатація; крововилив.

З боку дихальної системи: астма, носова кровотеча, емболія судин легенів.

З боку травного тракту: диспепсія, езофагіт, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, гастрит, прокталгія, здуття живота, запор, сухість у роті, відрижка, гострий панкреатит, зміна кольору язика, зміна кольору зубів кандидоз ротової порожнини, нудота, блювання, зміна смакових відчуттів, болі у ділянці шлунка, діарея, псевдомембранозний коліт, стоматит, глосит, гастроентерит.

З боку гепатобіліарної системи: холестаза, гепатит, підвищення рівня АЛТ, АСТ, ГГТ, печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, гепатоцелюлярна жовтяниця.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: висипання, гіпергідроз, бульозний дерматит, свербіж, макуло-папульозний висип, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозна шкірна реакція, що супроводжується еозинофілією та системними проявами (DRESS), акне, целюліт, хвороба Шенлейна-Геноха, бешихове запалення, еритразма, кропив'янка, синдром Стівенса–Джонсона, анафілактоїдні реакції.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: м'язові спазми, скелетно-м'язова ригідність, міальгія, рабдоміоліз (у деяких повідомленнях щодо виникнення рабдоміолізу кларитроміцин застосовували сумісно зі статинами, фібратами, колхіцином або алопуринолом), міопатія.

З боку сечовидільної системи: підвищення рівнів креатиніну, сечовини крові, ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит.

Загальні порушення: нездужання, гарячка, астенія, біль у грудях, озноб, підвищена втомлюваність.

Лабораторні дослідження: зміна співвідношення альбумін-глобулін, підвищення рівнів лужної фосфатази, лактатдегідрогенази в крові; підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення, збільшення протромбінового часу, зміна кольору сечі. Повідомлялося про парестезію, артралгію, ангіоневротичний набряк. Були дуже рідкісні повідомлення про увеїт переважним чином у пацієнтів, що одночасно приймали рифабутин. Більшість випадків 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.

Тинідазол.

З боку травного тракту: диспептичні розлади такі як зниження апетиту, нудота, іноді блювання, діарея, біль у животі, анорексія, наліт на язичці, глосит, стоматит.

З боку нервової системи і органів чуття: запаморочення, головний біль, локомоторна атаксія, дизартрія, парестезії, гіпестезія, периферична невропатія, вертиго, порушення чутливості, металевий присмак у роті, припливи, підвищена втомлюваність, підвищення температури тіла.

З боку системи крові та лімфатичної системи: минаюча лейкопенія.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: судомні реакції.

З боку сечовидільної системи: забарвлення сечі у темний колір.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, кропив'янка, висипання, свербіж (поодинокі випадки), ангіоневротичний набряк.

Алкоголь. Одночасне застосування тинідазолу та алкоголю може призводити до дисульфідрам-подібної реакції, тому такої комбінації слід уникати.

Антикоагулянти. Препарати з подібною хімічною структурою потенціюють ефекти антикоагулянтів для перорального застосування. Слід часто перевіряти показники протромбінового часу та, при необхідності, коригувати дозу антикоагулянту.

Лансопразол.

З боку серцево-судинної системи: стенокардія, аритмія, брадикардія, біль у серці, цереброваскулярні зміни (інсульт), артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, мігрень, інфаркт міокарда, відчуття серцебиття, шок (циркулярна недостатність), вазодилатація, синкопе, тахікардія.

З боку системи крові та лімфатичної системи: лейкопенія, тромбоцитопенія, еозинофілія, панцитопенія або агранулоцитоз, апластична анемія, гемолітична анемія, нейтропенія, тромботична та тромбоцитопенічна пурпура.

З боку нервової системи: головний біль, нечасто: сонливість, запаморочення, вертиго, геміплегія, тремор, парестезії.

Психічні порушення: страх, депресія, ажитація, амнезія, збудження, апатія, галюцинації, ворожість, нервозність, безсоння, порушення мислення, сплутаність свідомості.

З боку дихальної системи: астма, бронхіт, сильний кашель, фарингіт, риніт, гикавка, носова кровотеча, легенева кровотеча, пневмонія, запалення або інфекція верхніх дихальних шляхів.

З боку органів зору: біль в очах, розлади зору, затуманення зору, дефекти полів зору.

З боку органів слуху: шум у вухах, глухота, середній отит.

З боку травного тракту: запор; біль у черевній порожнині; діарея; нудота; диспепсія; смакові розлади; неприємний запах з рота; сухість у роті/спрага; дисфагія; кардіоспазм; відрижка; блювання; езофагеальний стеноз; езофагеальна виразка; езофагіт; зміна кольору калу; метеоризм; поліпи шлунка; гастроентерит; коліт; шлунково-кишкові геморагії, у т.ч. ректальні; блювання з домішками крові (гематемезис); підвищення апетиту або зниження апетиту; анорексія; підвищена саливація; мелена; стоматит; глосит; панкреатит; тенезми.

З боку гепатобілярної системи: жовтяниця, гепатит, холелітаз.

З боку ендокринної системи: цукровий діабет, зоб, гіперглікемія/гіпоглікемія, гіпотиреоз.

З боку шкіри та підшкірних тканин: часто – висипання на шкірі; рідко – свербіж, кропив'янка, пурпура, ангіоневротичний набряк, петехії чи втрата волосся, гіпергідроз, акне, світлочутливість; дуже рідко – такі тяжкі генералізовані реакції, як токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона та поліморфна еритема.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: біль у суглобах, м'язах або кістках, артрит /артралгія, міалгія.

З боку уrogenітальної системи: інтерстиціальний нефрит, що може призвести до ниркової недостатності, глюкозурія, гематурія, альбумінурія, камені у нирках, затримка сечі.

З боку репродуктивної системи: сечостатеві розлади, імпотенція, зниження лібідо, збільшення молочних залоз або гінекомастія, болючість молочних залоз, порушення менструацій.

Загальні розлади: анафілактоїдні/анафілактичні реакції, анафілактичний шок, збільшення живота, алергічні реакції, астенія, кандидоз, карцинома, біль у спині, ригідність шиї, біль у грудях (не завжди специфічний), біль у тазу, гіперемія обличчя, розлади мовлення, набряки, озноб, задишка, гарячка, грипоподібний синдром, інфекції (неспецифічні), слабкість.

Лабораторні дослідження: підвищення рівня АСТ, АЛТ, лужної фосфатази, креатиніну, глобулінів, гамаглутамілтранспептидази, підвищення/зниження рівня лейкоцитів, порушення співвідношення А/Г, зміни кількості еритроцитів, білірубінемія, еозинофілія, гіперліпідемія, підвищення/зниження електролітів, підвищення/зниження холестерину, зниження гемоглобну, підвищення рівня калію, сечовини, солі у сечі, підвищення рівня глюкокортикоїдів, підвищення рівня ліпопротеїдів низької щільності, підвищення/зниження тромбоцитів, підвищення рівня гастрину, позитивний тест на приховану кров, альбумінурія, глюкозурія, гематурія.

Передозування.

Лансопразол.

Симптоми: не описані (одноразовий прийом у дозі 600 мг не супроводжувався клінічними проявами передозування).

Лікування: при підозрі на передозування рекомендується проведення підтримуючої та симптоматичної терапії. Гемодіаліз не є ефективним.

Кларитроміцин.

Симптоми: можливі реакції з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, діарея). **Лікування:** необхідно негайне промивання шлунка і симптоматичне лікування. Гемодіаліз і діаліз не приводять до значної зміни рівня кларитроміцину в крові.

Тинідазол.

Випадки передозування не описані.

Специфічного антитоду немає. Тинідазол видаляється при гемодіалізі.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Клатінол® протипоказаний в період вагітності або годування груддю.

Діти.

Не застосовують у педіатричній практиці.

Особливості застосування.

Тривале або повторне застосування антибіотиків може спричинювати надмірний ріст нечутливих бактерій і грибів. При виникненні суперінфекції слід припинити застосування кларитроміцину і почати відповідну терапію.

Застосування будь-якої антимікробної терапії, в т.ч. кларитроміцину, для лікування інфекції *H.pylori* може призвести до виникнення мікробної резистентності. У невеликої кількості пацієнтів може розвинути резистентність мікроорганізмів *H.pylori* до кларитроміцину.

З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю.

Під час застосування кларитроміцину повідомлялося про порушення функції печінки, включаючи підвищений рівень печінкових ферментів, гепатоцелюлярний та/або холестатичний гепатит з жовтяницею або без неї. Порушення функції печінки може бути тяжкого ступеня та є зазвичай оборотним. В деяких випадках повідомлялося про печінкову недостатність з летальним кінцем, яка, в основному, була асоційована з тяжкими загальними 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 кінцем, спричиненого *Clostridium difficile* 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 печінкою і нирками. Слід бути обережним при застосуванні препарату у пацієнтів із недостатністю функції печінки, із помірним або тяжким ступенем недостатності функції нирок..

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 розпочати відповідне лікування.

Тинідазол спричиняє потемніння сечі. Під час лікування забороняється вживання алкогольних напоїв через можливий розвиток дисульфірамоподібної реакції (спазми у животі, нудота, блювання).

Препарат рекомендується призначати пацієнтам, які раніше не застосовували препарати групи нітроїмідазолів.

Капсули лансопразолу містять цукор, що слід враховувати хворим на цукровий діабет.

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

Застосування препарату не впливає на здатність керувати транспортними засобами або працювати з потенційно небезпечними механізмами, а також займатися діяльністю, що потребує швидкості реакції і узгодженості дій. Але з огляду на можливі побічні дії слід дотримуватись обережності під час лікування Клатінолом®.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Кларитроміцин. Кларитроміцин не взаємодіє з пероральними контрацептивами. Застосування нижчезазначених препаратів суворо протипоказано через можливий розвиток тяжких наслідків взаємодії. ***Цизаприд, пімозид і терфенадин.*** При їх супутньому застосуванні з кларитроміцином спостерігалось підвищення їх рівня в сироватці крові, що може спричинити подовження інтервалу QT і появу аритмій, у тому числі шлуночкової тахікардії, фібриляції шлуночків і *torsade de pointes*. Подібні ефекти відмічалися і при сумісному застосуванні астемізолу та інших макролідів.

Ерготамін/дигідроерготамін. Одночасне застосування кларитроміцину й ерготаміну або дигідроерготаміну асоціювалося з появою ознак гострого ерготизму, що характеризувалося вазоспазмом та ішемією кінцівок і інших тканин, включаючи центральну нервову систему.

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику кларитроміцину. Лікарські засоби, що є індукторами CYP3A (наприклад, рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, препарати звіробоя), можуть індукувати метаболізм кларитроміцину. Це може призвести до субтерапевтичних рівнів кларитроміцину та зниження його ефективності. Крім того, може бути необхідним моніторування 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 в сироватці крові з одночасним підвищенням ризику появи увеїту.

Вплив наступних лікарських засобів на концентрацію кларитроміцину в крові відомий або припускається, тому може знадобитися зміна дози або застосування альтернативної терапії.

Потужні індуктори ферментів цитохрому P450, такі як ефавіренц, невірапін, рифампіцин, рифабутин і рифапентин можуть прискорювати метаболізм кларитроміцину, зменшуючи його концентрацію в плазмі крові, але збільшуючи концентрацію 14-ОН- кларитроміцину – мікробіологічно активного метаболіту. Оскільки мікробіологічна активність кларитроміцину і 14-ОН-кларитроміцину різна по відношенню до різних бактерій, очікуваний терапевтичний ефект може бути не досягнутий через спільне застосування кларитроміцину та індукторів ферментів цитохрому P450. Дія кларитроміцину послаблювалась етравірином; однак, концентрації активного метаболіту 14-ОН-кларитроміцину підвищувались. Оскільки 14-ОН-кларитроміцин має пониженою активність *Mycobacterium avium complex (MAC)*, загальна активність проти цього патогену може бути змінена.

Рівноважні концентрації активного метаболіту 14-ОН-кларитроміцину значно не змінювалися при сумісному застосуванні з флюконазолом. Зміна дози кларитроміцину не потрібна.

Застосування ритонавіру й кларитроміцину призводило до значного пригнічення метаболізму кларитроміцину. C_{max} кларитроміцину підвищувалося на 31 %, C_{min} – на 182 % і AUC – на 77 %. Відмічалось повне пригнічення утворення 14-ОН-кларитроміцину. Через велике терапевтичне вікно зменшення дози кларитроміцину у пацієнтів з нормальною функцією нирок не потрібне. Проте у пацієнтів з нирковою недостатністю необхідне коригування дози: для пацієнтів з CL_{cr} 30-60 мл/хв дозу кларитроміцину необхідно знизити на 50 %. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю ($CL_{cr} < 30$ мл /хв) дозу кларитроміцину необхідно знизити на 75 %. Дози кларитроміцину, що перевищують 1 г на добу, не слід застосовувати разом з ритонавіром. Такі ж коригування дози слід проводити у пацієнтів із погіршеною функцією нирок при застосуванні ритонавіру як фармакокінетичного підсилювача разом з іншими інгібіторами ВІІ-протеази, включаючи атазанавір і саквінавір.

Вплив кларитроміцину на фармакокінетику інших лікарських засобів. Антиаритмічні засоби. Існують постмаркетингові повідомлення про розвиток шлуночкової тахікардії типу «пірует», 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 в сироватці крові.

Спільне застосування кларитроміцину і інгібіторів ферменту CYP3A, або препаратів, що головним чином метаболізуються CYP3A, може призвести до підвищення концентрації останнього в плазмі крові, що, в свою чергу, може підсилити або подовжити його терапевтичний ефект і ризик виникнення побічних реакцій. Слід бути обережними при застосуванні кларитроміцину у пацієнтів, 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, по можливості, ретельний моніторинг сироваткових концентрацій лікарського засобу, що метаболізується CYP3A у пацієнтів, які одночасно застосовують кларитроміцин.

Існує ймовірність збільшення плазмових концентрацій інгібіторів фосфодіестерази (силденафілу, тадалафілу і варденафілу) при їх сумісному застосуванні з кларитроміцином, що може потребувати зменшення дози інгібіторів фосфодіестерази. Зниження дози толтеродину може бути необхідним при його застосуванні з кларитроміцином.

Тріазолбензодіазепіни (альпразолам, мідазолам, тріазолам). 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 тріазолам і альпразолам. Для бензодіазепінів, елімінація яких не залежить від CYP3A (темазепам, нітразепам, лоразепам), розвиток клінічно значущої взаємодії з кларитроміцином мало ймовірний. Є постмаркетингові повідомлення про лікарську взаємодію і розвиток побічних явищ з боку центральної нервової системи (такі як сонливість і сплутаність свідомості) при сумісному застосуванні кларитроміцину і тріазоламу. Слід спостерігати за пацієнтом, враховуючи можливість збільшення фармакологічних ефектів з боку ЦНС.

Інші види взаємодій. 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. При постмаркетинговому спостереженні повідомлялося про підвищення концентрації дигоксину в сироватці крові пацієнтів, які застосовували кларитроміцин спільно з дигоксином. У деяких пацієнтів розвинулися ознаки дигіталісної токсичності, у тому числі аритмії з летальним наслідком. Слід ретельно контролювати концентрації дигоксину в сироватці крові пацієнтів при його застосуванні з кларитроміцином. Одночасне застосування таблеток кларитроміцину негайного вивільнення і зидовудину у ВІЛ-інфікованих пацієнтів може спричинити зниження рівноважних концентрацій зидовудину в сироватці крові. Цього великою мірою можна уникнути шляхом дотримання інтервалу між прийомами кларитроміцину і зидовудину. Про таку взаємодію при застосуванні суспензії кларитроміцину та зидовудину або дідеоксиназину у дітей не повідомлялося.

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.

Можлива також двобічно спрямована лікарська взаємодія між кларитроміцином і атазанавіром, ітраконазолом, саквінавіром.

Повідомлялося про розвиток артеріальної гіпотензії, брадиаритмії та лактоацитозу при сумісному застосуванні кларитроміцину та верапамілу.

Лансопразол.

Атазанавір. Лансопразол, як і інші інгібітори протонної помпи, знижує концентрацію атазанавіру (інгібітору ВІЛ-протеаз), всмоктування якого залежить від шлункової кислотності, тому може впливати на терапевтичну дію атазанавіру та розвиток резистентності до ВІЛ-інфекції. Протипоказане одночасне застосування атазанавіру та лансопразолу.

Лікарські засоби, що метаболізуються системою цитохромів P450. Лансопразол може підвищувати у плазмі крові концентрацію препаратів, що метаболізуються СYP3A4 (варфарин, антипірін, індометацин, ібупрофен, фенітоїн, пропранолол, преднізолон, діазепам, кларитроміцин чи терфенадин).

Лікарські засоби, що пригнічують СYP2C19 (флувоксамін). Флувоксамін призводить до значного підвищення (у 4 рази) концентрації лансопразолу у плазмі крові. При одночасному застосуванні необхідна корекція дози лансопразолу.

Лікарські засоби, що індують СYP2C19 та СYP3A4 (рифампіцин, трава звіробою). Індуктори СYP2C19 та СYP3A4 можуть значно знизити концентрації лансопразолу у плазмі крові. При одночасному застосуванні необхідна корекція дози лансопразолу. *Лікарські засоби при всмоктуванні яких важливе значення рН.* Лансопразол спричиняє тривале пригнічення шлункової секреції, тому теоретично можливий вплив лансопразолу на біодоступність препаратів, для яких при всмоктуванні значення рН є важливим (ітраконазол, ефіри ампіциліну).

Амоксицилін. Клінічних проявів взаємодій лансопразолу з амоксициліном не спостерігалось.

Сукральфат та антацидні лікарські засоби можуть зменшувати біодоступність лансопразолу, через що лансопразол необхідно приймати мінімум через 1 годину після застосування даних препаратів.

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби. Не виявлено клінічно значущої взаємодії між лансопразолом та нестероїдними протизапальними лікарськими засобами.

Теофілін. При одночасному застосуванні лансопразолу з теофіліном (СYP1A2, СYP3A) відзначається помірне підвищення (10 %) кліренсу теофіліну, але клінічне значення їх взаємодій малоімовірно. Проте для підтримки клінічно ефективних концентрацій теофіліну окремим хворим необхідна корекція дози теофіліну на початку або при припиненні лікування лансопразолом.

Варфарин. Лансопразол не впливає на фармакокінетику варфарину та протромбіновий час. Підвищення МНО та протромбінового часу може призвести до кровотечі навіть до летального наслідку.

Дигоксин. При одночасному застосуванні дигоксину та лансопразолу спостерігається підвищення рівня дигоксину у плазмі крові.

Такролімус. При одночасному застосуванні лансопразолу та такролімусу може підвищуватися концентрація такролімусу у плазмі крові, особливо у пацієнтів, яким проводили трансплантацію.

Тинідазол.

Тинідазол сумісний із сульфаніламидами та антибіотиками (аміноглікозиди, еритроміцин, рифампіцин, цефалоспорины); не рекомендується призначати разом з етіонамідом. Фенобарбітал прискорює інактивацію у печінці. Посилює ефект непрямих коагулянтів (для зменшення ризику розвитку кровотеч рекомендується зменшувати їх дозу на 50 %).

Алкоголь. Одночасне застосування тинідазолу та алкоголю може призводити до дисульфідрам-подібної реакції, тому такої комбінації слід уникати.

Антикоагулянти. Препарати з подібною хімічною структурою потенціюють ефекти антикоагулянтів для перорального застосування. Слід часто перевіряти показники протромбінового часу та, при необхідності, коригувати дозу антикоагулянту.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Кларитроміцин – це макролідний антибіотик, який має антибактеріальну активність проти багатьох аеробних та анаеробних грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, включаючи *H. pylori*. Кларитроміцин здійснює свою антибактеріальну дію шляхом пригнічення синтезу білка, зв'язуючись із 50S субодиницею мембрани рибосом мікробної клітини. Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК₉₀) кларитроміцину і його активного метаболіту 14-гідроксикларитроміцину щодо *H. pylori* становить 0,06 мкг/мл.

Лансопразол блокує кінцеву стадію утворення соляної кислоти. В каналцях парієтальних клітин шлунка трансформується в активну форму – сульфенамід, який необоротно взаємодіє з SH-групами H⁺-K⁺-АТФ-ази (протонного насоса). Зменшує базальну і стимульовану (їжа, пентагастрин, інсулін) секрецію і об'єм секрету. Відновлення активності H⁺-K⁺-АТФ-ази відбувається з напівперіодом 30-48 годин.

Середньодобове значення рН шлункового соку підвищується до 2,9 (відсоток часу збереження рН більше 3 становить 47,6). Після припинення прийому рівень кислоти залишається нижче 50 % базального протягом 39 год, рикошетного збільшення секреції (не відмічається). У хворих із синдромом Золлінгера-Еллісона діє триваліше. Пригнічує вироблення пепсину (підвищується рівень пепсиногену у сироватці крові).

Виявляє гастропротективну дію: підвищення оксигенації слизової оболонки, підвищення секреції бікарбонатів. Пригнічує ріст *H. pylori* (мінімальна пригнічуюча концентрація становить 0,78-6,25 мг/л), сприяє утворенню у слизовій оболонці специфічних імуноглобулінів А. Зменшує кровотік у антральному відділі шлунка, пілорусі та цибулині дванадцятипалої кишки у середньому на 17 %, гальмує моторно-евакуаторну функцію шлунка. Пригнічення секреції супроводжується збільшенням кількості нітробактерій і підвищенням концентрації нітратів у шлунковому секреті. Підвищує концентрацію гастрину у сироватці крові на 50- 100 %. Забезпечує більш швидке загоєння і послаблення симптомів при виразці дванадцятипалої кишки. Ефективний при терапії виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, резистентної до H₂-блокаторів. Одночасне застосування кларитроміцину та лансопразолу потенціують показники фармакокінетики обох препаратів. Частота ерадикації *H. pylori* помітно зростає при включенні в цю комбінацію тинідазолу, який є представником групи нітроімідазолів з антимікробною активністю проти анаеробних бактерій та найпростіших, а також проти *H. pylori*. Завдяки високій ліпофільності тинідазол легко проникає всередину анаеробних мікроорганізмів, де відновлюється нітроредуктазою і руйнує спіральну структуру ДНК.

Таким чином, лансопразол у комбінації з антибіотикотерапією забезпечує швидке полегшення симптомів і загоєння виразки. Кларитроміцин і лансопразол не виявляв мутагенних властивостей у різноманітних тестах.

Фармакокінетика. Кларитроміцин при прийомі внутрішньо швидко і достатньо повно всмоктується. Їжа уповільнює всмоктування, суттєво не впливаючи на біодоступність. Після одноразового прийому реєструються 2 піки сироваткової концентрації. Другий пік зумовлений здатністю концентруватись у жовчному міхурі з подальшим поступовим або швидким вивільненням. У плазмі зв'язується із сироватковими білками (більше 90 %). Приблизно 20 % прийнятої дози одразу окислюється у печінці з утворенням основного активного метаболіту 14-гідроксикларитроміцину. Біотрансформація каталізується ферментами цитохромного комплексу Р450. Добре проникає у рідини і тканини організму, утворюючи концентрації, які в 10 разів перевищують рівень у плазмі крові. Період напіввиведення при прийомі дози 500 мг становить 7-9 годин. Виводиться з сечею у незміненому вигляді до 30 %, решта – у вигляді метаболітів.

Лансопразол швидко всмоктується, маючи абсолютну біодоступність майже 40 %. На всмоктування лансопразолу не впливає їжа. Він зазнає екстенсивного метаболізму в печінці. Період напіввиведення препарату з плазми крові становить 0,5-1 годину. Приблизно 80 % лансопразолу виводиться нирками. Після перорального застосування початок антисекреторної дії лансопразолу відмічається вже через 1 годину. Тривалість пригнічення секреції соляної кислоти в шлунку становить майже 24 годин. Після повторного введення препарату в дозі 20 мг/добу добова внутрішньошлункова кислотність знижується на 97 %.

Показано, що одночасне застосування лансопразолу та кларитроміцину сприятливо впливає на фармакокінетичні властивості останнього. Середня максимальна концентрація (C_{max}) була на 10 % вище, середня C_{min} – на 27 % вище, а середня ППК – на 15 % більше, ніж при застосуванні кларитроміцину окремо. Концентрація кларитроміцину в тканинах шлунка і слизу також підвищувалася при його одночасному введенні з лансопразолом.

Тинідазол при прийомі внутрішньо швидко всмоктується, відсоток абсорбції – приблизно 90 %.

Накопичується у крові, C_{\max} досягається через 2 год. Зв'язок з білками плазми – 10 %. Легко проникає у різні тканини і рідини організму, проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр. Піддається біотрансформації, основними метаболітами є фармакологічно активні гідроксильовані речовини (пригнічують ріст анаеробних мікроорганізмів і можуть посилювати дію тинідазолу). Повільно виводиться (у тому числі метаболіти) нирками (інтенсивна реасорбція у ниркових каналцях). Період напіввиведення у дорослих становить 10-14 годин.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки тинідазолу: таблетки, вкриті оболонкою, двоопуклі, круглої форми, жовтого кольору;

таблетки кларитроміцину: таблетки, вкриті оболонкою, двоопуклі, довгастої форми, жовтого кольору;

капсули лансопразолу: тверді желатинові капсули № 1, корпус оранжевого кольору, кришечка майже білого кольору, мають відбитки "S" на кришечці та корпусі і містять гранули білого кольору.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей, сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 30°C.

Упаковка.

По 2 таблетки тинідазолу, 2 таблетки кларитроміцину і 2 капсули лансопразолу у стрипі із фольги алюмінієвої. По 7 стрипів у картонній пачці.

По 2 таблетки тинідазолу, 2 таблетки кларитроміцину і 2 капсули лансопразолу у блістері із фольги алюмінієвої. По 7 блістерів у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Назва і місцезнаходження виробника.

Оптімус Дженерікс Лімітед.

Плот № Ес-8, Ес-9, Ес-13 та Ес-14, Ей Пі Ай Ай Сі, Фарма Ес І Зет, Грін Індастріал Парк, Полепаллі (ВІ), Єдчерла (ЕМ), Махабубнагар, ІН - 509 301, Індія.

Optimus Generics Limited.

Plot No S-8, S-9, S-13 & S-14, APIC, Pharma Sez, Green Industrial Park, Polepally (V), Jadcherla (M), Mahabubnagar, In-509 301, India.

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

КЛАТИНОЛ®

(CLATINOL®)

Склад:

діючі речовини: 1 таблетка містить кларитроміцину 250 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, повідон (К-30), магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію кроскармелоза, натрію крохмальгліколят (тип А), гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 6000, тальк, хіноліновий жовтий (Е 104), спирт ізопропіловий, дихлорметан.

1 таблетка містить тинідазолу 500 мг;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, повідон (К-30), метилпарабен (Е 218), пропілпарабен (Е 216), магнію стеарат, тальк, натрію крохмальгліколят (тип А), целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, опадрай білий, барвник тартазин (Е 102), поліетиленгліколь 6000;

1 капсула містить пелети лансопразолу у перерахуванні на лансопразол 30 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), кальцію карбонат, натрію гідрофосфат дигідрат, натрію лаурилсульфат, цукор, повідон, натрію метилпарабен (Е 219), натрію пропілпарабен (Е 217), метакрилатний сополімер (тип А), гіпромелоза, натрію гідроксид, діетилфталат, тальк, титану діоксид (Е 171), полісорбат 80.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою; капсули.

Фармакотерапевтична група.

Комбінації для ерадикації *H. pylori*. Код АТС А02В D.

Клінічні характеристики.

Показання.

Виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, хронічний гастрит, асоційовані із *H. pylori*.

Протипоказання.

Гіперчутливість до лансопрозолу, кларитроміцину або інших макролідних антибіотиків, тинідазолу або інших похідних 5-нітроїмідазолу. Одночасне застосування будь-якого з наступних препаратів: атазанавір; астемізол, цизаприд, пімозид, терфенадин (оскільки це може призвести до подовження інтервалу QT та розвитку серцевих аритмій, включаючи шлуночкову тахікардію, фібриляцію шлуночків та пароксизмальну тахікардію типу «пірует» (*torsades de pointes*)), ерготамін, дигідроерготамін (оскільки це може призвести до ерготоксичності), ловастатин або симвастатин (через ризик виникнення рабдоміолізу; лікування цими лікарськими засобами необхідно припинити під час лікування кларитроміцином); пацієнти, які мали в анамнезі подовження інтервалу QT або шлуночкові серцеві аритмії, включаючи пароксизмальну тахікардію типу «пірует» (*torsades de pointes*). Одночасне застосування колхіцину протипоказане пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю, які приймають Р-глікопротеїн або сильний інгібітор СУР3А4 (наприклад, кларитроміцин). Пацієнтам з патологічними змінами крові або органічними ураженнями нервової системи.

Спосіб застосування та дози.

Рішення про схему лікування, дози препаратів та терміни лікування повинен приймати лікар.

Рекомендована схема застосування та дозування: 1 стрип, що містить 2 капсули лансопрозолу, 2 таблетки кларитроміцину та 2 таблетки тинідазолу, розрахований на 1 день лікування. Вранці приймають 1 капсулу лансопрозолу і по 1 таблетці кларитроміцину та тинідазолу, ввечері повторюють прийом препаратів.

Обов'язковий додатковий прийом кларитроміцину по 250 мг 2 рази на добу.

Тривалість комплексної терапії становить 7 днів.

Побічні реакції.

Кларитроміцин.

З боку системи крові та лімфатичної системи: лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитемія, еозинофілія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: гіперчутливість, анафілактичні реакції, інфекція, вагінальна інфекція.

Метаболічні порушення: анорексія, зниження апетиту, гіпоглікемія.

Психічні порушення: тривожність, нервозність, скрикування, психози, сплутаність свідомості, деперсоналізація, депресія, дезорієнтація, галюцинації.

З боку центральної нервової системи: втрата свідомості, дискінезія, сонливість, тремор, судоми, втрата смакової чутливості, паросмія, аносія, головний біль, неспокій, страх, безсоння, нічні жахи.

З боку органів слуху і лабіринтні порушення: запаморочення, погіршення слуху, дзвін у вухах, втрата слуху.

З боку серцево-судинної системи: зупинка серця; фібриляція передсердь; подовження інтервалу QT; екстрасистолія; відчуття серцебиття; шлуночкові тахікардії, у т.ч. пароксизмальна тахікардія типу «пірует» (*torsades de pointes*); вазодилатація; крововилив.

З боку дихальної системи: астма, носова кровотеча, емболія судин легенів.

З боку травного тракту: диспепсія, езофагіт, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, гастрит, прокталгія, здуття живота, запор, сухість у роті, відрижка, гострий панкреатит, зміна кольору язика, зміна кольору зубів кандидоз ротової порожнини, нудота, блювання, зміна смакових відчуттів, болі у ділянці шлунка, діарея, псевдомембранозний коліт, стоматит, глосит, гастроентерит.

З боку гепатобіліарної системи: холестаза, гепатит, підвищення рівня АЛТ, АСТ, ГГТ, печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, гепатоцелюлярна жовтяниця.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: висипання, гіпергідроз, бульозний дерматит, свербіж, макуло-папульозний висип, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозна шкірна реакція, що супроводжується еозинофілією та системними проявами (DRESS), акне, целюліт, хвороба Шенлейна-Геноха, бешихове запалення, еритразма, кропив'янка, синдром Стівенса–Джонсона, анафілактичні реакції.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: м'язові спазми, скелетно-м'язова ригідність, міальгія, рабдоміоліз (у деяких повідомленнях щодо виникнення рабдоміолізу кларитроміцин застосовували сумісно зі статинами, фібратами, колхіцином або алопуринолом), міопатія.

З боку сечовидільної системи: підвищення рівнів креатиніну, сечовини крові, ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит.

Загальні порушення: нездужання, гарячка, астенія, біль у грудях, озноб, підвищена втомлюваність.

Лабораторні дослідження: зміна співвідношення альбумін-глобулін, підвищення рівнів лужної фосфатази, лактатдегідрогенази в крові; підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення, збільшення протромбінового часу, зміна кольору сечі. Повідомлялося про парестезію, артралгію, ангіоневротичний набряк. Були дуже рідкісні повідомлення про увеїт переважним чином у пацієнтів, що одночасно приймали рифабутин. Більшість випадків 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.

Тинідазол.

З боку травного тракту: диспептичні розлади такі як зниження апетиту, нудота, іноді блювання, діарея, біль у животі, анорексія, наліт на язиці, глосит, стоматит.

З боку нервової системи і органів чуття: запаморочення, головний біль, локомоторна атаксія, дизартрія, парестезії, гіпестезія, периферична невропатія, вертиго, порушення чутливості, металевий присмак у роті, припливи, підвищена втомлюваність, підвищення температури тіла.

З боку системи крові та лімфатичної системи: минаюча лейкопенія.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: судомні реакції.

З боку сечовидільної системи: забарвлення сечі у темний колір.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, кропив'янка, висипання, свербіж (поодинокі випадки), ангіоневротичний набряк.

Алкоголь. Одночасне застосування тинідазолу та алкоголю може призводити до дисульфідрам-подібної реакції, тому такої комбінації слід уникати.

Антикоагулянти. Препарати з подібною хімічною структурою потенціюють ефекти антикоагулянтів для перорального застосування. Слід часто перевіряти показники протромбінового часу та, при необхідності, коригувати дозу антикоагулянту.

Лансопразол.

З боку серцево-судинної системи: стенокардія, аритмія, брадикардія, біль у серці, цереброваскулярні зміни (інсульт), артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, мігрень, інфаркт міокарда, відчуття серцебиття, шок (циркулярна недостатність), вазодилатація, синкопе, тахікардія.

З боку системи крові та лімфатичної системи: лейкопенія, тромбоцитопенія, еозинофілія, панцитопенія або агранулоцитоз, апластична анемія, гемолітична анемія, нейтропенія, тромботична та тромбоцитопенічна пурпура.

З боку нервової системи: головний біль, нечасто: сонливість, запаморочення, вертиго, геміплегія, тремор, парестезії.

Психічні порушення: страх, депресія, ажитація, амнезія, збудження, апатія, галюцинації, ворожість, нервозність, безсоння, порушення мислення, сплутаність свідомості.

З боку дихальної системи: астма, бронхіт, сильний кашель, фарингіт, риніт, гикавка, носова кровотеча, легенева кровотеча, пневмонія, запалення або інфекція верхніх дихальних шляхів.

З боку органів зору: біль в очах, розлади зору, затуманення зору, дефекти полів зору.

З боку органів слуху: шум у вухах, глухота, середній отит.

З боку травного тракту: запор; біль у черевній порожнині; діарея; нудота; диспепсія; смакові розлади; неприємний запах з рота; сухість у роті/спрага; дисфагія; кардіоспазм; відрижка; блювання; езофагеальний стеноз; езофагеальна виразка; езофагіт; зміна кольору калу; метеоризм; поліпи шлунка; гастроентерит; коліт; шлунково-кишкові геморагії, у т.ч. ректальні; блювання з домішками крові (гематемезис); підвищення апетиту або зниження апетиту; анорексія; підвищена салівація; мелена; стоматит; глосит; панкреатит; тенезми.

З боку гепатобіліарної системи: жовтяниця, гепатит, холелітаз.

З боку ендокринної системи: цукровий діабет, зоб, гіперглікемія/гіпоглікемія, гіпотиреоз.

З боку шкіри та підшкірних тканин: часто – висипання на шкірі; рідко – свербіж, кропив'янка, пурпура, ангіоневротичний набряк, петехії чи втрата волосся, гіпергідроз, акне, світлочутливість; дуже рідко – такі тяжкі генералізовані реакції, як токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона та поліморфна еритема.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: біль у суглобах, м'язах або кістках, артрит /артралгія, міалгія.

З боку уrogenітальної системи: інтерстиціальний нефрит, що може призвести до ниркової недостатності, глікозурія, гематурія, альбумінурія, камені у нирках, затримка сечі.

З боку репродуктивної системи: сечостатевої розлади, імпотенція, зниження лібідо, збільшення молочних залоз або гінекомастія, болючість молочних залоз, порушення менструацій.

Загальні розлади: анафілактоїдні/анафілактичні реакції, анафілактичний шок, збільшення живота, алергічні реакції, астенія, кандидоз, карцинома, біль у спині, ригідність шиї, біль у грудях (не завжди специфічний), біль у тазу, гіперемія обличчя, розлади мовлення, набряки, озноб, задишка, гарячка, грипоподібний синдром, інфекції (неспецифічні), слабкість.

Лабораторні дослідження: підвищення рівня АСТ, АЛТ, лужної фосфатази, креатиніну, глобулінів, гамаглутамілтранспептидази, підвищення/зниження рівня лейкоцитів, порушення співвідношення А/Г, зміни кількості еритроцитів, білірубінемія, еозинофілія, гіперліпідемія, підвищення/зниження електролітів, підвищення/зниження холестерину, зниження гемоглобну, підвищення рівня калію, сечовини, солі у сечі, підвищення рівня глюкокортикостероїдів, підвищення рівня ліпопротеїдів низької щільності, підвищення/зниження тромбоцитів, підвищення рівня гастрину, позитивний тест на приховану кров, альбумінурія, глікозурія, гематурія.

Передозування.

Лансопризол.

Симптоми: не описані (одноразовий прийом у дозі 600 мг не супроводжувався клінічними проявами передозування).

Лікування: при підозрі на передозування рекомендується проведення підтримуючої та симптоматичної терапії. Гемодіаліз не є ефективним.

Кларитроміцин.

Симптоми: можливі реакції з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, діарея). *Лікування:* необхідно негайне промивання шлунка і симптоматичне лікування. Гемодіаліз і діаліз не приводять до значної зміни рівня кларитроміцину в крові.

Тинідазол.

Випадки передозування не описані.

Специфічного антидоту немає. Тинідазол видаляється при гемодіалізі.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Клатінол® протипоказаний в період вагітності або годування груддю.

Діти.

Не застосовують у педіатричній практиці.

Особливості застосування.

Тривале або повторне застосування антибіотиків може спричинювати надмірний ріст нечутливих бактерій і грибів. При виникненні суперінфекції слід припинити застосування кларитроміцину і почати відповідну терапію.

Застосування будь-якої антимікробної терапії, в 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.

З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю.

Під час застосування кларитроміцину повідомлялося про порушення функції печінки, включаючи підвищений рівень печінкових ферментів, гепатоцелюлярний та/або холестатичний гепатит з жовтяницею або без неї. Порушення функції печінки може бути тяжкого ступеня та є зазвичай оборотним. В деяких випадках повідомлялося про печінкову недостатність з летальним кінцем, яка, в основному, була асоційована з тяжкими загальними 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 кінцем, спричиненого *Clostridium difficile* 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 печінкою і нирками. Слід бути обережним при застосуванні препарату у пацієнтів із недостатністю функції печінки, із помірним або тяжким ступенем недостатності функції нирок..

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 розпочати відповідне лікування.

Тинідазол спричиняє потемніння сечі. Під час лікування забороняється вживання алкогольних напоїв через можливий розвиток дисульфірамоподібної реакції (спазми у животі, нудота, блювання).

Препарат рекомендується призначати пацієнтам, які раніше не застосовували препарати групи нітроїмідазолів.

Капсули лансопразолу містять цукор, що слід враховувати хворим на цукровий діабет.

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

Застосування препарату не впливає на здатність керувати транспортними засобами або працювати з потенційно небезпечними механізмами, а також займатися діяльністю, що потребує швидкості реакції і узгодженості дій. Але з огляду на можливі побічні дії слід дотримуватись обережності під час лікування Клатінолом®.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Кларитроміцин. Кларитроміцин не взаємодіє з пероральними контрацептивами. Застосування нижчезазначених препаратів суворо протипоказано через можливий розвиток тяжких наслідків взаємодії.

Цизаприд, пімозид і терфенадин. При їх супутньому застосуванні з кларитроміцином спостерігалось підвищення їх рівня в сироватці крові, що може спричинити подовження інтервалу QT і появу аритмій, у тому числі шлуночкової тахікардії, фібриляції шлуночків і *torsade de pointes*. Подібні ефекти відмічалися і при сумісному застосуванні астемізолу та інших макролідів.

Ерготамін/дигідроерготамін. Одночасне застосування кларитроміцину й ерготаміну або дигідроерготаміну асоціювалося з появою ознак гострого ерготизму, що характеризувалося вазоспазмом та ішемією кінцівок і інших тканин, включаючи центральну нервову систему.

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику кларитроміцину. Лікарські засоби, що є індукторами CYP3A (наприклад, рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, препарати звіробоя), можуть індукувати метаболізм кларитроміцину. Це може призвести до субтерапевтичних рівнів кларитроміцину та зниження його ефективності. Крім того, може бути необхідним моніторування плазматичних 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 в сироватці крові з одночасним підвищенням ризику появи увеїту.

Вплив наступних лікарських засобів на концентрацію кларитроміцину в крові відомий або припускається, тому може знадобитися зміна дози або застосування альтернативної терапії.

Потужні індуктори ферментів цитохрому P450, такі як ефавіренц, невірапін, рифампіцин, рифабутин і рифапентин можуть прискорювати метаболізм кларитроміцину, зменшуючи його концентрацію в плазмі крові, але збільшуючи концентрацію 14-ОН- кларитроміцину – мікробіологічно активного метаболіту. Оскільки мікробіологічна активність кларитроміцину і 14-ОН-кларитроміцину різна по відношенню до різних бактерій, очікуваний терапевтичний ефект може бути не досягнутий через спільне застосування кларитроміцину та індукторів ферментів цитохрому P450. Дія кларитроміцину послаблювалась етравірином; однак, концентрації активного метаболіту 14-ОН-кларитроміцину підвищувались. Оскільки 14-ОН-кларитроміцин має пониженою активність *Mycobacterium avium complex (MAC)*, загальна активність проти цього патогену може бути змінена.

Рівноважні концентрації активного метаболіту 14-ОН-кларитроміцину значно не змінювалися при сумісному застосуванні з флюконазолом. Зміна дози кларитроміцину не потрібна.

Застосування ритонавіру й кларитроміцину призводило до значного пригнічення метаболізму кларитроміцину. C_{max} кларитроміцину підвищувалося на 31 %, C_{min} – на 182 % і AUC – на 77 %. Відмічалось повне пригнічення утворення 14-ОН-кларитроміцину. Через велике терапевтичне вікно зменшення дози кларитроміцину у пацієнтів з нормальною функцією нирок не потрібне. Проте у пацієнтів з нирковою недостатністю необхідне коригування дози: для пацієнтів з CL_{cr} 30-60 мл/хв дозу кларитроміцину необхідно знизити на 50 %. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю ($CL_{cr} < 30$ мл /хв) дозу кларитроміцину необхідно знизити на 75 %. Дози кларитроміцину, що перевищують 1 г на добу, не слід застосовувати разом з ритонавіром. Такі ж коригування дози слід проводити у пацієнтів із погіршеною функцією нирок при застосуванні ритонавіру як фармакокінетичного підсилювача разом з іншими інгібіторами ВІІ-протеази, включаючи атазанавір і саквінавір.

Вплив кларитроміцину на фармакокінетику інших лікарських засобів. Антиаритмічні засоби. Існують постмаркетингові повідомлення про розвиток шлуночкової тахікардії типу «пірует», що виникла при одночасному застосуванні кларитроміцину з хінідином або дизопірамідом. Рекомендується проводити ЕКГ-моніторування для своєчасного виявлення подовження інтервалу QT. Під час терапії кларитроміцином слід стежити за концентраціями цих препаратів в сироватці крові.

Спільне застосування кларитроміцину і інгібіторів ферменту CYP3A, або препаратів, що головним чином метаболізуються CYP3A, може призвести до підвищення концентрації останнього в плазмі крові, що, в свою чергу, може підсилити або подовжити його терапевтичний ефект і ризик виникнення побічних реакцій. Слід бути обережними при застосуванні кларитроміцину у пацієнтів, 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, по можливості, ретельний моніторинг сироваткових концентрацій лікарського засобу, що метаболізується СYP3A у пацієнтів, які одночасно застосовують кларитроміцин.

Існує ймовірність збільшення плазмових концентрацій інгібіторів фосфодіестерази (силденафілу, тадалафілу і варденафілу) при їх сумісному застосуванні з кларитроміцином, що може потребувати зменшення дози інгібіторів фосфодіестерази. Зниження дози толтеродину може бути необхідним при його застосуванні з кларитроміцином.

Тріазолбензодіазепіни (альпразолам, мідазолам, тріазолам). 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 СYP3A, включаючи тріазолам і альпразолам. Для бензодіазепінів, елімінація яких не залежить від СYP3A (темазепам, нітразепам, лоразепам), розвиток клінічно значущої взаємодії з кларитроміцином малоімовірний. Є постмаркетингові повідомлення про лікарську взаємодію і розвиток побічних явищ з боку центральної нервової системи (такі як сонливість і сплутаність свідомості) при сумісному застосуванні кларитроміцину і тріазоламу. Слід спостерігати за пацієнтом, враховуючи можливість збільшення фармакологічних ефектів з боку ЦНС.

Інші види взаємодій. Колхіцин є субстратом СYP3A і Р-глікопротеїну (Pgp). Відомо, що кларитроміцин та інші макроліди здатні пригнічувати СYP3A і Pgp. При одночасному застосуванні кларитроміцину і колхіцину пригнічення Pgp і СYP3A кларитроміцином може призвести до підвищення експозиції колхіцину. Необхідно спостерігати за станом пацієнтів щодо виявлення клінічних симптомів токсичності колхіцину. При постмаркетинговому спостереженні повідомлялося про підвищення концентрації дигоксину в сироватці крові пацієнтів, які застосовували кларитроміцин спільно з дигоксином. У деяких пацієнтів розвинулися ознаки дигіталісної токсичності, у тому числі аритмії з летальним наслідком. Слід ретельно контролювати концентрації дигоксину в сироватці крові пацієнтів при його застосуванні з кларитроміцином. Одночасне застосування таблеток кларитроміцину негайного вивільнення і зидовудину у ВІЛ-інфікованих пацієнтів може спричинити зниження рівноважних концентрацій зидовудину в сироватці крові. Цього великою мірою можна уникнути шляхом дотримання інтервалу між прийомами кларитроміцину і зидовудину. Про таку взаємодію при застосуванні суспензії кларитроміцину та зидовудину або дідеоксиназину у дітей не повідомлялося.

Були спонтанні або опубліковані повідомлення про взаємодію інгібіторів СYP3A, включаючи кларитроміцин, з лікарськими засобами, які не вважаються такими, що метаболізуються СYP3A (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.

Можлива також двобічно спрямована лікарська взаємодія між кларитроміцином і атазанавіром, ітраконазолом, саквінавіром.

Повідомлялося про розвиток артеріальної гіпотензії, брадиаритмії та лактоацитозу при сумісному застосуванні кларитроміцину та верапамілу.

Лансопразол.

Атазанавір. Лансопразол, як і інші інгібітори протонної помпи, знижує концентрацію атазанавіру (інгібітору ВІЛ-протеаз), всмоктування якого залежить від шлункової кислотності, тому може впливати на терапевтичну дію атазанавіру та розвиток резистентності до ВІЛ-інфекції. Протипоказане одночасне застосування атазанавіру та лансопразолу.

Лікарські засоби, що метаболізуються системою цитохромів P450. Лансопразол може підвищувати у плазмі крові концентрацію препаратів, що метаболізуються СYP3A4 (варфарин, антипірін, індометацин, ібупрофен, фенітоїн, пропранолол, преднізолон, діазепам, кларитроміцин чи терфенадин).

Лікарські засоби, що пригнічують CYP2C19 (флувоксамін). Флувоксамін призводить до значного підвищення (у 4 рази) концентрації лансопразолу у плазмі крові. При одночасному застосуванні необхідна корекція дози лансопразолу.

Лікарські засоби, що індують CYP2C19 та CYP3A4 (рифампіцин, трава звіробою). Індуктори CYP2C19 та CYP3A4 можуть значно знизити концентрації лансопразолу у плазмі крові. При одночасному застосуванні необхідна корекція дози лансопразолу. *Лікарські засоби при всмоктуванні яких важливе значення рН.* Лансопразол спричиняє тривале пригнічення шлункової секреції, тому теоретично можливий вплив лансопразолу на біодоступність препаратів, для яких при всмоктуванні значення рН є важливим (ітраконазол, ефіри ампіциліну).

Амоксицилін. Клінічних проявів взаємодій лансопразолу з амоксициліном не спостерігалось.

Сукральфат та антацидні лікарські засоби можуть зменшувати біодоступність лансопразолу, через що лансопразол необхідно приймати мінімум через 1 годину після застосування даних препаратів.

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби. Не виявлено клінічно значущої взаємодії між лансопразолом та нестероїдними протизапальними лікарськими засобами.

Теофілін. При одночасному застосуванні лансопразолу з теофіліном (CYP1A2, CYP3A) відзначається помірне підвищення (10 %) кліренсу теофіліну, але клінічне значення їх взаємодій малоімовірно. Проте для підтримки клінічно ефективних концентрацій теофіліну окремим хворим необхідна корекція дози теофіліну на початку або при припиненні лікування лансопразолом.

Варфарин. Лансопразол не впливає на фармакокінетику варфарину та протромбіновий час. Підвищення МНО та протромбінового часу може призвести до кровотечі навіть до летального наслідку.

Дигоксин. При одночасному застосуванні дигоксину та лансопразолу спостерігається підвищення рівня дигоксину у плазмі крові.

Такролімус. При одночасному застосуванні лансопразолу та такролімусу може підвищуватися концентрація такролімусу у плазмі крові, особливо у пацієнтів, яким проводили трансплантацію.

Тинідазол.

Тинідазол сумісний із сульфаніламидами та антибіотиками (аміноглікозиди, еритроміцин, рифампіцин, цефалоспорины); не рекомендується призначати разом з етіонамідом. Фенобарбітал прискорює інактивацію у печінці. Посилює ефект непрямих коагулянтів (для зменшення ризику розвитку кровотеч рекомендується зменшувати їх дозу на 50 %).

Алкоголь. Одночасне застосування тинідазолу та алкоголю може призводити до дисульфірам-подібної реакції, тому такої комбінації слід уникати.

Антикоагулянти. Препарати з подібною хімічною структурою потенціюють ефекти антикоагулянтів для перорального застосування. Слід часто перевіряти показники протромбінового часу та, при необхідності, коригувати дозу антикоагулянту.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Кларитроміцин – це макролідний антибіотик, який має антибактеріальну активність проти багатьох аеробних та анаеробних грампозитивних і грамотригативних мікроорганізмів, включаючи *H. pylori*. Кларитроміцин здійснює свою антибактеріальну дію шляхом пригнічення синтезу білка, зв'язуючись із 50S субодиноцею мембрани рибосом мікробної клітини. Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК₉₀) кларитроміцину і його активного метаболіту 14-гідроксикларитроміцину щодо *H. pylori* становить 0,06 мкг/мл.

Лансопразол блокує кінцеву стадію утворення соляної кислоти. В каналцях парієтальних клітин шлунка трансформується в активну форму – сульфенамід, який необоротно взаємодіє з SH-групами H⁺-K⁺-АТФ-ази (протонного насоса). Зменшує базальну і стимульовану (їжа, пентагастрин, інсулін) секрецію і об'єм секрету. Відновлення активності H⁺-K⁺-АТФ-ази відбувається з напівперіодом 30-48 годин.

Середньодобове значення рН шлункового соку підвищується до 2,9 (відсоток часу збереження рН більше 3 становить 47,6). Після припинення прийому рівень кислоти залишається нижче 50 % базального протягом

39 год, рикошетного збільшення секреції (не відмічається). У хворих із синдромом Золлінгера-Еллісона діє триваліше. Пригнічує вироблення пепсину (підвищується рівень пепсиногену у сироватці крові). Виявляє гастропротективну дію: підвищення оксигенації слизової оболонки, підвищення секреції бікарбонатів. Пригнічує ріст *H. pylori* (мінімальна пригнічуюча концентрація становить 0,78-6,25 мг/л), сприяє утворенню у слизовій оболонці специфічних імуноглобулінів А. Зменшує кровотік у антральному відділі шлунка, пілорусі та цибуліні дванадцятипалої кишки у середньому на 17 %, гальмує моторно-евакуаторну функцію шлунка. Пригнічення секреції супроводжується збільшенням кількості нітробактерій і підвищенням концентрації нітратів у шлунковому секреті. Підвищує концентрацію гастрину у сироватці крові на 50- 100 %. Забезпечує більш швидке загоєння і послаблення симптомів при виразці дванадцятипалої кишки. Ефективний при терапії виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, резистентної до H₂-блокаторів. Одночасне застосування кларитроміцину та лансопразолу потенціює показники фармакокінетики обох препаратів. Частота ерадикації *H. pylori* помітно зростає при включенні в цю комбінацію тинідазолу, який є представником групи нітроімідазолів з антимікробною активністю проти анаеробних бактерій та найпростіших, а також проти *H. pylori*. Завдяки високій ліпофільності тинідазол легко проникає всередину анаеробних мікроорганізмів, де відновлюється нітроредуктазою і руйнує спіральну структуру ДНК.

Таким чином, лансопразол у комбінації з антибіотикотерапією забезпечує швидке полегшення симптомів і загоєння виразки. Кларитроміцин і лансопразол не виявляв мутагенних властивостей у різноманітних тестах.

Фармакокінетика. Кларитроміцин при прийомі внутрішньо швидко і достатньо повно всмоктується. Їжа уповільнює всмоктування, суттєво не впливаючи на біодоступність. Після одноразового прийому реєструються 2 піки сироваткової концентрації. Другий пік зумовлений здатністю концентруватись у жовчному міхурі з подальшим поступовим або швидким вивільненням. У плазмі зв'язується із сироватковими білками (більше 90 %). Приблизно 20 % прийнятої дози одразу окислюється у печінці з утворенням основного активного метаболіту 14-гідроксикларитроміцину. Біотрансформація каталізується ферментами цитохромного комплексу P450. Добре проникає у рідини і тканини організму, утворюючи концентрації, які в 10 разів перевищують рівень у плазмі крові. Період напіввиведення при прийомі дози 500 мг становить 7-9 годин. Виводиться з сечею у незміненому вигляді до 30 %, решта – у вигляді метаболітів.

Лансопразол швидко всмоктується, маючи абсолютну біодоступність майже 40 %. На всмоктування лансопразолу не впливає їжа. Він зазнає екстенсивного метаболізму в печінці. Період напіввиведення препарату з плазми крові становить 0,5-1 годину. Приблизно 80 % лансопразолу виводиться нирками. Після перорального застосування початок антисекреторної дії лансопразолу відмічається вже через 1 годину. Тривалість пригнічення секреції соляної кислоти в шлунку становить майже 24 годин. Після повторного введення препарату в дозі 20 мг/добу добова внутрішньошлункова кислотність знижується на 97 %.

Показано, що одночасне застосування лансопразолу та кларитроміцину сприятливо впливає на фармакокінетичні властивості останнього. Середня максимальна концентрація (C_{max}) була на 10 % вище, середня C_{min} – на 27 % вище, а середня ППК – на 15 % більше, ніж при застосуванні кларитроміцину окремо. Концентрація кларитроміцину в тканинах шлунка і слизу також підвищувалася при його одночасному введенні з лансопразолом.

Тинідазол при прийомі внутрішньо швидко всмоктується, відсоток абсорбції – приблизно 90 %. Накопичується у крові, C_{max} досягається через 2 год. Зв'язок з білками плазми – 10 %. Легко проникає у різні тканини і рідини організму, проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр. Піддається біотрансформації, основними метаболітами є фармакологічно активні гідроксильовані речовини (пригнічують ріст анаеробних мікроорганізмів і можуть посилювати дію тинідазолу). Повільно виводиться (у тому числі метаболіти) нирками (інтенсивна реасорбція у ниркових каналцях). Період напіввиведення у дорослих становить 10-14 годин.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки тинідазолу: таблетки, вкриті оболонкою, двоопуклі, круглої форми, жовтого кольору;

таблетки кларитроміцину: таблетки, вкриті оболонкою, двоопуклі, довгастої форми, жовтого кольору;

капсули лансопразолу: тверді желатинові капсули № 1, корпус оранжевого кольору, кришечка майже білого кольору, мають відбитки "S" на кришечці та корпусі і містять гранули білого кольору.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей, сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 30°C.

Упаковка.

По 2 таблетки тинідазолу, 2 таблетки кларитроміцину і 2 капсули лансопразолу у стрипі із фольги алюмінієвої. По 7 стрипів у картонній пачці.

По 2 таблетки тинідазолу, 2 таблетки кларитроміцину і 2 капсули лансопразолу у блістері із фольги алюмінієвої. По 7 блістерів у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Назва і місцезнаходження виробника.

Майлан Лабораторіз Лімітед.

Плот № Ес 16 та Ес 17, Ес І Зет Ей Пі Ай Ай Сі Грін Індастріал Парк, Полепаллі (Ві), Єдчерла (Ем), Махабубнагар Дістрікт – 509 302, Андхра Прадеш, Індія.

Mylan Laboratories Limited.

Plot № S 16 & S 17, SEZ APIC Green Industrial Park, Polepally (V), Jedcherla (M), Mahaboobnagar District – 509 302, Andhra Pradesh, India.

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

**КЛАТИНОЛ®
(CLATINOL®)**

Склад:

діючі речовини: 1 таблетка містить кларитроміцину 250 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, повідон (К-30), магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію кроскармелоза, натрію крохмальгліколят (тип А), гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 6000, тальк, хіноліновий жовтий (Е 104), спирт ізопропіловий, дихлорметан.

1 таблетка містить тинідазолу 500 мг;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, повідон (К-30), метилпарабен (Е 218), пропілпарабен (Е 216), магнію стеарат, тальк, натрію крохмальгліколят (тип А), целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, опадрай білий, барвник тартразин (Е 102), поліетиленгліколь 6000;

1 капсула містить пелети лансопразолу у перерахуванні на лансопразол 30 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), кальцію карбонат, натрію гідрофосфат дигідрат, натрію лаурилсульфат, цукор, повідон, натрію метилпарабен (Е 219), натрію пропілпарабен (Е 217), метакрилатний сополімер (тип А), гіпромелоза, натрію гідроксид, діетилфталат, тальк, титану діоксид (Е 171), полісорбат 80.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою; капсули.

Фармакотерапевтична група.

Комбінації для ерадикації *H. pylori*. Код АТС А02В D.

Клінічні характеристики.

Показання.

Виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, хронічний гастрит, асоційовані із *H. pylori*.

Протипоказання.

Гіперчутливість до лансоприазолу, кларитроміцину або інших макролідних антибіотиків, тинідазолу або інших похідних 5-нітроїмідазолу. Одночасне застосування будь-якого з наступних препаратів: атазанавір; астемізол, цизаприд, пімозид, терфенадин (оскільки це може призвести до подовження інтервалу QT та розвитку серцевих аритмій, включаючи шлуночкову тахікардію, фібриляцію шлуночків та пароксизмальну тахікардію типу «пірует» (*torsades de pointes*)), ерготамін, дигідроерготамін (оскільки це може призвести до ерготоксичності), ловастатин або симвастатин (через ризик виникнення рабдоміолізу; лікування цими лікарськими засобами необхідно припинити під час лікування кларитроміцином); пацієнти, які мали в анамнезі подовження інтервалу QT або шлуночкові серцеві аритмії, включаючи пароксизмальну тахікардію типу «пірует» (*torsades de pointes*). Одночасне застосування колхіцину протипоказане пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю, які приймають Р-глікопротеїн або сильний інгібітор СYP3A4 (наприклад, кларитроміцин). Пацієнтам з патологічними змінами крові або органічними ураженнями нервової системи.

Спосіб застосування та дози.

Рішення про схему лікування, дози препаратів та терміни лікування повинен приймати лікар.

Рекомендована схема застосування та дозування: 1 стрип, що містить 2 капсули лансоприазолу, 2 таблетки кларитроміцину та 2 таблетки тинідазолу, розрахований на 1 день лікування. Вранці приймають 1 капсулу лансоприазолу і по 1 таблетці кларитроміцину та тинідазолу, ввечері повторюють прийом препаратів.

Обов'язковий додатковий прийом кларитроміцину по 250 мг 2 рази на добу.

Тривалість комплексної терапії становить 7 днів.

Побічні реакції.

Кларитроміцин.

З боку системи крові та лімфатичної системи: лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитемія, еозинофілія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: гіперчутливість, анафілактичні реакції, інфекція, вагінальна інфекція.

Метаболічні порушення: анорексія, зниження апетиту, гіпоглікемія.

Психічні порушення: тривожність, нервозність, скрикування, психози, сплутаність свідомості, деперсоналізація, депресія, дезорієнтація, галюцинації.

З боку центральної нервової системи: втрата свідомості, дискінезія, сонливість, тремор, судоми, втрата смакової чутливості, паросмія, аносія, головний біль, неспокій, страх, безсоння, нічні жахи.

З боку органів слуху і лабіринтні порушення: запаморочення, погіршення слуху, дзвін у вухах, втрата слуху.

З боку серцево-судинної системи: зупинка серця; фібриляція передсердь; подовження інтервалу QT; екстрасистолія; відчуття серцебиття; шлуночкові тахікардії, у т.ч. пароксизмальна тахікардія типу «пірует» (*torsades de pointes*); вазодилатація; крововилив.

З боку дихальної системи: астма, носова кровотеча, емболія судин легень.

З боку травного тракту: диспепсія, езофагіт, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, гастрит, прокталгія, здуття живота, запор, сухість у роті, відрижка, гострий панкреатит, зміна кольору язика, зміна кольору зубів кандидоз ротової порожнини, нудота, блювання, зміна смакових відчуттів, болі у ділянці шлунка, діарея, псевдомембранозний коліт, стоматит, глосит, гастроентерит.

З боку гепатобіліарної системи: холестаза, гепатит, підвищення рівня АЛТ, АСТ, ГГТ, печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, гепатоцелюлярна жовтяниця.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: висипання, гіпергідроз, бульозний дерматит, свербіж, макуло-папульозний висип, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозна шкірна реакція, що супроводжується еозинофілією та системними проявами (DRESS), акне, целоліт, хвороба Шенлейна-Геноха, бешихове запалення, еритразма, кропив'янка, синдром Стівенса–Джонсона, анафілактоїдні реакції.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: м'язові спазми, скелетно-м'язова ригідність, міальгія, рабдоміоліз (у деяких повідомленнях щодо виникнення рабдоміолізу кларитроміцин застосовували сумісно зі статинами, фібратами, колхіцином або алопуринолом), міопатія.

З боку сечовидільної системи: підвищення рівнів креатиніну, сечовини крові, ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит.

Загальні порушення: нездужання, гарячка, астенія, біль у грудях, озноб, підвищена втомлюваність.

Лабораторні дослідження: зміна співвідношення альбумін-глобулін, підвищення рівнів лужної фосфатази, лактатдегідрогенази в крові; підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення, збільшення протромбінового часу, зміна кольору сечі. Повідомлялося про парестезію, артралгію, ангіоневротичний набряк. Були дуже рідкісні повідомлення про увеїт переважним чином у пацієнтів, що одночасно приймали рифабутин. Більшість випадків 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.

Тинідазол.

З боку травного тракту: диспептичні розлади такі як зниження апетиту, нудота, іноді блювання, діарея, біль у животі, анорексія, наліт на язичі, глосит, стоматит.

З боку нервової системи і органів чуття: запаморочення, головний біль, локомоторна атаксія, дизартрія, парестезії, гіпестезія, периферична невропатія, вертиго, порушення чутливості, металевий присмак у роті, припливи, підвищена втомлюваність, підвищення температури тіла.

З боку системи крові та лімфатичної системи: минаюча лейкопенія.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: судомні реакції.

З боку сечовидільної системи: забарвлення сечі у темний колір.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, кропив'янка, висипання, свербіж (поодинокі випадки), ангіоневротичний набряк.

Алкоголь. Одночасне застосування тинідазолу та алкоголю може призводити до дисульфідрам-подібної реакції, тому такої комбінації слід уникати.

Антикоагулянти. Препарати з подібною хімічною структурою потенціюють ефекти антикоагулянтів для перорального застосування. Слід часто перевіряти показники протромбінового часу та, при необхідності, коригувати дозу антикоагулянту.

Лансопразол.

З боку серцево-судинної системи: стенокардія, аритмія, брадикардія, біль у серці, цереброваскулярні зміни (інсульт), артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, мігрень, інфаркт міокарда, відчуття серцебиття, шок (циркулярна недостатність), вазодилатація, синкопе, тахікардія.

З боку системи крові та лімфатичної системи: лейкопенія, тромбоцитопенія, еозинофілія, панцитопенія або агранулоцитоз, апластична анемія, гемолітична анемія, нейтропенія, тромботична та тромбоцитопенічна пурпура.

З боку нервової системи: головний біль, нечасто: сонливість, запаморочення, вертиго, геміплегія, тремор, парестезії.

Психічні порушення: страх, депресія, ажитація, амнезія, збудження, апатія, галюцинації, ворожість, нервозність, безсоння, порушення мислення, сплутаність свідомості.

З боку дихальної системи: астма, бронхіт, сильний кашель, фарингіт, риніт, гикавка, носова кровотеча, легенева кровотеча, пневмонія, запалення або інфекція верхніх дихальних шляхів.

З боку органів зору: біль в очах, розлади зору, затуманення зору, дефекти полів зору.

З боку органів слуху: шум у вухах, глухота, середній отит.

З боку травного тракту: запор; біль у черевній порожнині; діарея; нудота; диспепсія; смакові розлади; неприємний запах з рота; сухість у роті/спрага; дисфагія; кардіоспазм; відрижка; блювання; езофагеальний стеноз; езофагеальна виразка; езофагіт; зміна кольору калу; метеоризм; поліпи шлунка; гастроентерит; коліт; шлунково-кишкові геморагії, у т.ч. ректальні; блювання з домішками крові (гематемезис); підвищення апетиту або зниження апетиту; анорексія; підвищена саливація; мелена; стоматит; глосит; панкреатит; тенезми.

З боку гепатобіліарної системи: жовтяниця, гепатит, холелітаз.

З боку ендокринної системи: цукровий діабет, зоб, гіперглікемія/гіпоглікемія, гіпотиреоз.

З боку шкіри та підшкірних тканин: часто – висипання на шкірі; рідко – свербіж, кропив'янка, пурпура, ангіоневротичний набряк, петехії чи втрата волосся, гіпергідроз, акне, світлочутливість; дуже рідко – такі тяжкі генералізовані реакції, як токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона та поліморфна еритема.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: біль у суглобах, м'язах або кістках, артрит /артралгія, міалгія.

З боку уrogenітальної системи: інтерстиціальний нефрит, що може призвести до ниркової недостатності, глюкозурія, гематурія, альбумінурія, камені у нирках, затримка сечі.

З боку репродуктивної системи: сечостатевої розлади, імпотенція, зниження лібідо, збільшення молочних залоз або гінекомастія, болючість молочних залоз, порушення менструацій.

Загальні розлади: анафілактоїдні/анафілактичні реакції, анафілактичний шок, збільшення живота, алергічні реакції, астения, кандидоз, карцинома, біль у спині, ригідність шиї, біль у грудях (не завжди специфічний), біль у тазу, гіперемія обличчя, розлади мовлення, набряки, озноб, задишка, гарячка, грипоподібний синдром, інфекції (неспецифічні), слабкість.

Лабораторні дослідження: підвищення рівня АСТ, АЛТ, лужної фосфатази, креатиніну, глобулінів, гамаглутамілтрансептидази, підвищення/зниження рівня лейкоцитів, порушення співвідношення А/Г, зміни кількості еритроцитів, білірубінемія, еозінофілія, гіперліпідемія, підвищення/зниження електролітів, підвищення/зниження холестерину, зниження гемоглобну, підвищення рівня калію, сечовини, солі у сечі, підвищення рівня глюкокортикоїдів, підвищення рівня ліпопротеїдів низької щільності, підвищення/зниження тромбоцитів, підвищення рівня гастрину, позитивний тест на приховану кров, альбумінурія, глюкозурія, гематурія.

Передозування.

Лансопразол.

Симптоми: не описані (одноразовий прийом у дозі 600 мг не супроводжувався клінічними проявами передозування).

Лікування: при підозрі на передозування рекомендується проведення підтримуючої та симптоматичної терапії. Гемодіаліз не є ефективним.

Кларитроміцин.

Симптоми: можливі реакції з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, дарея). *Лікування:* необхідно негайне промивання шлунка і симптоматичне лікування. Гемодіаліз і діаліз не приводять до значної зміни рівня кларитроміцину в крові.

Тинідазол.

Випадки передозування не описані.

Специфічного антидоту немає. Тинідазол видаляється при гемодіалізі.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Клатінол® протипоказаний в період вагітності або годування груддю.

Діти.

Не застосовують у педіатричній практиці.

Особливості застосування.

Тривале або повторне застосування антибіотиків може спричинювати надмірний ріст нечутливих бактерій і грибів. При виникненні суперінфекції слід припинити застосування кларитроміцину і почати відповідну терапію.

Застосування будь-якої антимікробної терапії, в т.ч. кларитроміцину, для лікування інфекції *H.pylori* може призвести до виникнення мікробної резистентності. У невеликої кількості пацієнтів може розвинутиися резистентність мікроорганізмів *H.pylori* до кларитроміцину.

З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю.

Під час застосування кларитроміцину повідомлялося про порушення функції печінки, включаючи підвищений рівень печінкових ферментів, гепатоцелюлярний та/або холестатичний гепатит з жовтяницею або без неї. Порушення функції печінки може бути тяжкого ступеня та є зазвичай оборотним. В деяких

випадках повідомлялося про печінкову недостатність з летальним кінцем, яка, в основному, була асоційована з тяжкими загальними 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 кінцем, спричиненого *Clostridium difficile* 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 печінкою і нирками. Слід бути обережним при застосуванні препарату у пацієнтів із недостатністю функції печінки, із помірним або тяжким ступенем недостатності функції нирок..

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 розпочати відповідне лікування.

Тинідазол спричиняє потемніння сечі. Під час лікування забороняється вживання алкогольних напоїв через можливий розвиток дисульфірамоподібної реакції (спазми у животі, нудота, блювання).

Препарат рекомендується призначати пацієнтам, які раніше не застосовували препарати групи нітроїмідазолів.

Капсули лансопразолу містять цукор, що слід враховувати хворим на цукровий діабет.

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

Застосування препарату не впливає на здатність керувати транспортними засобами або працювати з потенційно небезпечними механізмами, а також займатися діяльністю, що потребує швидкості реакції і узгодженості дій. Але з огляду на можливі побічні дії слід дотримуватись обережності під час лікування Клатінолом®.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Кларитроміцин. Кларитроміцин не взаємодіє з пероральними контрацептивами. Застосування нижчезазначених препаратів суворо протипоказано через можливий розвиток тяжких наслідків взаємодії. ***Цизаприд, пімозид і терфенадин.*** При їх супутньому застосуванні з кларитроміцином спостерігалось підвищення їх рівня в сироватці крові, що може спричинити подовження інтервалу QT і появу аритмій, у тому числі шлуночкової тахікардії, фібриляції шлуночків і *torsade de pointes*. Подібні ефекти відмічалися і при сумісному застосуванні астемізолу та інших макролідів.

Ерготамін/дигідроерготамін. Одночасне застосування кларитроміцину й ерготаміну або дигідроерготаміну асоціювалося з появою ознак гострого ерготизму, що характеризувалося вазоспазмом та ішемією кінцівок і інших тканин, включаючи центральну нервову систему.

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику кларитроміцину. Лікарські засоби, що є індукторами CYP3A (наприклад, рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, препарати звіробоя), можуть індукувати метаболізм кларитроміцину. Це може призвести до субтерапевтичних рівнів кларитроміцину та зниження його ефективності. Крім того, може бути необхідним моніторування 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 в сироватці крові з одночасним підвищенням ризику появи увеїту.

Вплив наступних лікарських засобів на концентрацію кларитроміцину в крові відомий або припускається, тому може знадобитися зміна дози або застосування альтернативної терапії.

Потужні індуктори ферментів цитохрому P450, такі як ефавіренц, невірапін, рифампіцин, рифабутин і рифапентин можуть прискорювати метаболізм кларитроміцину, зменшуючи його концентрацію в плазмі крові, але збільшуючи концентрацію 14-ОН- кларитроміцину – мікробіологічно активного метаболіту. Оскільки мікробіологічна активність кларитроміцину і 14-ОН-кларитроміцину різна по відношенню до різних бактерій, очікуваний терапевтичний ефект може бути не досягнутий через спільне застосування кларитроміцину та індукторів ферментів цитохрому P450. Дія кларитроміцину послаблювалася етравірином; однак, концентрації активного метаболіту 14-ОН-кларитроміцину підвищувались. Оскільки 14-ОН-кларитроміцин має понижenu активність *Mycobacterium avium complex (MAC)*, загальна активність проти цього патогену може бути змінена.

Рівноважні концентрації активного метаболіту 14-ОН-кларитроміцину значно не змінювалися при сумісному застосуванні з флюконазолом. Зміна дози кларитроміцину не потрібна.

Застосування ритонавіру й кларитроміцину призводило до значного пригнічення метаболізму кларитроміцину. C_{max} кларитроміцину підвищувалося на 31 %, C_{min} – на 182 % і AUC – на 77 %. Відмічалася повне пригнічення утворення 14-ОН-кларитроміцину. Через велике терапевтичне вікно зменшення дози кларитроміцину у пацієнтів з нормальною функцією нирок не потрібне. Проте у пацієнтів з нирковою недостатністю необхідне коригування дози: для пацієнтів з CL_{cr} 30-60 мл/хв дозу кларитроміцину необхідно знизити на 50 %. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю ($CL_{cr} < 30$ мл /хв) дозу кларитроміцину необхідно знизити на 75 %. Дози кларитроміцину, що перевищують 1 г на добу, не слід застосовувати разом з ритонавіром. Такі ж коригування дози слід проводити у пацієнтів із погіршеною функцією нирок при застосуванні ритонавіру як фармакокінетичного підсилювача разом з іншими інгібіторами ВІІ-протеази, включаючи атазанавір і саквінавір.

Вплив кларитроміцину на фармакокінетику інших лікарських засобів. Антиаритмічні засоби. Існують постмаркетингові повідомлення про розвиток шлуночкової тахікардії типу «пірует», що виникла при одночасному застосуванні кларитроміцину з хінідином або дизопірамідом. Рекомендується проводити ЕКГ-моніторування для своєчасного виявлення подовження інтервалу QT. Під час терапії кларитроміцином слід стежити за концентраціями цих препаратів в сироватці крові.

Спільне застосування кларитроміцину і інгібіторів ферменту CYP3A, або препаратів, що головним чином метаболізуються CYP3A, може призвести до підвищення концентрації останнього в плазмі крові, що, в свою чергу, може підсилити або подовжити його терапевтичний ефект і ризик виникнення побічних реакцій. Слід бути обережними при застосуванні кларитроміцину у пацієнтів, 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, по можливості, ретельний моніторинг сироваткових концентрацій лікарського засобу, що метаболізується CYP3A у пацієнтів, які одночасно застосовують кларитроміцин.

Існує ймовірність збільшення плазматичних концентрацій інгібіторів фосфодіестерази (силденафілу, тадалафілу і варденафілу) при їх сумісному застосуванні з кларитроміцином, що може потребувати зменшення дози інгібіторів фосфодіестерази. Зниження дози толтеродину може бути необхідним при його застосуванні з кларитроміцином.

Тріазолбензодіазепіни (альпразолам, мідазолам, тріазолам). 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 тріазолам і альпразолам. Для бензодіазепінів, елімінація яких не залежить від CYP3A (темазепам, нітразепам, лоразепам), розвиток клінічно значущої взаємодії з кларитроміцином малоімовірний. Є постмаркетингові повідомлення про лікарську взаємодію і розвиток побічних явищ з боку центральної нервової системи (такі як сонливість і сплутаність свідомості) при сумісному застосуванні кларитроміцину і тріазоламу. Слід спостерігати за пацієнтом, враховуючи

можливість збільшення фармакологічних ефектів з боку ЦНС.

Інші види взаємодій. Колхіцин є субстратом СYP3A і Р-глікопротеїну (Рgp). Відомо, що кларитроміцин та інші макроліди здатні пригнічувати СYP3A і Рgp. При одночасному застосуванні кларитроміцину і колхіцину пригнічення Рgp і СYP3A кларитроміцином може призвести до підвищення експозиції колхіцину. Необхідно спостерігати за станом пацієнтів щодо виявлення клінічних симптомів токсичності колхіцину. При постмаркетинговому спостереженні повідомлялося про підвищення концентрації дигоксину в сироватці крові пацієнтів, які застосовували кларитроміцин спільно з дигоксином. У деяких пацієнтів розвинулися ознаки дигіталісної токсичності, у тому числі аритмії з летальним наслідком. Слід ретельно контролювати концентрації дигоксину в сироватці крові пацієнтів при його застосуванні з кларитроміцином. Одночасне застосування таблеток кларитроміцину негайного вивільнення і зидовудину у ВІЛ-інфікованих пацієнтів може спричинити зниження рівноважних концентрацій зидовудину в сироватці крові. Цього великою мірою можна уникнути шляхом дотримання інтервалу між прийомами кларитроміцину і зидовудину. Про таку взаємодію при застосуванні суспензії кларитроміцину та зидовудину або дідеоксиназину у дітей не повідомлялося.

Були спонтанні або опубліковані повідомлення про взаємодію інгібіторів СYP3A, включаючи кларитроміцин, з лікарськими засобами, які не вважаються такими, що метаболізуються СYP3A (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.

Можлива також двобічно спрямована лікарська взаємодія між кларитроміцином і атазанавіром, ітраконазолом, саквінавіром.

Повідомлялося про розвиток артеріальної гіпотензії, брадиаритмії та лактоацитозу при сумісному застосуванні кларитроміцину та верапамілу.

Лансопразол.

Атазанавір. Лансопразол, як і інші інгібітори протонної помпи, знижує концентрацію атазанавіру (інгібітору ВІЛ-протеаз), всмоктування якого залежить від шлункової кислотності, тому може впливати на терапевтичну дію атазанавіру та розвиток резистентності до ВІЛ-інфекції. Протипоказане одночасне застосування атазанавіру та лансопразолу.

Лікарські засоби, що метаболізуються системою цитохромів P450. Лансопразол може підвищувати у плазмі крові концентрацію препаратів, що метаболізуються СYP3A4 (варфарин, антипірин, індометацин, ібупрофен, фенітоїн, пропранолол, преднізолон, діазепам, кларитроміцин чи терфенадин).

Лікарські засоби, що пригнічують СYP2C19 (флувоксамін). Флувоксамін призводить до значного підвищення (у 4 рази) концентрації лансопразолу у плазмі крові. При одночасному застосуванні необхідна корекція дози лансопразолу.

Лікарські засоби, що індукують СYP2C19 та СYP3A4 (рифампіцин, трава звіробою). Індуктори СYP2C19 та СYP3A4 можуть значно знизити концентрації лансопразолу у плазмі крові. При одночасному застосуванні необхідна корекція дози лансопразолу. *Лікарські засоби при всмоктуванні яких важливе значення рН.* Лансопразол спричиняє тривале пригнічення шлункової секреції, тому теоретично можливий вплив лансопразолу на біодоступність препаратів, для яких при всмоктуванні значення рН є важливим (ітраконазол, ефіри ампіциліну).

Амоксицилін. Клінічних проявів взаємодій лансопразолу з амоксициліном не спостерігалось.

Сукральфат та антацидні лікарські засоби можуть зменшувати біодоступність лансопразолу, через що лансопразол необхідно приймати мінімум через 1 годину після застосування даних препаратів.

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби. Не виявлено клінічно значущої взаємодії між лансопразолом та нестероїдними протизапальними лікарськими засобами.

Теофілін. При одночасному застосуванні лансопразолу з теофіліном (CYP1A2, CYP3A) відзначається помірне підвищення (10 %) кліренсу теофіліну, але клінічне значення їх взаємодій малоімовірно. Проте для підтримки клінічно ефективних концентрацій теофіліну окремим хворим необхідна корекція дози теофіліну на початку або при припиненні лікування лансопразолом.

Варфарин. Лансопразол не впливає на фармакокінетику варфарину та протромбіновий час. Підвищення МНО та протромбінового часу може призвести до кровотечі навіть до летального наслідку.

Дигоксин. При одночасному застосуванні дигоксину та лансопразолу спостерігається підвищення рівня дигоксину у плазмі крові.

Такролімус. При одночасному застосуванні лансопразолу та такролімусу може підвищуватися концентрація такролімусу у плазмі крові, особливо у пацієнтів, яким проводили трансплантацію.

Тинідазол.

Тинідазол сумісний із сульфаніламидами та антибіотиками (аміноглікозидами, еритроміцином, рифампіцином, цефалоспорином); не рекомендується призначати разом з етіонамідом. Фенобарбітал прискорює інактивацію у печінці. Посилює ефект непрямих коагулянтів (для зменшення ризику розвитку кровотеч рекомендується зменшувати їх дозу на 50 %).

Алкоголь. Одночасне застосування тинідазолу та алкоголю може призводити до дисульфірам-подібної реакції, тому такої комбінації слід уникати.

Антикоагулянти. Препарати з подібною хімічною структурою потенціюють ефекти антикоагулянтів для перорального застосування. Слід часто перевіряти показники протромбінового часу та, при необхідності, коригувати дозу антикоагулянту.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Кларитроміцин – це макролідний антибіотик, який має антибактеріальну активність проти багатьох аеробних та анаеробних грампозитивних і грамотригативних мікроорганізмів, включаючи *H. pylori*. Кларитроміцин здійснює свою антибактеріальну дію шляхом пригнічення синтезу білка, зв'язуючись із 50S субодиницею мембрани рибосом мікробної клітини. Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК₉₀) кларитроміцину і його активного метаболіту 14-гідроксикларитроміцину щодо *H. pylori* становить 0,06 мкг/мл.

Лансопразол блокує кінцеву стадію утворення соляної кислоти. В каналцях парієтальних клітин шлунка трансформується в активну форму – сульфенамід, який необоротно взаємодіє з SH-групами H⁺-K⁺-АТФ-ази (протонного насоса). Зменшує базальну і стимульовану (їжа, пентагастрин, інсулін) секрецію і об'єм секрету. Відновлення активності H⁺-K⁺-АТФ-ази відбувається з напівперіодом 30-48 годин.

Середньодобове значення рН шлункового соку підвищується до 2,9 (відсоток часу збереження рН більше 3 становить 47,6). Після припинення прийому рівень кислоти залишається нижче 50 % базального протягом 39 год, рикошетного збільшення секреції (не відмічається). У хворих із синдромом Золлінгера-Еллісона діє триваліше. Пригнічує вироблення пепсину (підвищується рівень пепсиногену у сироватці крові).

Виявляє гастропротективну дію: підвищення оксигенації слизової оболонки, підвищення секреції бікарбонатів. Пригнічує ріст *H. pylori* (мінімальна пригнічуюча концентрація становить 0,78-6,25 мг/л), сприяє утворенню у слизовій оболонці специфічних імуноглобулінів А. Зменшує кровотік у антральному відділі шлунка, пілорусі та цибулині дванадцятипалої кишки у середньому на 17 %, гальмує моторно-евакуаторну функцію шлунка. Пригнічення секреції супроводжується збільшенням кількості нітробактерій і підвищенням концентрації нітратів у шлунковому секреті. Підвищує концентрацію гастрину у сироватці крові на 50- 100 %. Забезпечує більш швидке загоєння і послаблення симптомів при виразці дванадцятипалої кишки. Ефективний при терапії виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, резистентної до H₂-блокаторів. Одночасне застосування кларитроміцину та лансопразолу потенціює показники фармакокінетики обох препаратів. Частота ерадикації *H. pylori* помітно зростає при включенні в цю комбінацію тинідазолу, який є представником групи нітроімідазолів з антимікробною активністю проти анаеробних бактерій та найпростіших, а також проти *H. pylori*. Завдяки високій ліпофільності тинідазол легко проникає всередину анаеробних мікроорганізмів, де відновлюється нітроредуктазою і руйнує спіральну структуру ДНК.

Таким чином, лансопризол у комбiнації з антибіотикотерапією забезпечує швидке полегшення симптомів і загоєння виразки. Кларитроміцин і лансопризол не виявляв мутагенних властивостей у різноманітних тестах.

Фармакокінетика. Кларитроміцин при прийомі внутрішньо швидко і достатньо повно всмоктується. Їжа уповільнює всмоктування, суттєво не впливаючи на біодоступність. Після одноразового прийому реєструються 2 піки сироваткової концентрації. Другий пік зумовлений здатністю концентруватись у жовчному міхурі з подальшим поступовим або швидким вивільненням. У плазмі зв'язується із сироватковими білками (більше 90 %). Приблизно 20 % прийнятої дози одразу окислюється у печінці з утворенням основного активного метаболіту 14-гідроксикларитроміцину. Біотрансформація каталізується ферментами цитохромного комплексу P450. Добре проникає у рідини і тканини організму, утворюючи концентрації, які в 10 разів перевищують рівень у плазмі крові. Період напіввиведення при прийомі дози 500 мг становить 7-9 годин. Виводиться з сечею у незміненому вигляді до 30 %, решта – у вигляді метаболітів.

Лансопризол швидко всмоктується, маючи абсолютну біодоступність майже 40 %. На всмоктування лансопризолу не впливає їжа. Він зазнає екстенсивного метаболізму в печінці. Період напіввиведення препарату з плазми крові становить 0,5-1 годину. Приблизно 80 % лансопризолу виводиться нирками. Після перорального застосування початок антисекреторної дії лансопризолу відмічається вже через 1 годину. Тривалість пригнічення секреції соляної кислоти в шлунку становить майже 24 годин. Після повторного введення препарату в дозі 20 мг/добу добова внутрішньошлункова кислотність знижується на 97 %.

Показано, що одночасне застосування лансопризолу та кларитроміцину сприятливо впливає на фармакокінетичні властивості останнього. Середня максимальна концентрація (C_{max}) була на 10 % вище, середня C_{min} – на 27 % вище, а середня ППК – на 15 % більше, ніж при застосуванні кларитроміцину окремо. Концентрація кларитроміцину в тканинах шлунка і слизу також підвищувалася при його одночасному введенні з лансопризолом.

Тинідазол при прийомі внутрішньо швидко всмоктується, відсоток абсорбції – приблизно 90 %. Накопичується у крові, C_{max} досягається через 2 год. Зв'язок з білками плазми – 10 %. Легко проникає у різні тканини і рідини організму, проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр. Піддається біотрансформації, основними метаболітами є фармакологічно активні гідроксильовані речовини (пригнічують ріст анаеробних мікроорганізмів і можуть посилювати дію тинідазолу). Повільно виводиться (у тому числі метаболіти) нирками (інтенсивна реасорбція у ниркових каналцях). Період напіввиведення у дорослих становить 10-14 годин.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки тинідазолу: таблетки, вкриті оболонкою, двоопуклі, круглої форми, жовтого кольору;

таблетки кларитроміцину: таблетки, вкриті оболонкою, двоопуклі, довгастої форми, жовтого кольору;

капсули лансопризолу: тверді желатинові капсули № 1, корпус оранжевого кольору, кришечка майже білого кольору, мають відбитки "S" на кришечці та корпусі і містять гранули білого кольору.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей, сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 30°C.

Упаковка.

По 2 таблетки тинідазолу, 2 таблетки кларитроміцину і 2 капсули лансопризолу у стрипі із фольги алюмінієвої. По 7 стрипів у картонній пачці.

По 2 таблетки тинідазолу, 2 таблетки кларитроміцину і 2 капсули лансопризолу у блістері із фольги алюмінієвої. По 7 блістерів у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Назва і місцезнаходження виробника.

Сінмедик Лабораторіз.

106-107, Аш Ес Ай Ді Сі Індастріал Естейт, Сектор-31, Фарідабад-121003, Хар'яна, Індія.

Synmedic Laboratories.

106-107, HSIDC Industrial Estate, Sector-31, Faridabad-121003, Haryana, India.