

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КЛАТИНОЛ®

(CLATINOL®)

Склад:

діючі речовини: clarithromycinum, tinidazolum, lansoprazolum;

1 таблетка містить кларитроміцину 250 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, повідон (K30), 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 (K30), метилпарабен (Е 218), пропілпарабен (Е 216), магнію стеарат, тальк, натрію крохмальгліколят (тип А), целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, плівкове покриття Опадрай білий 58920: поліетиленгліколь 6000, барвник тартразин (Е 102), тальк;

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

допоміжні речовини: цукор, метакрилатний сополімер, крохмаль, гіпромелоза, натрію гідрофосфат, дигідрат, титану діоксид, поліетиленгліколь, тальк, натрію лаурилсульфат, полісорбат-80, натрію гідроксид.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою; капсули.

Основні фізико-хімічні властивості.

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

таблетки кларитроміцину: таблетки жовтого кольору, довгастої форми, двоопуклі, вкриті оболонкою, з рискою на одній стороні;

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;

Фармакотерапевтична група. Комбінації для ерадикації *H. pylori*. Лансопразол, кларитроміцин та тинідазол. Код АТХ А02В D09.

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 Н-К-АТФ-ази (протонного насоса). Зменшує базальну і стимульовану (їжа, пентагастрин, інсулін) секрецію і об'єм секрету. Відновлення активності Н-К-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 годин, рикошетного збільшення секреції (не відзначається). У хворих із синдромом Золлінгера-Еллісона діє триваліше. Пригнічує продукування 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 в 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 різних 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 в 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 у печінці. Період напіввиведення препарату з плазми крові становить 0,5-1 годину. Приблизно 80 % лансопразолу виводиться нирками. Після перорального застосування початок антисекреторної дії лансопразолу відзначається вже через 1 годину. Тривалість пригнічення секреції соляної кислоти у 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 години. 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 канальцях). Період напіввиведення у дорослих становить 10-14 годин.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

Гіперчутливість до лансопразолу, кларитроміцину або до інших макролідних антибіотиків, тинідазолу або до інших похідних 5-нітроімідазолу. Одночасне застосування з нижчезазначеними засобами: атазанавір, астемізол, цизаприд, пімозид, терфенадин (оскільки це може призвести до подовження інтервалу QT та розвитку серцевих аритмій, включаючи шлуночкову тахікардію, фібриляцію шлуночків та піруетну шлуночкову тахікардію (torsades de pointes)); алкалоїди ріжків, наприклад ерготамін, дигідроерготамін (оскільки це може призвести до ерготоксичності), інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статиї), що значною мірою метаболізуються CYP3A4, такі як ловастатин або симвастатин (через підвищений ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз). Патологічні зміни крові. Органічні

ураженням нервової системи. Одночасне застосування кларитроміцину (та інших сильних інгібіторів СYP3A4) з колхіцином. Одночасне застосування кларитроміцину з тикагрелором або ранолaziном. Одночасне застосування кларитроміцину та перорального мідазоламу. Одночасне застосування кларитроміцину та ломітаміду. Подовження інтервалу QT або шлуночкові серцеві аритмії в анамнезі, включаючи піруетну шлуночкову тахікардію (*torsades de pointes*). Тяжка печінкова недостатність та супутня ниркова недостатність. Електролітний дисбаланс: гіпокаліємія або гіпомагніємія (через ризик подовження інтервалу QT).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Застосування нижчезазначених препаратів суворо протипоказано через можливий розвиток тяжких наслідків взаємодії.

Цизаприд, пімозид, астемізол, терфенадин. Підвищення рівнів цизаприду у сироватці крові спостерігалось при його супутньому застосуванні з кларитроміцином, що може спричинити подовження інтервалу QT і появу аритмій, у тому числі шлуночкової тахікардії, фібриляції шлуночків і *torsade de pointes*. Подібні ефекти відзначалися і при одночасному застосуванні пімозиду та кларитроміцину. Повідомлялося про здатність макролідів змінювати метаболізм терфенадину, призводячи до підвищення рівнів терфенадину в сироватці крові, що іноді асоціювалося з серцевими аритміями, такими як подовження інтервалу QT, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків і *torsade de pointes*. У ході одночасного застосування терфенадину та кларитроміцину спостерігалось підвищення рівня кислотного метаболіту терфенадину у 2-3 рази та подовження інтервалу QT, що не призвело ні до будь-якого клінічно видимого ефекту. Подібні ефекти відмічались і при одночасному застосуванні астемізолу та інших макролідів.

Алкалоїди ріжків. Постмаркетингові повідомлення свідчать, що одночасне застосування кларитроміцину та ерготаміну або дигідроерготаміну асоціювалося з появою ознак гострого ерготизму, що характеризувалося вазоспазмом та ішемією кінцівок і інших тканин, включаючи центральну нервову систему.

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (стати́ни). Комбіноване застосування кларитроміцину з ловастатином або симвастатином протипоказане, оскільки ці статини значною мірою метаболізуються СYP3A4 і одночасне застосування із кларитроміцином підвищує їх концентрацію у плазмі крові, що, своєю чергою, підвищує ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз. Повідомлялося про розвиток рабдоміолізу у пацієнтів при сумісному застосуванні кларитроміцину та цих статинів. Якщо лікування кларитроміцином неможливо уникнути, терапію ловастатином або симвастатином необхідно припинити під час курсу лікування.

Слід з обережністю призначати кларитроміцин одночасно з іншими статинами. В ситуаціях, коли одночасного застосування кларитроміцину зі статинами уникнути неможливо, рекомендується призначати найменшу зареєстровану дозу статину. Можливе застосування статину, який не залежить від метаболізму СYP3A (наприклад флувастатину). Необхідний моніторинг пацієнтів щодо виявлення ознак і симптомів міопатії.

Ломітапід. Одночасне застосування кларитроміцину з ломітапідом протипоказане через можливість помітного підвищення рівня трансаміназ (див. розділ «Протипоказання»).

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику кларитроміцину.

СYP3A-пов'язані взаємодії. Лікарські засоби, що є індукторами СYP3A (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 СYP3A, які можуть бути підвищені через інгібування СYP3A кларитроміцином (див. також інструкцію для медичного застосування відповідного індуктора СYP3A4). 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.

Ефавіренц, невірапін, рифампіцин, рифабутин, рифапентин. 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 щодо різних бактерій, очікуваного терапевтичного ефекту може бути не досягнуто через спільне застосування кларитроміцину та індукторів ферментів цитохрому P450.

Етравірин. Дія кларитроміцину послаблювалась етравірином; однак концентрації активного метаболіту 14-ОН-кларитроміцину підвищувались. Оскільки 14-ОН-кларитроміцин має понижenu активність проти *Mycobacterium avium complex* (MAC), загальна активність проти цього патогену може бути змінена. Тому для лікування MAC слід розглянути застосування альтернативних кларитроміцину лікарських засобів.

Флуконазол. Застосування флуконазолу 200 мг на добу разом з кларитроміцином 500 мг 2 рази на добу призводило до підвищення рівноважної C_{min} кларитроміцину в середньому на 33 % та AUC – на 18 %. Рівноважні концентрації активного метаболіту 14-ОН-кларитроміцину значно не змінювались при сумісному застосуванні з флуконазолом. Зміна дози кларитроміцину не потрібна.

Ритонавір Фармакокінетичне дослідження показало, що застосування ритонавіру 200 мг кожні 8 годин і кларитроміцину 500 мг кожні 12 годин призводило до значного пригнічення метаболізму кларитроміцину. C_{max} кларитроміцину підвищувалося на 31 %, C_{min} – на 182 % і AUC – на 77 %. Відзначалося повне пригнічення утворення 14-ОН-кларитроміцину. Через велике терапевтичне вікно зменшення дози кларитроміцину пацієнтам з нормальною функцією нирок не потрібне. Пацієнтам з нирковою недостатністю необхідне коригування дози: при CL_{CR} 30-60 мл/хв дозу кларитроміцину потрібно зменшити на 50 % до максимальної дози 1 таблетка пролонгованої дії на добу; при $CL_{CR} < 30$ мл/хв дозу кларитроміцину необхідно знизити на 75 %. У цьому випадку дану форму препарату не слід застосовувати, оскільки вона не дає змоги адекватно знизити дозу. Дози кларитроміцину, що перевищують 1 г/добу, не слід застосовувати разом з ритонавіром.

Такі ж коригування дози слід проводити для пацієнтів із погіршеною функцією нирок при застосуванні ритонавіру як фармакокінетичного підсилювача разом з іншими інгібіторами ВІЛ-протеази, включаючи атазанавір і саквінавір.

Вплив кларитроміцину на фармакокінетику інших лікарських засобів.

Антиаритмічні засоби. Існують постмаркетингові повідомлення про розвиток піруетної шлуночкової тахікардії, що виникла при одночасному застосуванні кларитроміцину з хінідином або дизопірамідом. Рекомендується проводити ЕКГ-моніторинг для своєчасного виявлення подовження інтервалу QT. Під час терапії кларитроміцином слід стежити за концентраціями цих препаратів у сироватці крові. У постмаркетинговому періоді повідомлялось про розвиток гіпоглікемії при одночасному застосуванні кларитроміцину та дизопіраміду, тому необхідний моніторинг рівня глюкози крові при одночасному застосуванні цих засобів.

Пероральні гіпоглікемічні засоби/інсулін. При сумісному застосуванні з певними гіпоглікемічними засобами, такими як натеглілід і репаглілід, кларитроміцин може інгібувати ензим СYP3A, що може спричинити гіпоглікемію. Рекомендований ретельний моніторинг рівня глюкози.

СYP3A-пов'язані взаємодії. Спільне застосування кларитроміцину, відомого як інгібітор ферменту СYP3A, і препарату, що головним чином метаболізується СYP3A, може призвести до підвищення концентрації останнього в плазмі крові, що, своєю чергою, може посилити або подовжити його терапевтичний ефект і ризик виникнення побічних реакцій. Слід бути обережними при застосуванні кларитроміцину пацієнтам, які отримують терапію лікарськими засобами – субстратами СYP3A, особливо якщо СYP3A-субстрат має вузький терапевтичний діапазон (наприклад карбамазепін) та/або значною мірою метаболізується цим ензимом. Може бути потрібна зміна дози і, по можливості, ретельний моніторинг сироваткових концентрацій лікарського засобу, що метаболізується СYP3A, для пацієнтів, які одночасно застосовують кларитроміцин.

Відомо (або припускається), що нижчезазначені лікарські препарати або групи препаратів метаболізуються одним і тим самим СYP3A-ізоферментом: альпразолам, астемізол, карбамазепін, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопірамід, алкалоїди ріжків, ловастатин, метилпреднізолон, мідазолам, омепразол, пероральні антикоагулянти (наприклад варфарин, ривароксабан, апіксабан), пімозид, хінідин, рифабутин, силденафіл, симвастатин, такролімус, терфенадин, триаололам і вінбластин, але цей список не є повним. Подібний механізм взаємодії відзначений при застосуванні фенітоїну, теофіліну і вальпроату, що метаболізуються іншим ізоферментом системи цитохрому P450.

Пероральні антикоагулянти прямої дії. Пероральний антикоагулянт прямої дії дабігатран є субстратом для ефлюксного переносника Р-глікопротеїну (Pgp). Ривароксабан та апіксабан метаболізується СYP3A4 і також є субстратом Pgp. Застосування пероральних антикоагулянтів прямої дії, таких як дабігатран, ривароксабан та апіксабан, сумісно з кларитроміцином вимагає обережності, особливо для пацієнтів, які мають високий ризик виникнення кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Омепразол. Застосування кларитроміцину (500 мг кожні 8 годин) в комбінації з омепразолом (40 мг на добу) у дорослих здорових добровольців призводило до підвищення рівноважних концентрацій омепразолу (C_{max} , AUC_{0-24} , $t_{1/2}$ підвищувалося на 30 %, 89 % та 34 % відповідно). При застосуванні тільки омепразолу середнє значення рН шлункового соку при вимірюванні протягом 24 годин становило 5,2, при сумісному застосуванні омепразолу з кларитроміцином – 5,7.

Силденафіл, тадалафіл і варденафіл. Одночасне призначення кларитроміцину з силденафілом, тадалафілом або варденафілом, які як мінімум частково метаболізуються СYP3A, швидше за все призведе до збільшення експозиції інгібітора фосфодіестерази, що може потребувати

зменшення дози інгібітора фосфодіестерази.

Теофілін, карбамазепін. Результати клінічних досліджень показали, що існує незначне, але статистично значуще ($p \leq 0,05$) збільшення концентрації теофіліну або карбамазепіну у плазмі крові при їх одночасному застосуванні з кларитроміцином.

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

Триазолбензодіазепіни (наприклад альпразолам, мідазолам, триазолам). При застосуванні мідазоламу та кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) AUC мідазоламу збільшувалася у 2,7 раза після внутрішньовенного введення та у 7 разів після перорального застосування мідазоламу. Слід уникати комбінованого застосування перорального мідазоламу і кларитроміцину. При внутрішньовенному застосуванні мідазоламу з кларитроміцином слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта для своєчасного коригування дози. Слід дотримуватися таких самих запобіжних заходів при застосуванні інших бензодіазепінів, які метаболізуються CYP3A, включаючи триазолам і альпразолам. Для бензодіазепінів, елімінація яких не залежить від CYP3A (темазепам, нітразепам, лоразепам), розвиток клінічно значущої взаємодії з кларитроміцином малоімовірний.

Існують 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 триазоламу. Слід спостерігати за пацієнтом, враховуючи можливе посилення фармакологічних ефектів з боку ЦНС.

Двобічно спрямовані лікарські взаємодії.

Атазанавір. Застосування кларитроміцину (500 мг двічі на добу) з атазанавіром (400 мг один раз на добу), які є субстратами та інгібіторами CYP3A, призводило до збільшення експозиції кларитроміцину у 2 рази та зменшення експозиції 14-ОН-кларитроміцину на 70 % зі збільшенням AUC атазанавіру на 28 %. Оскільки кларитроміцин має великий терапевтичний діапазон, немає необхідності знижувати дозу пацієнтам з нормальною функцією нирок. Дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 50 % для пацієнтів з кліренсом креатиніну 30-60 мл/хв і на 75 % для пацієнтів з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв, використовуючи відповідну лікарську форму. Дози кларитроміцину вище 1000 мг на добу, не слід застосовувати разом з інгібіторами протеази.

Блокатори кальцієвих каналів. Через ризик артеріальної гіпотензії з обережністю слід застосовувати кларитроміцин одночасно з блокаторами кальцієвих каналів, що метаболізуються CYP3A4 (такими як верапаміл, амлодипін, дилтіазем). При взаємодії можуть підвищуватися плазмові концентрації як кларитроміцину, так і блокаторів кальцієвих каналів. У пацієнтів, які отримували кларитроміцин разом з верапамілом, спостерігалися артеріальна гіпотензія, брадикардія та лактоацидоз.

Ітраконазол. Кларитроміцин та ітраконазол є субстратами та інгібіторами CYP3A, у зв'язку з чим кларитроміцин може підвищувати плазмові рівні ітраконазолу та навпаки. При застосуванні ітраконазолу разом з кларитроміцином пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом для виявлення проявів чи симптомів посиленого або пролонгованого фармакологічного ефекту.

Саквінавір. Застосування кларитроміцину (500 мг двічі на добу) із саквінавіром (м'які желатинові капсули, 1200 мг тричі на добу), які є субстратами та інгібіторами CYP3A, призводило до збільшення AUC рівноважного стану саквінавіру на 177 % та C_{max} саквінавіру на 187 % порівняно із застосуванням тільки саквінавіру. При цьому AUC та C_{max} кларитроміцину збільшувались приблизно на 40 % порівняно із застосуванням тільки кларитроміцину. Немає необхідності в коригуванні доз, якщо обидва лікарські засоби застосовувати одночасно протягом обмеженого проміжку часу та у вищезгаданих дозах/лікарських формах. Результати дослідження лікарської взаємодії із застосуванням м'яких желатинових капсул можуть не відповідати ефектам, які спостерігаються при застосуванні саквінавіру у формі твердих желатинових капсул. Результати дослідження лікарської взаємодії із застосуванням лише саквінавіру можуть не відповідати ефектам, які спостерігаються при терапії саквінавіром/ритонавіром. Якщо саквінавір застосовувати разом із ритонавіром, необхідно враховувати можливі ефекти ритонавіру на кларитроміцин (див. вище).

Інші види взаємодій.

Аміноглікозиди. З обережністю слід застосовувати кларитроміцин одночасно з іншими ототоксичними засобами, особливо з аміноглікозидами.

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

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

Зидовудин. Одночасне застосування кларитроміцину та зидовудину у ВІЛ-інфікованих пацієнтів може спричиняти зниження рівноважних концентрацій зидовудину в плазмі крові. Кларитроміцин може перешкоджати абсорбції перорального зидовудину при одночасному прийомі; цього значною мірою можна уникнути, дотримуючись 4-годинного інтервалу між прийомами кларитроміцину і зидовудину. Про таку взаємодію при застосуванні суспензії кларитроміцину та зидовудину або дидеоксинозину дітям не повідомлялося. Така взаємодія малоймовірна при призначенні кларитроміцину для внутрішньовенного введення.

Фенітоїн та вальпроат. Були спонтанні та опубліковані повідомлення про взаємодію інгібіторів CYP3A, включаючи кларитроміцин, з лікарськими засобами, які не вважаються такими, що метаболізуються CYP3A (наприклад з фенітоїном та вальпроатом). Рекомендується визначення рівнів цих лікарських засобів у плазмі крові при одночасному призначенні їх з кларитроміцином. Повідомлялося про підвищення їх рівнів у плазмі крові.

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 в плазмі крові концентрацію препаратів, що метаболізуються CYP3A4 (варфарин, антипирин, індометацин, ібупрофен, фенітоїн, пропранолол, преднізолон, діазепам, кларитроміцин або 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 індукують CYP2C19 та CYP3A4 (рифампіцин, трава звіробою). Індуктори CYP2C19 та CYP3A4 можуть значного зменшити 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 малоймовірне. 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 кровотеч і 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, цефалоспорини).

Не рекомендується призначати разом з *етіонамідом*.

Фенобарбітал прискорює інактивацію у печінці.

Тинідазол посилює ефект *непрямих коагулянтів* (для зменшення ризику розвитку кровотеч рекомендується зменшувати їх дозу на 50 %).

Алкоголь. Одночасне застосування тинідазолу та алкоголю може призводити до дисульфірамоподібної 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 антикоагулянта.

Особливості застосування.

Тривале або повторне застосування антибіотиків, у тому числі кларитроміцину, може спричиняти надмірний ріст нечутливих бактерій і грибів. При виникненні суперінфекції слід припинити застосування кларитроміцину та розпочати відповідну терапію.

Застосування будь-якої антимікробної терапії, у тому числі кларитроміцину, для лікування інфекції *H. pylori* може призвести до виникнення мікробної резистентності. У невеликій кількості пацієнтів може розвинути резистентність мікроорганізмів *H. pylori* до кларитроміцину.

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 наслідком, що, 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 наслідком, 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.

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.

Повідомлялося про посилення симптомів *myasthenia gravis* у пацієнтів, які застосовували кларитроміцин.

Слід бути обережним при одночасному застосуванні кларитроміцину з пероральними антикоагулянтами прямої дії, такими як дабігатран, ривароксабан та апіксабан, особливо пацієнтам із високим ризиком виникнення кровотечі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Тинідазол спричиняє потемніння сечі.

Препарат виводиться печінкою і нирками. Слід бути обережним при застосуванні препарату пацієнтам із недостатністю функції печінки, із помірним або тяжким ступенем недостатності функції нирок.

Через ризик подовження інтервалу QT слід з обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам з ішемічною хворобою серця, тяжкою серцевою недостатністю, брадикардією (<50 ударів/хвилину) або при сумісному застосуванні з іншими препаратами, що асоціюються з подовженням інтервалу QT (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

З обережністю слід застосовувати препарат одночасно з триазолбензодіазепінами (наприклад триазолам), внутрішньовенним мідазоламом, ототоксичними засобами (особливо з аміноглікозидами), індукторами ферменту цитохрому CYP3A4, статинами (застосування з ловастатином та симвастатином протипоказане), пероральними гіпоглікемічними засобами (наприклад, похідні сульфонілсечовини) та/або інсуліном, пероральними антикоагулянтами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

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

Слід брати до уваги можливу перехресну резистентність між кларитроміцином та іншими макролідами, а також лінкоміцином і кліндаміцином.

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Клатінол® протипоказаний в період вагітності або годування груддю.

Безпека застосування кларитроміцину у період вагітності або годування груддю не

встановлена. Зважаючи на результати проведених досліджень на тваринах та досвід застосування людям, шкідливий вплив на розвиток ембріона і плода не може бути виключений. Деякі обсерваційні дослідження, в яких оцінювався вплив кларитроміцину у I та II триместрах вагітності, встановили підвищений ризик невиношування вагітності в порівняно з відсутністю антибактеріальної терапії або з використанням інших антибактеріальних засобів у цей самий період. Доступні епідеміологічні дослідження ризику виникнення вроджених вад розвитку при застосуванні макролідів включно з кларитроміцином у період вагітності показали суперечливі результати. Кларитроміцин не слід застосовувати у період вагітності без ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.

Кларитроміцин проникає у грудне молоко у малих кількостях. Було встановлено, що кількість кларитроміцину, що отримує немовля, яке знаходиться винятково на грудному годуванні, становить приблизно 1,7 % від дози для матері з поправкою на її масу тіла.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або 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 та узгодженості дій. Але з огляду на можливі побічні дії слід дотримуватись обережності під час лікування Клатінолом®.

Спосіб застосування та дози.

Рішення про схему лікування, дози препаратів та терміни лікування повинен приймати лікар. Рекомендована схема застосування та дозування: 1 стрип або блістер, що містить 2 капсули лансопразолу, 2 таблетки кларитроміцину та 2 таблетки тинідазолу, розрахований на 1 добу лікування. Вранці приймати 1 капсулу лансопразолу і по 1 таблетці кларитроміцину та тинідазолу, ввечері повторити прийом препаратів.

Додатково до прийому комбінованого щоденного набору необхідно приймати по 250 мг кларитроміцину 2 рази на добу, разом із запропонованою схемою.

Рекомендується 14-денна терапія, що відповідає сучасним стандартам.

Діти.

Не застосовувати у педіатричній практиці.

Передозування.

Кларитроміцин.

Симптоми: можливі реакції з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, діарея). У одного пацієнта з біполярним психозом в анамнезі, який прийняв 8 грамів кларитроміцину,

розвинулися порушення ментального статусу, параноїдна поведінка, гіпокаліємія і гіпоксемія.

Лікування: необхідно негайне промивання шлунка і симптоматичне лікування. Гемодіаліз і діаліз не приводять до значної зміни рівня кларитроміцину в крові.

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.

Тинідазол.

Випадки передозування не описані.

Специфічного антидоту немає. Тинідазол видаляється при гемодіалізі.

Побічні реакції.

Кларитроміцин.

Інфекції та інвазії: кандидоз, гастроентерит, інфекція, вагінальна інфекція; псевдомембранозний коліт, бешихове запалення.

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

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, у тому числі анафілактичні та анафілактоїдні реакції, ангіоневротичний набряк.

Метаболічні порушення: анорексія, зниження апетиту, гіпоглікемія.

Психічні порушення: безсоння, тривожність, нервозність, скрикування, психози, сплутаність свідомості, деперсоналізація, депресія, дезорієнтація, галюцинації, кошмарні сновидіння, манія.

З боку центральної нервової системи: дисгевзія (порушення смакової чутливості), головний біль, спотворення смаку; сонливість, тремор, судоми, агеvзія (втрата смакової чутливості), паросмія, аносмія, парестезія.

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

З боку серцево-судинної системи: подовження інтервалу QT, відчуття серцебиття, шлуночкові тахікардії, у тому числі пароксизмальна тахікардія типу «пірует» (*torsades de pointes*), крововилив.

З боку дихальної системи: носова кровотеча.

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

З боку гепатобіліарної системи: відхилення від норми функціональних тестів печінки, холестаза, гепатит, підвищення рівня АЛТ, АСТ, ГГТ, печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, гепатоцелюлярна жовтяниця.

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

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: м'язові спазми, міалгія, рабдоміоліз (у деяких повідомленнях щодо виникнення рабдоміолізу кларитроміцин застосовували сумісно з іншими лікарськими засобами, про які відомо, що вони асоціюються з рабдоміолізом (такі як статини, фібрати, колхіцин або алопуринол)), міопатія, артралгія.

З боку сечовидільної системи: ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит.

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

Лабораторні дослідження: підвищення рівнів лужної фосфатази та лактатдегідрогенази в плазмі крові, підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення, збільшення протромбінового часу, зміна кольору сечі.

При застосуванні кларитроміцину у формі порошку ліофілізованого для приготування розчину для інфузій повідомлялося про розвиток наступних побічних реакцій: втрата свідомості, дискінезія, зупинка серця, фібриляція передсердь, екстрасистолія, вазодилатація, астма, емболія судин легенів, езофагіт, бульозний дерматит, целюліт, скелетно-м'язова ригідність, підвищення рівнів креатиніну та сечовини плазми крові.

Пацієнти з порушенням імунної системи.

У хворих на СНІД та інших пацієнтів з порушенням імунної системи, які застосовували високі дози кларитроміцину довше, ніж рекомендовано, для лікування мікобактеріальних інфекцій, часто було важко відрізнити побічні реакції, пов'язані із застосуванням препарату, та симптоми основного або супутніх захворювань.

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 та органів чуття: запаморочення, головний біль, локомоторна атаксія, дизартрія, парестезії, гіпестезія, периферична невропатія, вертиго, порушення чутливості, металевий присмак у роті, припливи.

Загальні порушення: 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.

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, холелітіаз.

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, гаммаглутамілтранспептидази, підвищення/зниження рівня лейкоцитів, порушення співвідношення А/Г, зміни кількості еритроцитів, білірубінемія, еозинофілія, гіперліпідемія, підвищення/зниження електролітів, підвищення/зниження холестерину, зниження гемоглобіну, 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.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

Комбінований набір для перорального застосування № 42: 2 таблетки жовтого кольору круглої форми (тинідазолу) 2 таблетки жовтого кольору довгастої форми (кларитроміцину) 2 капсули (лансопразолу) – у стрипі; по 7 стрипів у картонній пачці з маркуванням українською мовою.

Комбінований набір для перорального застосування № 42: 2 таблетки жовтого кольору круглої форми (тинідазолу) 2 таблетки жовтого кольору довгастої форми (кларитроміцину) 2 капсули (лансопразолу) – у блістері; по 7 блістерів у картонній пачці з маркуванням українською мовою.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Евертоджен Лайф Саєнсиз Лімітед/ Evertogen Life Sciences Limited.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Плот №: Ес-8, Ес-9, Ес-13/Пі та Ес-14/Пі Ті Ес Ай Ай Сі, Фарма Ес І Зет, Грін Індастріал Парк, Полепаллі (Ві), Єдчерла (ЕМ), Махабубнагар, Телангана, ІН-509 301, Індія /

Plot No: S-8, S-9, S-13/P & S-14/P TSIIC, Pharma SEZ, Green Industrial Park, Polepally (V), Jadcherla (M), Mahabubnagar, Telangana, IN-509 301, India