

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ПІЛОБАКТ НЕО
(PYLOVAST NEO)

Склад:

діючі речовини:

таблетки амоксициліну – 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить амоксициліну тригідрат еквівалентно амоксициліну 1000 мг;

таблетки кларитроміцину – 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить кларитроміцину 500 мг;

капсули омепразолу – 1 капсула містить омепразолу 20 мг;

допоміжні речовини:

таблетки амоксициліну: целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, магнію стеарат; склад оболонки: гідроксипропілметилцелюлоза, титану діоксид (E 171), пармасил, барвник жовтий захід FCF (E 110), поліетиленгліколь;

таблетки кларитроміцину: целюлоза мікрокристалічна, повідон, магнію стеарат, кислота стеаринова, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію кроскармелоза; склад оболонки: гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, пропіленгліколь, сорбітанолеат, титану діоксид (E 171), барвник хіноліновий жовтий (E 104), ванілін, опакод (чорний) містить: шелак, заліза оксид чорний, пропіленгліколь;

капсули омепразолу: крохмаль, декстрин, цукрова пудра, тальк, тростинний цукор, карбоксиметил крохмаль натрію, натрію карбоксиметилцелюлоза, динатрію гідроген фосфат, натрію сульфід безводний, гіпромелоза, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь 4000, натрію цитрат, емульсія камеді поліакрилової кислоти, гранули нон-парель, пуста тверда желатинова капсула розмір «2» містить: діамантовий синій, кармоїзин, желатин, метилпарабен, пропілпарабен.

Лікарська форма: 1. Амоксицилін – таблетки, вкриті оболонкою.
2. Кларитроміцин – таблетки, вкриті оболонкою.
3. Омепразол – капсули.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки амоксициліну — таблетки, вкриті оболонкою оранжевого кольору, у формі капсули, двоопуклі;

таблетки кларитроміцину — таблетки, вкриті оболонкою, світло-жовтого кольору, овальні, двоопуклі, з маркуванням «СХТ500» чорним чорнилом з одного боку;

капсули омепразолу — тверді желатинові капсули, що самі закриваються, з ковпачком синього кольору і прозорим корпусом рожевого кольору, розміру «2», що містять білого або майже білого кольору сферичні гранули.

Фармакотерапевтична група.

Комбінації для ерадикації *Helicobacter pylori*. Код АТХ А02В D05.

Фармакологічні властивості.

Пілобакт Нео є комбінованим набором, який містить омепразол, кларитроміцин і амоксицилін. Пілобакт Нео – потрійна схема першої лінії ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), розрахована на 7 днів лікування.

Фармакодинаміка.

Омепразол є інгібітором протонної помпи. Омепразол знижує секрецію соляної кислоти в шлунку, пригнічуючи активність H^+ - K^+ -АТФ-ази, що спричиняє блокування заключної стадії секреції соляної кислоти. Це призводить до зниження рівня базальної і стимульованої секреції незалежно від природи подразника. Тривалість пригнічення секреції соляної кислоти в шлунку становить понад 24 годин.

Омепразол підвищує рівень рН у шлунку, тим самим забезпечує оптимальне середовище для антимікробної активності. Омепразол суттєво зменшує об'єм шлункового соку і таким чином підвищує концентрації кларитроміцину та амоксициліну в слизовій оболонці шлунка.

Кларитроміцин – це макролідний антибіотик, який проявляє антибактеріальну активність щодо багатьох аеробних та анаеробних грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, включаючи *H. pylori*. Кларитроміцин чинить антибактеріальну дію шляхом пригнічення синтезу білка, зв'язуючись з субодиницею 50s рибосомчутливих бактерій. Мінімальна інгібуюча концентрація (МКК₉₀) кларитроміцину та його активного метаболіту 14-гідроксикларитроміцину щодо *H. pylori* становить 0,03 мкг/мл і 0,06 мкг/мл відповідно. Кларитроміцин стійкий до кислого середовища шлунка. Амоксицилін – антибіотик з групи напівсинтетичних пеніцилінів з широким спектром бактерицидної дії, пов'язаної зі здатністю інгібувати синтез клітинної стінки бактерій. Активний щодо *H. Pylori*, штамів *H. pylori*, резистентних до амоксициліну, досі не виявлено.

Фармакокінетика.

Всі три препарати, що входять у набір, добре всмоктуються після перорального прийому. Омепразол швидко всмоктується, маючи абсолютну біодоступність приблизно 40 %. Період напіввиведення препарату з плазми крові становить 0,5–1 годину. 90–95 % омепразолу зв'язується з білками плазми крові. Омепразол зазнає екстенсивного метаболізму у печінці. Майже 80 % омепразолу виводяться нирками у вигляді метаболітів.

Кларитроміцин широко розподіляється в тканинах організму, включаючи слизові оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки. Концентрації кларитроміцину в тканинах та рідинах організму в 10 разів перевищують концентрації у сироватці крові. Прийом їжі не впливає на біодоступність препарату. Приблизно 20 % кларитроміцину метаболізується з утворенням основного метаболіту – 14-гідроксикларитроміцину. Період напіввиведення кларитроміцину становить 5–7 годин. Приблизно 20 % кларитроміцину елімінується нирками у незміненому вигляді, а 15 % – у вигляді 14-гідроксикларитроміцину. Доведено, що одночасний прийом омепразолу і кларитроміцину сприятливо впливає на фармакокінетичні властивості кларитроміцину.

Амоксицилін після прийому всередину швидко і майже повністю всмоктується у шлунково-кишковому тракті; він не руйнується в кислому середовищі шлунка. Їжа не впливає на адсорбцію амоксициліну. Максимальна концентрація амоксициліну в плазмі крові досягається через 1–2 години. Зв'язування з білками плазми становить 20 %. Амоксицилін широко розподіляється по тканинах, слизових оболонках та рідинах організму. Період напіввиведення амоксициліну становить 1–1,5 години. 60 % прийнятої дози екскретуються у незміненому вигляді з сечею шляхом каналцевої секреції та клубочкової фільтрації.

Клінічні характеристики.

Показання.

Ерадикація *Helicobacter pylori* у пацієнтів з виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до омепразолу, кларитроміцину, інших макролідів, амоксициліну, інших бета-лактамних антибіотиків та заміщених бензімідазолів або інших компонентів лікарського засобу.

Омепразол, як і інші інгібітори протонної помпи, не слід приймати разом з атазанавіром та нелфінавіром.

Протипоказаний одночасний прийом кларитроміцину з такими препаратами:

- цисаприд, астемізол, пімозид, терфенадин — це може призвести до подовження інтервалу QT і розвитку серцевих аритмій, включаючи шлуночкову тахікардію, фібриляцію шлуночків та піруетну шлуночкову тахікардію (*torsades de pointes*) ;
- інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статины), що значною мірою метаболізуються CYP3A4 (ловастатин або симвастатин), — через підвищений ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз;
- алкалоїди ріжків, наприклад ерготамін, дигідроерготамін, — це може призвести до ерготоксичності;
- пероральний мідазолам (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

- колхіцин — пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю (див. «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

- тикагрелор або ранолазин.

Протипоказано застосовувати лікарський засіб пацієнтам, які мають в анамнезі подовження інтервалу QT або шлуночкові серцеві аритмії, включаючи піруетну шлуночкову тахікардію (*torsades de pointes*) (див. «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Гіпокаліємія (ризик подовження інтервалу QT).

Тяжка печінкова недостатність та супутня ниркова недостатність.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Амоксицилін

Пробенецид, фенілбутазон, оксифенбутазон, меншою мірою – ацетилсаліцилова кислота та сульфінпіразон пригнічують тубулярну секрецію препаратів пеніцилінового ряду, що призводить до збільшення періоду напіввиведення та концентрації амоксициліну у плазмі крові.

Препарати, що чинять бактеріостатичну дію (антибіотики тетрациклінового ряду, макроліди, хлорамфенікол), можуть нейтралізувати бактерицидний ефект амоксициліну. Паралельне застосування аміноглікозидів є можливим (синергічний ефект).

Нерекомендовані комбінації

Алопуринол. Одночасне застосування з амоксициліном сприяє виникненню алергічних шкірних реакцій.

Дигоксин. Збільшується всмоктування дигоксину, тому необхідна корекція його дози.

Антикоагулянти. Пероральні антикоагулянти та пеніцилінові антибіотики широко використовують на практиці, при цьому повідомлень про взаємодію не надходило. Однак у наукових виданнях описані випадки підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) у пацієнтів, які приймали аценокумарол або варфарин під час курсу лікування амоксициліном. Якщо необхідне одночасне застосування вказаних препаратів, слід ретельно контролювати протромбіновий час або МНС, а у разі потреби відмінити амоксицилін. Також може знадобитися корегування дози пероральних антикоагулянтів.

Метотрексат. Застосування амоксициліну з метотрексатом призводить до збільшення токсичної дії останнього. Амоксицилін зменшує нирковий кліренс метотрексату, тому слід перевіряти рівень його концентрації у сироватці крові.

Амоксицилін слід з обережністю застосовувати разом з пероральними гормональними контрацептивами, оскільки плазмовий рівень естрогенів і прогестерону може тимчасово зменшитися, що може знижувати ефективність гормональних контрацептивів. Тому рекомендується використовувати додаткові негормональні протизаплідні засоби.

Інші види взаємодій

Форсований діурез призводить до зменшення концентрації амоксициліну у плазмі крові шляхом збільшення його елімінації.

Поява діареї може призводити до зменшення абсорбції інших лікарських засобів та несприятливо впливати на їх ефективність.

Вплив на результати діагностичних лабораторних досліджень: при визначенні наявності глюкози в сечі рекомендується застосовувати ферментативний глюкозооксидазний метод. При застосуванні хімічних методів зазвичай спостерігаються хибнопозитивні результати.

Амоксицилін може знижувати кількість естріолу у сечі у вагітних жінок.

При високих концентраціях амоксицилін може зменшити рівень глікемії у сироватці крові.

Амоксицилін може впливати на визначення білка колориметричним методом.

Кларитроміцин

Кларитроміцин не взаємодіє з пероральними контрацептивами.

Застосування нижчезазначених препаратів із кларитроміцином суворо протипоказано через можливий розвиток тяжких наслідків взаємодії

Цизаприд, пімозид, астемізол, терфенадин. Підвищення рівня цизаприду у сироватці крові спостерігали у пацієнтів, які отримували кларитроміцин та цизаприд одночасно. Це може призвести до подовження інтервалу QT і появи аритмій, у тому числі шлуночкової тахікардії, фібриляції шлуночків і *torsades de pointes*. Подібні ефекти відзначалися у пацієнтів, які приймали кларитроміцин і пімозид одночасно.

Повідомляли про здатність макролідів змінювати метаболізм терфенадину, призводячи до підвищення рівня терфенадину в сироватці крові, що іноді асоціювалося з аритміями, такими як подовження інтервалу QT, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків і *torsades de pointes*. У ході досліджень у добровольців при одночасному застосуванні кларитроміцину і терфенадину спостерігалось підвищення рівня кислотного метаболіту терфенадину у 2–3 рази та подовження інтервалу QT, що не призвело ні до якого клінічно видимого ефекту. Подібні ефекти відмічалися і при одночасному застосуванні астемізолу та інших макролідів.

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

Пероральний мідазолам. При застосуванні мідазоламу з таблетками кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) AUC (площа під кривою «концентрація — час») мідазоламу збільшувалася у 7 разів після перорального застосування мідазоламу. Одночасне застосування перорального мідазоламу і кларитроміцину протипоказане.

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 спричинити субтерапевтичні рівні кларитроміцину і зниження його ефективності. Крім того, може бути необхідним моніторинг плазмових рівнів індуктора CYP3A, які можуть бути підвищені через інгібування CYP3A кларитроміцином. Одночасне застосування рифабутину і кларитроміцину призводило до підвищення рівнів рифабутину та зниження рівнів кларитроміцину у сироватці крові з одночасним підвищенням ризику появи увеїту.

Вплив нижченаведених лікарських засобів на концентрацію кларитроміцину у крові відомий або припускається, тому може знадобитися зміна дози або застосування альтернативної терапії

Ефавіренц, невірапін, рифампіцин, рифабутин і рифапентин. Потужні індуктори ферментів цитохрому P450, такі як ефавіренц, невірапін, рифампіцин, рифабутин і рифапентин можуть прискорювати метаболізм кларитроміцину, зменшуючи його концентрацію у плазмі крові, але збільшуючи концентрацію 14-ОН-кларитроміцину – мікробіологічно активного метаболіту. Оскільки мікробіологічна активність кларитроміцину і 14-ОН-кларитроміцину різна щодо різних бактерій, очікуваний терапевтичний ефект може бути не досягнутий через сумісне 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 знижену 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. Одночасне застосування флуконазолу 200 мг на добу і кларитроміцину 500 мг 2 рази на добу у здорових добровольців призводило до підвищення рівноважної C_{min} кларитроміцину на 33 % та AUC – на 18 %. Рівноважні концентрації активного метаболіту 14-ОН-кларитроміцину значно не змінювалися при сумісному застосуванні з флуконазолом. Зміна дози кларитроміцину не потрібна.

Ритонавір. Застосування ритонавіру і кларитроміцину призводило до значного пригнічення метаболізму кларитроміцину. C_{max} кларитроміцину підвищувалась на 31 %, C_{min} – на 182 % і AUC – на 77 %. Відзначалося повне пригнічення утворення 14-ОН-кларитроміцину. Через велике терапевтичне вікно зменшення дози кларитроміцину для пацієнтів з нормальною функцією нирок не потрібне. Проте для пацієнтів з нирковою недостатністю необхідне коригування дози: для пацієнтів з

CL_{CR} 30–60 мл/хв дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 50 %. Для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (CL_{CR} < 30 мл/хв) дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 75 %. 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.

СYP3A. Сумісне застосування кларитроміцину, інгібітора ферменту СYP3A, і препарату, що головним чином метаболізується СYP3A, може призвести до підвищення концентрації останнього у плазмі крові, що, у свою чергу, може підсилити або подовжити його терапевтичний ефект і ризик виникнення побічних реакцій.

Слід бути обережними при застосуванні кларитроміцину пацієнтам, які отримують терапію лікарськими засобами – субстратами СYP3A, особливо якщо СYP3A-субстрат має вузький терапевтичний діапазон (наприклад карбамазепін) і/або екстенсивно метаболізується цим ензимом.

Може знадобитися зміна дози, і, якщо можливо, ретельний моніторинг сироваткових концентрацій лікарського засобу, що метаболізується СYP3A, для пацієнтів, які одночасно застосовують кларитроміцин.

Відомо (або припускається), що такі препарати або групи препаратів метаболізуються одним і тим же СYP3A ізоферментом: альпразолам, астемізол, карбамазепін, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопірамід, алкалоїди ріжків, ловастатин, метилпреднізолон, мідазолам, омепразол, пероральні антикоагулянти (наприклад варфарин), пімозид, хінідин, рифабутин, силденафіл, симvastатин, такролімус, терфенадин, тріазолам 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.

Омепразол. Застосування кларитроміцину у комбінації з омепразолом призводило до підвищення рівноважних концентрацій омепразолу. 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. Існує імовірність збільшення плазматичних концентрацій інгібіторів фосфодіестерази (силденафілу, тадалафілу і варденафілу) при їх сумісному застосуванні з кларитроміцином, що може потребувати зменшення дози інгібіторів фосфодіестерази.

Теофілін, карбамазепін. Відомо про незначне, але статистично значуще збільшення концентрації теофіліну або карбамазепіну у плазмі крові при їх одночасному застосуванні з кларитроміцином.

Толтеродин. Толтеродин головним чином метаболізується СYP2D6. Однак у популяції пацієнтів без СYP2D6 метаболізм відбувається через СYP3A4. У цій популяції пригнічення СYP3A4 призводить до значного підвищення плазматичних концентрацій толтеродину. Для таких пацієнтів зниження дози толтеродину може бути необхідним при його застосуванні з кларитроміцином.

Триазолбензодіазепіни (наприклад алпразолам, мідазолам, триазолам). Слід уникати комбінованого застосування перорального мідазоламу і кларитроміцину. При внутрішньовенному застосуванні мідазоламу з кларитроміцином слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта для своєчасного коригування дози.

Слід дотримуватися таких самих запобіжних заходів при застосуванні інших бензодіазепінів, які метаболізуються СYP3A, включаючи триазолам і алпразолам. У разі застосування бензодіазепінів, елімінація яких не залежить від СYP3A (темазепам, нітразепам, лоразепам), розвиток клінічно значущої взаємодії з кларитроміцином малоімовірний.

Є дані про лікарську взаємодію і розвиток побічних явищ з боку центральної нервової системи (ЦНС) (таких як сонливість і сплутаність свідомості) при сумісному застосуванні кларитроміцину і

триазоламу. Слід спостерігати за пацієнтом, враховуючи можливість збільшення фармакологічних ефектів з боку ЦНС.

Інші види взаємодій

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

Дигоксин. Дигоксин вважається субстратом P-gr. Відомо, що кларитроміцин здатен пригнічувати P-gr. При одночасному застосуванні пригнічення P-gr може призвести до підвищення експозиції дигоксину. Повідомлялося про підвищення концентрації дигоксину у сироватці крові пацієнтів, які застосовували кларитроміцин разом з дигоксином. У деяких пацієнтів розвивалися ознаки дигіталісної токсичності, у т. ч. потенційно летальні аритмії. Слід ретельно контролювати концентрації дигоксину у сироватці крові пацієнтів при його застосуванні з кларитроміцином.

Зидовудин. Одночасне застосування кларитроміцину і зидовудину ВІЛ-інфікованим пацієнтам може спричиняти зниження рівноважних концентрацій зидовудину у сироватці крові. Оскільки кларитроміцин здатен перешкоджати абсорбції перорального зидовудину при одночасному прийомі, слід дотримуватися 4-годинного інтервалу між прийомами кларитроміцину і зидовудину. Про таку взаємодію при застосуванні суспензії кларитроміцину і зидовудину або дидеоксиназину у дітей не повідомлялося.

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

Двобічно спрямований вплив лікарських засобів

Атазанавір. Застосування кларитроміцину (500 мг двічі на день) з атазанавіром (400 мг 1 раз на день), які є субстратами та інгібіторами CYP3A, призводило до збільшення експозиції кларитроміцину у 2 рази і зменшення експозиції 14-ОН-кларитроміцину на 70 % зі збільшенням AUC атазанавіру на 28 %. Оскільки кларитроміцин має великий терапевтичний діапазон, немає необхідності у зниженні дози для пацієнтів з нормальною функцією нирок. Дозу кларитроміцину необхідно зменшити на 50 % для пацієнтів з CL_{CR} 30–60 мл/хв і на 75 % для пацієнтів з CL_{CR} <30 мл/хв. Дози кларитроміцину понад 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 (наприклад верапамілом, амлодипіном, дилтіаземом). При взаємодії можуть підвищуватися плазмові концентрації як кларитроміцину, так і блокаторів кальцієвих каналів. Спостерігались артеріальна гіпотензія, брадіаритмія і лактоацидоз при сумісному застосуванні кларитроміцину та верапамілу.

Пероральні гіпоглікемічні засоби / інсулін. Комбіноване застосування кларитроміцину і пероральних гіпоглікемічних засобів та/або інсуліну може спричиняти виражену гіпоглікемію. При сумісному застосуванні з гіпоглікемічними засобами, такими як натеглілід, піоглітазон, репаглілід і розиглітазон, кларитроміцин може інгібувати ензим CYP3A, що може спричинити гіпоглікемію. Рекомендований ретельний моніторинг рівня глюкози.

Ітраконазол. Кларитроміцин та ітраконазол є субстратами та інгібіторами CYP3A, у зв'язку з чим кларитроміцин може підвищувати плазмові рівні ітраконазолу і навпаки. При застосуванні ітраконазолу разом з кларитроміцином пацієнти мають перебувати під пильним наглядом для виявлення проявів або симптомів підсиленого 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 на 177 % і C_{max} на 187 % порівняно із застосуванням тільки саквінавіру. При

цьому AUC і $C_{\max}$ кларитроміцину збільшувались приблизно на 40 % порівняно із застосуванням тільки кларитроміцину. Немає необхідності у коригуванні доз, якщо обидва лікарські засоби застосовують одночасно протягом обмеженого проміжку часу та у вищезгаданих дозах і лікарських формах. Результати дослідження лікарської взаємодії із застосуванням м'яких желатинових капсул можуть не відповідати ефектам, які спостерігаються при застосуванні саквінавіру у формі твердих желатинових капсул. Результати дослідження лікарської взаємодії із застосуванням лише саквінавіру можуть не відповідати ефектам, які спостерігаються при терапії саквінавіром і ритонавіром. Коли саквінавір застосовувати разом з ритонавіром, необхідно враховувати можливі ефекти ритонавіру на кларитроміцин (див. вище).

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

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Комбіноване застосування кларитроміцину з ловастатином або симвастатином протипоказане. Як і інші макроліди, кларитроміцин спричиняє підвищення концентрації інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. Рідко повідомлялося про розвиток рабдоміолізу у пацієнтів при сумісному застосуванні цих лікарських засобів. Потрібний нагляд за пацієнтами щодо ознак і симптомів міопатії.

Рідко повідомлялося про розвиток рабдоміолізу у пацієнтів при сумісному застосуванні кларитроміцину з аторвастатином. У випадку одночасного застосування дозу аторвастатину необхідно максимально зменшити. Слід прийняти відповідне рішення щодо корегування дози статину або застосування статину, який не залежить від метаболізму CYP3A (наприклад флувастатин або правастатин).

Омепразол

Вплив омепразолу на фармакокінетику інших лікарських засобів

Всмоктування. Знижена кислотність шлунка у період лікування омепразолом може збільшувати чи зменшувати всмоктування препаратів, абсорбція яких залежить від рН шлункового соку.

Кетоназол, ітраконазол, посаконазол, ерлотиніб. Як і при застосуванні інших препаратів, що пригнічують кислотність шлунка, всмоктування, а отже і клінічна ефективність таких лікарських засобів, як посаконазол, ерлотиніб, кетоназол, ітраконазол, у період застосування омепразолу може знижуватись. Слід уникати одночасного застосування омепразолу з посаконазолом і ерлотинібом.

Дигоксин. Одночасне лікування омепразолом (20 мг на добу) та дигоксином збільшує біодоступність дигоксину на 10 %. Рідко реєструвалися випадки токсичності, спричиненої застосуванням дигоксину. Проте слід дотримуватися обережності при призначенні високих доз омепразолу пацієнтам літнього віку. Необхідно посилити терапевтичний лікарський моніторинг дигоксину.

Клопідогрель. Щодо одночасного застосування клопідогрелю й омепразолу наявні суперечливі дані про зниження концентрації активного метаболіту клопідогрелю та клінічні аспекти цієї фармакокінетичної/фармакодинамічної взаємодії стосовно основних серцево-судинних патологій. Тому слід уникати одночасного застосування омепразолу і клопідогрелю. При одночасному застосуванні середня агрегація тромбоцитів знижується на 47 % (через 24 години) і на 30 % (на 5-й день).

Метронідазол, амоксицилін. Взаємодія з метронідазолом та амоксициліном не встановлена. Ці антибактеріальні препарати застосовують у комбінації з омепразолом для ерадикації *H. Pylori*. Збільшення концентрації омепразолу при одночасному застосуванні з кларитроміцином вважається корисною взаємодією під час ерадикації *H. Pylori*.

Взаємодія з безрецептурними препаратами (парацетамол, нестероїдні протизапальні препарати, антациди) не має клінічного значення.

Абсорбція омепразолу може сповільнюватися при вживанні їжі, тому препарат слід застосовувати натще.

Метаболізм. Омепразол пригнічує CYP2C19 – основний фермент, що метаболізує омепразол.

Таким чином, метаболізм супутніх препаратів, що також метаболізуються CYP2C19, таких як *діазепам, фенітоїн, варфарин (R-варфарин)* чи інші антагоністи вітаміну K та *цилостазол*, може уповільнюватися.

Моніторинг концентрації *фенітоїну* у плазмі крові рекомендується проводити протягом перших двох тижнів після початку лікування омепразолом; і у випадку, якщо була корекція дози *фенітоїну*, моніторинг та подальшу корекцію дози препарату необхідно проводити після закінчення лікування омепразолом.

Рекомендовано моніторинг МНС у пацієнтів, які застосовують *варфарин* чи інші антагоністи вітаміну K; може знадобитися зменшення дози *варфарину* (чи іншого антагоніста вітаміну K).

Одночасне застосування 20 мг омепразолу на добу, однак, не змінює час коагуляції у пацієнтів, які тривалий час застосовували *варфарин*.

Є дані, що застосування 40 мг омепразолу підвищує C_{max} та AUC *цилостазолу* на 18 % та 26 % відповідно, а одного з його активних метаболітів – на 29 % та 69 % відповідно.

Омепразол частково метаболізується також CYP3A4, але не пригнічує цей фермент.

Таким чином, омепразол не впливає на метаболізм препаратів, що метаболізуються CYP3A4, таких як *циклоспорин, лідокаїн, хінідин, естрадіол, еритроміцин та будесонід*.

Омепразол у дозі 20–40 мг на добу не впливає значним чином на будь-які інші ферменти CYP.

Невідомий механізм взаємодії

Такролімус. Є дані, що одночасне застосування омепразолу підвищує рівень такролімусу у сироватці крові. Потрібно проводити посилений моніторинг рівня такролімусу, а також функції нирок (кліренс креатиніну) і при необхідності – відкоригувати дозування такролімусу.

Метотрексат. Є дані про підвищення рівня метотрексату у деяких пацієнтів при одночасному прийомі з інгібіторами протонної помпи. У разі необхідності застосування метотрексату у високих дозах слід розглянути питання про тимчасову відміну омепразолу.

Атазанавір та нелфінавір. Відзначалося, що омепразол взаємодіє з деякими антиретровірусними засобами. Клінічна значущість та механізм такої взаємодії не завжди відомі. Підвищення рН шлункового соку протягом застосування омепразолу може змінювати всмоктування антиретровірусних препаратів. Інший механізм взаємодії можливий через CYP 2C19. У випадку застосування деяких антиретровірусних засобів, таких як атазанавір та нелфінавір, відзначаються знижені рівні останніх у сироватці крові при одночасному застосуванні з омепразолом. Тому паралельне застосування омепразолу і таких препаратів, як атазанавір та нелфінавір, протипоказане.

Саквінавір

У результаті одночасного прийому омепразолу із саквінавіром/ритонавіром концентрації саквінавіру у плазмі крові збільшувалися приблизно до 70 %, що асоціюється з доброю переносимістю у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Вплив інших препаратів на фармакокінетику омепразолу

Інгібітори CYP2C19 та CYP3A4. Оскільки омепразол метаболізується CYP2C19 та CYP3A4, препарати, що пригнічують CYP2C19, CYP3A4 або обидва ферменти (такі як *кларитроміцин* та *вориконазол*), можуть спричиняти зростання рівнів омепразолу у сироватці крові шляхом уповільнення його метаболізму. Одночасне застосування *вориконазолу* може призводити до більш ніж двократного зростання концентрації омепразолу. Оскільки великі дози омепразолу переносяться добре, корекція його дози не потрібна протягом тимчасового одночасного застосування. Однак слід розглянути питання про корекцію дози для пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю та у випадку, якщо показано тривале лікування.

Індуктори CYP2C19, CYP3A4. Препарати, що індукують CYP2C19, CYP3A4 або обидва ферменти (такі як *рифампіцин, звіробій*), можуть спричиняти зниження рівнів омепразолу у сироватці крові шляхом прискорення його метаболізму.

Особливості застосування.

Амоксицилін

Гіперчутливість. Перед початком терапії амоксициліном потрібно переконатися у відсутності в анамнезі пацієнта реакцій гіперчутливості до пеніцилінів, цефалоспоринів або інших бета-лактамних антибактеріальних препаратів.

Може існувати перехресна гіперчутливість та перехресна резистентність (10–15 %) між пеніцилінами та цефалоспоринами.

Серйозні, а часом летальні випадки гіперчутливості (анафілактична реакція) спостерігалися у хворих, які перебували на пеніциліновій терапії. Такі реакції виникають частіше у пацієнтів із тяжкими алергічними реакціями в анамнезі. Лікування препаратом необхідно припинити та замінити іншим відповідним лікуванням. Може потребуватися лікування симптомів анафілактичної реакції, наприклад негайне введення адреналіну, стероїдів (внутрішньовенно) та невідкладна терапія дихальної недостатності.

Пацієнтам з тяжкими розладами шлунково-кишкового тракту, які супроводжуються діареєю і блюванням, не слід застосовувати препарат через ризик зниження всмоктування.

Ниркова недостатність. У пацієнтів з порушеннями функцій нирок виділення амоксициліну уповільнюється, тому залежно від ступеня порушення слід або припинити лікування амоксициліном, або зменшити загальну добову дозу препарату.

Зростання кількості нечутливих мікроорганізмів. Тривале застосування іноді може спричинити надмірний ріст нечутливої до препарату мікрофлори. Повідомляли про виникнення антибіотикоасоційованого коліту, тяжкість якого може варіювати від легкого ступеня до такого, що загрожує життю, при застосуванні майже всіх антибактеріальних препаратів.

У разі виникнення тяжкої діареї, характерної для псевдомембранозного коліту (у більшості випадків спричиненого *Clostridium difficile*), рекомендується припинити застосування препарату, звернутися до лікаря і розпочати відповідне лікування. Застосування засобів, що пригнічують перистальтику, протипоказане в такій ситуації.

Тривала терапія. При лікуванні протягом тривалого часу рекомендується періодично оцінювати функції систем організму, включаючи ниркову, печінкову та гемопоетичну систему. Повідомлялося про підвищення рівнів печінкових ферментів і про випадки зміни показників крові.

Кристалурія. При застосуванні великих доз препарату необхідно вживати достатню кількість рідини для профілактики кристалурії, що може бути спричинена амоксициліном. Наявність високої концентрації амоксициліну у сечі може спричинити випадання осаду препарату в сечовому катетері, тому його слід візуально перевіряти через певні інтервали часу.

Шкірні реакції. Поява на початку лікування генералізованої еритеми з гарячкою, асоційованою з пустулами, може свідчити про розвиток гострого генералізованого екзематозного пустульозу, що потребує відміни терапії амоксициліном.

Амоксицилін не рекомендується застосовувати для лікування хворих із вірусними інфекціями, гострим лімфолейкозом або інфекційним мононуклеозом через підвищений ризик еритематозних висипів на шкірі. Слід уникати застосування амоксициліну при підозрі на інфекційний мононуклеоз, оскільки виникнення короподібного висипу в цьому випадку може асоціюватися з гіперчутливістю до амоксициліну.

Судоми. Судоми можуть виникати у пацієнтів з порушенням функції нирок, а також у тих, хто отримує високі дози препарату або має схильність до судом (наприклад, наявність в анамнезі судом, лікованої епілепсії, менінгіту).

Антикоагулянти. Дуже рідко повідомлялося про подовження протромбінового часу у пацієнтів, які застосовували амоксицилін. При одночасному призначенні препарату з антикоагулянтами слід здійснювати відповідний контроль та коригувати дозу останніх, якщо необхідно.

Вплив на діагностичні тести. Підвищений рівень амоксициліну в сироватці крові та сечі може вплинути на певні лабораторні дослідження. Через високі концентрації амоксициліну у сечі можливі помилково позитивні результати загальних хімічних аналізів. Рекомендується при тестуванні на наявність глюкози в сечі під час лікування амоксициліном застосовувати ферментативні методи оксидази глюкози. Наявність амоксициліну може спотворити результати аналізу естріолу у вагітних жінок.

Кларитроміцин

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

Препарат виводиться печінкою і нирками. Слід бути обережним при застосуванні препарату пацієнтам із порушенням функції печінки, із середнім або тяжким ступенем порушення функції нирок. З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю. Під час застосування кларитроміцину повідомлялося про порушення функції печінки, включаючи підвищений рівень печінкових ферментів, і про гепатоцелюлярний та/або холестатичний гепатит з жовтяницею або без неї. Це порушення функції печінки може бути тяжкого ступеня і є зазвичай оборотним. У деяких випадках повідомлялося про печінкову недостатність з летальним наслідком, яка в основному була асоційована з серйозними основними хворобами і/або супутнім медикаментозним лікуванням. Необхідно негайно припинити застосування кларитроміцину при виникненні таких проявів і 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 т. ч. кларитроміцину. Слід завжди пам'ятати про можливість розвитку діареї, спричиненої *C. difficile*, у всіх пацієнтів з діареєю після застосування антибіотиків. Крім того, необхідно ретельно зібрати анамнез, оскільки про розвиток діареї, спричиненої *C. difficile*, повідомлялося навіть через 2 місяці після застосування антибактеріальних препаратів. Повідомлялося про посилення симптомів *miastenia gravis* у пацієнтів, які застосовували кларитроміцин.

Колхіцин. Повідомлялося про розвиток колхіцинової токсичності (у т. ч. з летальним наслідком) при сумісному застосуванні кларитроміцину і колхіцину, особливо пацієнтам літнього віку, у т. ч. на тлі ниркової недостатності. Якщо одночасне застосування колхіцину і кларитроміцину є необхідним, потрібно спостерігати за станом пацієнтів для виявлення можливих клінічних симптомів токсичності колхіцину. Дозу колхіцину потрібно зменшити для всіх пацієнтів, які отримують одночасно колхіцин і кларитроміцин. Сумісне застосування кларитроміцину з колхіцином пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю протипоказане.

З обережністю слід застосовувати одночасно кларитроміцин і триазолбензодіазепіни, наприклад триазолам, внутрішньовенний мідазолам.

Серцево-судинні ускладнення. Подовження серцевої реполяризації та інтервалу QT, що свідчить про ризик розвитку серцевої аритмії та *torsades de pointes*, спостерігалось при лікуванні макролідами, включаючи кларитроміцин (див. розділ «Побічні реакції»). З огляду на ризик шлуночкових аритмій (включаючи *torsades de pointes*) кларитроміцин слід з обережністю застосовувати нижчезазначеним групам пацієнтів:

- Пацієнти з ішемічною хворобою серця, тяжкою серцевою недостатністю, порушеннями провідності або клінічно значущою брадикардією (<50 уд/хв).
- Пацієнти з порушеннями електролітного балансу, такими як гіпомагніємія. Кларитроміцин не можна застосовувати пацієнтам із гіпокаліємією.
- Пацієнти, які одночасно приймають інші препарати, що асоціюються з подовженням інтервалу QT. Одночасне застосування кларитроміцину з астемізолом, цизапридом, пімозидом і терфенадином протипоказане.

Кларитроміцин не можна застосовувати пацієнтам із вродженим чи набутим подовженням інтервалу QT або зі шлуночковою аритмією в анамнезі.

Епідеміологічні дослідження ризику розвитку несприятливих серцево-судинних наслідків при застосуванні макролідів не дали чітких результатів. У ході досліджень виявлено невеликий короткостроковий ризик розвитку аритмії, інфаркту міокарда та летального наслідку від серцево-судинних захворювань, пов'язаний із застосуванням макролідів, включаючи кларитроміцин. Ці результати слід зіставляти з перевагами призначення кларитроміцину.

Пневмонія. Оскільки можливе існування резистентності *Streptococcus pneumoniae* до макролідів, важливо проводити тест на чутливість при призначенні кларитроміцину для лікування негоспітальної

пневмонії. У випадку госпітальної пневмонії кларитроміцин потрібно застосовувати у комбінації з іншими відповідними антибіотиками.

Інфекції шкіри і м'яких тканин від легкого до помірного ступеня тяжкості. Дані інфекції найчастіше спричинені мікроорганізмами *Staphylococcus aureus* і *Streptococcus pyogenes*, які можуть бути резистентним до макролідів. Тому важливо проводити тест на чутливість. У випадках, коли неможливо застосувати бета-лактамі антибіотики (наприклад алергія), як препарати першого вибору можна застосовувати інші антибіотики, наприклад кліндаміцин. У даний час макроліди відіграють роль тільки у лікуванні деяких інфекцій шкіри і м'яких тканин (наприклад інфекції, спричинені *Corynebacterium minutissimum* (еритразма), *acne vulgaris*, бешихове запалення) та у ситуаціях, коли не можна застосовувати лікування пеніцилінами.

У випадку розвитку тяжких гострих реакцій гіперчутливості, таких як анафілаксія, гострий екзантематозний пустульоз, синдром Стівенса — Джонсона, синдром Ласелла, медикаментозне висипання, що супроводжується еозинофілією і виникненням системних симптомів (DRESS), хвороба Шенлейна — Геноха, терапію кларитроміцином слід негайно припинити та одразу ж розпочати відповідне лікування.

Кларитроміцин потрібно застосовувати з обережністю при одночасному призначенні з індукторами ферменту CYP3A4.

Слід звернути увагу на можливість перехресної резистентності між кларитроміцином та іншими макролідами, а також лінкоміцином і кліндаміцином.

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

Омепразол

При наявності будь-якого тривожного симптому (наприклад, явне зменшення маси тіла, періодично повторюване блювання, дисфагії, криваве блювання або мелена), а також при підозрі або при наявності виразки шлунка необхідно виключити злоякісні процеси, оскільки лікування може зменшити вираженість симптомів і затримати встановлення діагнозу.

Одночасне застосування атазанавіру з інгібіторами протонної помпи не рекомендується. Якщо комбінації атазанавіру з інгібіторами протонної помпи уникнути неможливо, рекомендується ретельний клінічний моніторинг (наприклад, вірусне навантаження) у поєднанні зі збільшенням дози атазанавіру до 400 мг з 100 мг ритонавіру; доза омепразолу не повинна перевищувати 20 мг.

Омепразол, як і всі лікарські засоби, що пригнічують секрецію соляної кислоти шлункового соку, може зменшити всмоктування вітаміну B₁₂ (ціанкобаламіну) через гіпо- або ахлоргідрію. Це слід враховувати пацієнтам з кахексією або факторами ризику зниження всмоктування вітаміну B₁₂ при тривалій терапії.

Омепразол є інгібітором CYP2C19. На початку або при завершенні лікування омепразолом необхідно розглянути можливість взаємодії з лікарськими засобами, що метаболізуються з участю CYP2C19. Взаємодія спостерігається між клопідогрелем і омепразолом. Клінічна значущість цієї взаємодії не визначена. Тому необхідно уникати одночасного застосування омепразолу і клопідогрелю.

Лікування інгібіторами протонної помпи дещо підвищує ризик розвитку шлунково-кишкових інфекцій, спричинених *Salmonella* і *Campylobacter*.

Як і при будь-якому тривалому лікуванні, особливо якщо термін перевищує 1 рік, необхідно контролювати стан хворого.

Дані щодо наявності причинно-наслідкового зв'язку між прийомом інгібіторів протонної помпи (ІПП) та збільшенням ризику переломів, асоційованих з остеопорозом, суперечливі. Тому пацієнтам з прогресуючим остеопорозом і ризиком остеопоротичного перелому рекомендований відповідний клінічний нагляд.

Під час лікування антисекреторними препаратами концентрація гастрину у плазмі крові збільшується у результаті зниження секреції соляної кислоти. Внаслідок зниження секреції соляної кислоти збільшується рівень хромограніну А (CgA). Збільшення концентрації CgA може впливати на результати досліджень для виявлення нейроендокринних пухлин. Щоб запобігти такому впливу,

необхідно припинити прийом ІПП за 5 днів до проведення визначення рівня СgА. Якщо рівні СgА і гастрину не повернулися в діапазон еталонних значень після початкових вимірювань, вимірювання цих показників слід повторити через 14 днів після припинення лікування ІПП.

У хворих, які приймають ІПП, включаючи омепразол, упродовж щонайменше 3 місяців може виникнути суттєва гіпомагніємія (у більшості випадків гіпомагніємії хворі застосовували препарат близько 1 року). Гіпомагніємію можна запідозрити за такими серйозними проявами, як втомлюваність, м'язові спазми, судоми, делірій, запаморочення, шлуночкова аритмія. Однак слід мати на увазі, що у деяких випадках прояви можуть бути замасковані, що перешкоджає вчасному розпізнаванню такого ускладнення. У більшості хворих прояви гіпомагніємії зникають і стан нормалізується після застосування препаратів магнію та відміни ІПП.

У пацієнтів, які потребують тривалого застосування ІПП, та пацієнтів, які супутньо застосовують дигоксин або інші лікарські засоби, що можуть спричинити гіпомагніємію (наприклад, діуретики), слід перевіряти рівень магнію до початку лікування та періодично – під час лікування.

Застосування ІПП іноді може спричиняти появу підгострого шкірного червоного вовчака. При появі шкірних проявів, особливо на ділянках, що підлягали впливу сонячного випромінювання, і якщо вони супроводжуються артралгією, слід негайно звернутися до лікаря та розглянути можливість припинення застосування омепразолу. Наявність випадків підгострого шкірного червоного вовчака в анамнезі, який розвивався після застосування ІПП, підвищує ризик появи підгострого шкірного червоного вовчака при застосуванні інших ІПП.

Лікарський засіб містить барвник «Жовтий захід» (Е 110), який може спричинити алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Пілобакт Нео протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

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

При застосуванні лікарського засобу слід утримуватися від керування транспортними засобами та роботи з іншими механізмами.

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

Спосіб застосування та дози.

Пілобакт Нео є комбінованим набором, який містить омепразол, кларитроміцин і амоксицилін. Пілобакт Нео – потрійна схема першої лінії ерадикаційної терапії *H. pylori*, розрахована на 7 днів лікування.

1 блістер, що містить 2 капсули омепразолу, 2 таблетки кларитроміцину та 2 таблетки амоксициліну, розрахований на 1-й день лікування дорослих. Вранці приймати 1 капсулу омепразолу і по 1 таблетці кларитроміцину та амоксициліну, ввечері повторити прийом вказаних препаратів.

Загальна тривалість терапії становить 7 днів.

Діти.

Протипоказано дітям віком до 16 років.

Передозування.

Омепразол

Наявні лише обмежені дані про випадки передозування омепразолу у людини, яке не призводило до розвитку загрозливих для життя симптомів і не потребувало специфічної терапії.

Були описані поодинокі випадки прийому разової дози 560 мг омепразолу, а також застосування разової пероральної дози до 2400 мг омепразолу, тобто у 120 разів вище, ніж звичайна рекомендована доза.

Симптоми. Передозування відбувається при істотному перевищенні рекомендованої разової дози та супроводжується такими симптомами: нудота, блювання, запаморочення, абдомінальний біль, головний біль, діарея. Поодинокі випадки передозування супроводжувалися апатією, депресією і сплутаністю свідомості. Усі симптоми, пов'язані з передозуванням омепразолу, мають оборотний характер, про серйозні наслідки не повідомлялось.

Лікування. Швидкість виведення препарату з організму залишається незмінною при підвищенні дози, тому потреби в спеціальному лікуванні при передозуванні немає.

Специфічного антидоту немає. Значна частина омепразолу зв'язується з білками плазми крові, тому гемодіаліз неефективний. Рекомендоване симптоматичне лікування.

Амоксицилін

Симптоми. нудота, блювання, діарея; наслідком блювання та діареї може бути порушення водно-електролітного балансу. У поодиноких випадках – кристалурія.

Повідомлялося про випадки кристалурії, що іноді призводила до ниркової недостатності.

Лікування. слід викликати блювання або провести промивання шлунка, після чого прийняти активоване вугілля та осмотичний проносний засіб. Необхідно підтримувати водний та електролітний баланс.

Амоксицилін не виводиться за допомогою гемодіалізу. Специфічний антидот невідомий.

Кларитроміцин

Симптоми. Наявні повідомлення вказують на те, що передозування кларитроміцину може спричинити появу симптомів з боку шлунково-кишкового тракту. У одного пацієнта з біполярним психозом в анамнезі, який прийняв 8 грамів кларитроміцину, розвинулися зміни розумового стану, параноїдна поведінка, гіпокаліємія та гіпоксемія.

Лікування. Побічні реакції, що супроводжують передозування, слід лікувати за допомогою промивання шлунка та симптоматичної терапії.

Як і у випадку з іншими макролідами, мало ймовірно, щоб гемодіаліз або перитонеальний діаліз суттєво впливали на вміст кларитроміцину в сироватці крові

Побічні реакції.

Препарати, які входять до складу комбінованого набору, добре переносяться, а небажані реакції зазвичай мають легкий перебіг і оборотні.

Критерії оцінки частоти розвитку побічних реакцій: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не можна оцінити на підставі наявних даних).

Амоксицилін

Найчастіше повідомляли про такі побічні реакції: діарея, нудота та висипання на шкірі.

З боку центральної та периферичної нервової системи: дуже рідко – гіперкінезія, запаморочення та судоми. Судоми можуть відзначатися у пацієнтів з порушеною функцією нирок або в осіб, які застосовують високі дози амоксициліну.

З боку травної системи: часто – діарея, нудота, метеоризм, м'які випорожнення, свербіж у ділянці ануса; нечасто – блювання; дуже рідко – антибіотикоасоційований коліт (включаючи псевдомембранозний і геморагічний коліт), енантема (особливо на слизовій оболонці ротової порожнини), сухість у роті, порушення смаку, кандидоз кишечника, забарвлення язика у чорний колір (ці побічні явища в основному не тяжкі і минають або під час лікування, або одразу після завершення терапії. Виникненню таких явищ можна запобігти, якщо застосовувати амоксицилін під час прийому їжі).

З боку гепатобіліарної системи: дуже рідко – гепатит, холестатична жовтяниця, помірне і короткочасне збільшення концентрації печінкових ферментів [аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ)].

З боку шкіри і підшкірної клітковини: часто — шкірні висипи, головним чином у вигляді специфічного макулопапульозного висипу; нечасто – кропив'янка та свербіж; дуже рідко — мультиформна еритема, синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз,

бульозний ексfolіативний дерматит та реакція на лікарський засіб, що супроводжується еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром), гострий генералізований екзантематозний пустульоз.

З боку нирок та сечовидільної системи: дуже рідко – розвиток інтерстиціального нефриту, кристалурия.

З боку системи крові та лімфатичної системи: дуже рідко – оборотна лейкопенія (включаючи важку нейтропенію, або агранулоцитоз), оборотна тромбоцитопенія та гемолітична анемія, еозинофілія, панцитопенія, мієлосупресія, гранулоцитопенія, подовження кровотечі та протромбінового часу.

Інфекції та інвазії: Часто: кандидоз шкіри та слизових оболонок; невідомо: надмірне розмноження мікроорганізмів, нечутливих до препарату.

З боку імунної системи: дуже рідко — тяжкі алергічні реакції, включаючи анафілаксію, анафілактичний шок та ангіоневротичний набряк, сироваткову хворобу, алергічний васкуліт, набряк гортані; частота невідома – реакція Яриша — Герксгеймера. Раптове виникнення кропив'янки вказує на алергічну реакцію на амоксицилін і потребує негайного припинення терапії.

Кларитроміцин

Найчастішими та найпоширенішими побічними реакціями при лікуванні кларитроміцином дорослих і дітей є біль у животі, діарея, нудота, блювання та спотворення смаку. Ці побічні реакції зазвичай незначно виражені та узгоджуються з відомим профілем безпеки макролідних антибіотиків.

З боку центральної нервової системи: часто – дисгевзія (порушення смакової чутливості), головний біль; нечасто – втрата свідомості¹, дискінезія¹, спотворення смаку, запаморочення, сонливість, тремор; частота невідома – судоми, агеvзія (втрата смакової чутливості), паросмія, аносмія, парестезія.

З боку психіки: часто – безсоння; нечасто – тривожність, нервозність³; частота невідома – психози, сплутаність свідомості, деперсоналізація, депресія, дезорієнтація, галюцинації, жахливі сновидіння, манія.

З боку органів слуху і лабіринту: нечасто — вертиго, погіршення слуху, дзвін у вухах; частота невідома — втрата слуху (зазвичай відновлювався після відміни терапії).

З боку травної системи: часто — діарея, нудота, біль у животі, диспепсія, блювання; нечасто — езофагіт¹, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба², гастрит, прокталгія², стоматит, глосит, здуття живота⁴, запор, сухість у роті, відрижка, метеоризм; частота невідома – гострий панкреатит, зміна кольору язика, зміна кольору зубів (зміну кольору зубів, як правило, усувають шляхом професійної стоматологічної чистки).

З боку гепатобілярної системи: часто – відхилення від норми функціональних тестів печінки; нечасто – холестаза⁴, гепатит⁴, підвищення рівня АЛТ, АСТ, γ-глутамілтранспептидази (ГГТ); частота невідома – печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, гепатоцелюлярна жовтяниця.

З боку шкіри: часто – висипання, гіпергідроз; нечасто – бульозний дерматит¹, свербіж, кропив'янка, макулопапульозні висипи³; частота невідома – тяжкі шкірні побічні реакції [наприклад, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозна шкірна реакція, що супроводжується еозинофілією та системними проявами (DRESS)], акне, хвороба Шенлейна — Геноха, еритразма.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: нечасто — м'язові спазми³, кістково-м'язова ригідність¹, міалгія²; частота невідома – рабдоміоліз^{2**}, міопатія.

З боку сечовидільної системи: нечасто – підвищення рівня креатиніну в крові¹, підвищення рівня сечовини в крові¹; частота невідома – ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит.

З боку крові і лімфатичної системи: нечасто – лейкопенія, нейтропенія⁴, тромбоцитемія³, еозинофілія⁴; частота невідома – агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: нечасто – анафілактоїдні реакції¹, гіперчутливість; частота невідома – анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк.

З боку метаболізму: нечасто – анорексія, зниження апетиту; частота невідома – гіпоглікемія.

З боку серцево-судинної системи: часто – вазодилатація¹; нечасто – зупинка серця¹, фібриляція передсердь¹, подовження інтервалу QT, екстрасистоли¹, відчуття серцебиття; частота невідома –

піруетна шлуночкова тахікардія (*torsades de pointes*), шлуночкова тахікардія, крововилив, фібриляція шлуночків.

З боку дихальної системи: нечасто – астма¹, носова кровотеча², емболія судин легенів¹.

Інфекції та інвазії: нечасто – целюліт¹, кандидоз, гастроентерит², інфекція³, вагінальна інфекція; частота невідома – псевдомембранозний коліт, бешихове запалення.

Загальні порушення: нечасто – нездужання⁴, гарячка³, астенія, біль у грудях⁴, озноб⁴, підвищена втомлюваність⁴.

Лабораторні дослідження: нечасто – зміна співвідношення альбумін/глобулін¹, підвищення рівня лужної фосфатази в крові⁴, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові⁴; частота невідома – підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення, збільшення протромбінового часу, зміна кольору сечі.

* Частота невідома, оскільки про ці реакції повідомляли добровільно і розмір популяції пацієнтів не встановлений. Не завжди можна точно встановити їх частоту або причинний зв'язок з прийомом препарату. Загальний досвід застосування кларитроміцину становить більше ніж 1 мільярд пацієнто-днів.

** У деяких випадках рабдоміолізу кларитроміцину був призначений одночасно з іншими лікарськими засобами, які асоціюються з рабдоміолізом (такі як статини, фібрати, колхіцин або алопуринол).

^{1,2,3,4} Про ці побічні реакції повідомляли тільки при застосуванні препарату у формі: 1 – порошку ліофілізованого для приготування розчину для інфузій, 2 – таблеток пролонгованої дії, 3 – суспензії, 4 – таблеток негайного вивільнення.

Були дуже рідкісні повідомлення про увеїт, переважним чином у пацієнтів, які одночасно приймали рифабутин. Більшість реакцій були оборотними.

Повідомлялося про розвиток колхіцинової токсичності (у тому числі з летальним наслідком) при сумісному застосуванні кларитроміцину і колхіцину, особливо у пацієнтів літнього віку, у тому числі на тлі ниркової недостатності.

Очікується, що частота, тип та тяжкість побічних реакцій у дітей будуть такими ж, як і у дорослих.

Пацієнти з порушенням імунної системи.

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

У дорослих хворих, які отримували кларитроміцин у добовій дозі 1000 мг, найчастішими побічними ефектами були нудота, блювання, спотворення смаку, біль у животі, діарея, висипання, здуття живота, головний біль, запор, порушення слуху, підвищення рівнів АЛТ та АСТ. Нечасто виникали диспное, безсоння та сухість у роті. У 2–3 % пацієнтів спостерігалось значне підвищення рівнів АЛТ та АСТ і значне зниження кількості лейкоцитів та тромбоцитів у крові. У декількох пацієнтів спостерігалось підвищення рівня сечовини в крові.

Омепразол

Найчастішими побічними реакціями є головний біль, абдомінальний біль, запор, діарея, метеоризм та нудота/блювання. Жодне з явищ не було визнано дозозалежним.

З боку центральної та периферичної нервової системи: головний біль; запаморочення, парестезії, сонливість, безсоння, вертиго, втомлюваність, слабкість, порушення сну; у поодиноких випадках – оборотна сплутаність свідомості, ажитація, депресія або галюцинації, незначна дезорієнтація, агресія, збудження, порушення зору, головним чином у тяжкохворих пацієнтів. Судоми можуть відзначатися у пацієнтів з порушеною нирковою функцією.

З боку травного тракту: діарея, нудота, блювання, запор, абдомінальний біль, метеоризм; в окремих випадках – сухість у роті, стоматит і кандидоз шлунково-кишкового тракту, мікроскопічний коліт, поліпи з фундальних залоз (доброякісні).

З боку гепатобіліарної системи: рідко – підвищення рівня ферментів печінки; в окремих випадках – енцефалопатія при тяжких захворюваннях печінки, гепатит, що супроводжується або не супроводжується жовтяницею, печінкова недостатність.

Ендокринні розлади: в окремих випадках – гінекомастія.

З боку системи крові та лімфатичної системи: лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз і панцитопенія.

Розлади харчування та обміну речовин: гіпонатріємія, гіпомагніємія. Тяжка гіпомагніємія може призвести до гіпокальціємії; гіпомагніємія може також спричинити гіпокаліємію.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: висипання, свербіж, кропив'янка, мультиформна еритема, синдром Стівенса — Джонсона, алопеція, фоточутливість, дерматит, гіперемія, токсичний епідермальний некроліз, підгострий шкірний червоний вовчак.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: симптоми артриту та міалгії, м'язова слабкість, біль у суглобах та у м'язах, артралгія, перелом стегна, зап'ястя або хребта.

Інші: рідко — загальна слабкість, реакції підвищеної чутливості, включаючи анафілактичну реакцію, уртикарні висипи, набряк Квінке, гарячка, бронхоспазм, інтерстиціальний нефрит, анафілактичний шок; в окремих випадках — підвищена пітливість, периферичні набряки, нечіткість зору, порушення смакових відчуттів, зниження концентрації натрію в крові, імпотенція, нездужання.

Профіль побічних явищ, що спостерігались у дітей, збігається з профілем у дорослих як при короткотривалій, так і довготривалій терапії. Немає жодних даних про довготривалі або віддалені ефекти лікування омепразолом на статеве дозрівання та ріст.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С, у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

1 стрип містить: 2 таблетки амоксициліну, 2 таблетки кларитроміцину і 2 капсули омепразолу;

7 стрипів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Сан Фармасьютікал Індастріз Лімітед / Sun Pharmaceutical Industries Limited.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Індастріал Ареа 3, Девас — 455001, Індія / Industrial Area 3, Dewas, 455001, India.