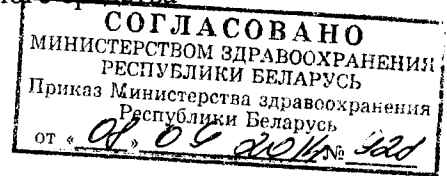


ПЕПТИПАК



Наименование лекарственного средства

Пептипак, Рертірас

Международное непатентованное название: Амоксициллин / Омепразол/ Кларитромицин

Качественный и количественный состав

Капсулы Амоксициллина

Одна капсула Амоксициллина по 500 мг содержит:

Активные ингредиенты: амоксициллин 500 мг (в форме тригидрата);

вспомогательные вещества: магния стеарат, натрия крахмалгликолят А.

Состав капсулы: желатин, метилпарабен (Е 218), пропилпарабен (Е 216), бриллиантовый голубой (Е 133), кармуазин (Е 122), апельсиновый желтый FCF (Е 110), тартразин (Е 102), титана диоксид (Е 171).

Таблетки Кларитромицина, покрытые пленочной оболочкой

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Активные ингредиенты: кларитромицин 500,0 мг;

вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, тальк, кроскармеллоза натрия, плаздон К29/32, крахмал, микрокристаллическая целлюлоза РН 102;

оболочка: опадрай, тартразин (Е 102).

Капсулы Омепразола

1 капсула содержит:

Активный ингредиент: омепразол 20,0 мг;

вспомогательные вещества: гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза фталат, натрий гидрофосфат, диэтилфталат, лактоза безводная, натрия лаурилсульфат, гидроксипропилцеллюлоза, индигокармин (Е 132), титана диоксид (Е 171), желатин.

Фармацевтическая форма

Комбинированный набор (лекарственные средства в капсулах и таблетках, покрытых пленочной оболочкой)

Краткая характеристика готовой лекарственной формы

Капсулы Амоксициллина

капсулы (тело светло-желтое, крышечка голубая) с логотипом Фармакар, содержат частично или полностью спрессованную смесь порошка и гранул светло-желтого цвета, которая рассыпается при надавливании, со специфическим запахом.

Таблетки Кларитромицина, покрытые пленочной оболочкой

овальные таблетки, покрытые светло-желтой пленочной оболочкой.

Капсулы Омепразола

бело-голубые капсулы № 2, с логотипом Фармакар, содержат белые или почти белые микрогранулы.

Фармакологические свойства

Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоязвенные средства и средства, применяемые при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Комбинация средств для эрадикации *Helicobacter pylori*.

КОД АТХ: А02ВD05

Действующими веществами Пептипака является комбинация ингибитора протонного насоса омепразола и двух антибактериальных средств кларитромицина и амоксициллина, оказывающими бактерицидное действие в отношении *Helicobacter pylori*. *Helicobacter pylori*, в большинстве случаев, играет решающую роль в развитии язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, в связи с чем, ее эрадикация позволяет предотвратить рецидив заболевания. Механизм антимикробного действия амоксициллина связан с ингибированием транспептидазы и нарушением синтеза пептидогликана (структурный мукопептид клеточной стенки бактерий, обеспечивающий ее прочность) в период деления и роста клетки, что вызывает лизис микроорганизмов. Механизм антимикробного действия кларитромицина обусловлен способностью связываться с 50S рибосомальной субъединицей микробной клетки и подавлять синтез белка. Монотерапия любым из антибиотиков менее эффективна и может привести к развитию лекарственной устойчивости микроорганизма, в то время как комбинация двух антибиотиков (амоксициллина и кларитромицина), повышает эффективность эрадикационной терапии в присутствии ингибитора протонной помпы практически до 100%. Ингибиторы H⁺, K⁺- АТФазы усиливают действие антибиотиков, активность которых зависит от pH (амоксициллина и кларитромицина).

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬМинистерство здравоохранения
Республики Беларусь

Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика трех компонентов Пептипака (Омепразола в капсулах, Амоксициллина в капсулах и Кларитромицина в таблетках, покрытых пленочной оболочкой) при одновременном приеме отдельно не изучалась. В исследованиях не установлено клинически значимого взаимодействия Омепразола и Амоксициллина, или Омепразола и Кларитромицина при их совместном применении, за исключением возможного повышения сывороточных концентраций омепразола и кларитромицина при одновременном применении, что рассматривается как положительный эффект применительно к эффективности тройной эрадикационной терапии. Приведенная ниже системная фармакокинетическая информация базируется на фармакокинетических данных каждого препарата при приеме в виде монотерапии.

Амоксициллин устойчив в присутствии соляной кислоты, при приеме внутрь быстро и хорошо (75-90%) всасывается, распределяется в тканях и жидкостях организма. При приеме капсул в дозе 1000 мг максимальная концентрация в крови достигается через 1-2 часа. Связывание с белками плазмы крови составляет порядка 20%. Амоксициллин легко проходит гистогематические барьеры, кроме ГЭБ, быстро проникает и накапливается в терапевтических концентрациях в большинстве тканей и жидкостей организма, включая слизистую оболочку ЖКТ. Период полувыведения составляет 1 – 1,5 часа. Большая часть амоксициллина (50-70%) выводится почками в неизменном виде путем канальцевой секреции (80%) и клубочковой фильтрации (20%) за период порядка 6-8 часов. 10-20% от принятой дозы амоксициллина выводится печенью. После приема внутрь определяется в сыворотке на протяжении 8 часов. При нарушении функции почек период полувыведения удлиняется до 4-12,6 часа.

Кларитромицин быстро всасывается из ЖКТ, биодоступность у здоровых добровольцев составляет около 50%. Пища замедляет абсорбцию кларитромицина, существенно не влияя на биодоступность. $T_{\text{макс}}$ при приеме натощак составляет 2-3 часа. Степень связывания с белками плазмы крови достигает 70% при уровне плазменной концентрации 0,45-4,5 мкг/мл (при повышении концентрации возможно снижение степени связывания). Около 20% принятой дозы метаболизируется в печени с образованием активного метаболита 14-ОН кларитромицина. Фармакокинетика кларитромицина нелинейна. При приеме в дозе 500 мг каждые 12 часов $C_{\text{макс}}$ составляет 2-3 мкг/л для кларитромицина и до 1 мкг/мл для 14-ОН кларитромицина. Кларитромицин и 14-ОН кларитромицин хорошо проникают в жидкости и ткани, создавая концентрации до 10 раз превышающие уровень в сыворотке крови. Объем распределения составляет 243-266 л. $T_{1/2}$ при приеме кларитромицина в дозе 500 мг каждые 12 часов - 5-7 часов для кларитромицина и 7-9 для его метаболита. 20-30% от принятой дозы кларитромицина выводится в неизменном виде с мочой, около 4% экскретируется с фекалиями.

Омепразол всасывается в тонком кишечнике, абсорбция происходит в течение 3-6 часов. Биодоступность омепразола после однократного приема составляет 35%, после регулярного каждодневного приема возрастает до 60%. Объем распределения у здоровых добровольцев составляет порядка 0,3 л/кг, у пожилых пациентов и пациентов с почечной недостаточностью это значение несколько ниже. Около 95% омепразола связывается с белками плазмы крови. Период полувыведения $T_{1/2}$ омепразола из крови составляет в среднем 1 час, при длительном применении данный показатель не изменяется. Омепразол полностью метаболизируется системой оксидазных цитохромов и, в основном, в печени. Метаболизм омепразола зависит от специфической изоформы цитохрома CYP2C19, после гидроксирования которым образуется гидроксидомепразол, являющийся основным метаболитом. Около 80% назначаемой дозы выводится с мочой в виде метаболитов, незначительное количество выводится желчью с фекалиями.

Клинические свойства

Показания к применению

Эрадикация *Helicobacter pylori* при:

- язвенной болезни желудка;
- язвенной болезни двенадцатиперстной кишки;
- хроническом гастрите.

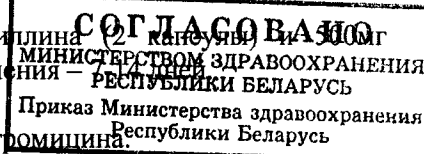
При назначении терапии необходимо руководствоваться Национальными рекомендациями и протоколами лечения.

Способ применения и дозировка

Применение Пептипака, обеспечивает оптимальные дозы Омепразола, Амоксициллина и Кларитромицина для успешной эрадикации *Helicobacter pylori*.

Принимают по 20мг Омепразола (1 капсула), 1000мг Амоксициллина (2 капсулы) или 500мг Кларитромицина (1 таблетка) два раза в день – утром и вечером. Курс лечения – 7 дней. Препараты принимаются вместе, перед едой.

Суточная доза: 40мг Омепразола, 2000мг Амоксициллина, 1000мг Кларитромицина. Пептипак назначается взрослым и детям старше 12 лет с массой тела более 40 кг.



Пожилые:

Пожилым пациентам Пептипак назначают с осторожностью (см. раздел «Меры предосторожности»)

Почечная и печеночная недостаточность:

В связи с недостаточными данными, применение Пептипак не рекомендуется (см. раздел «Противопоказания»)

У пациентов с активной язвой, следует рассмотреть вопрос о продолжении монотерапии ингибиторами протонной помпы после проведения эрадикации *Helicobacter pylori*.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к:

- омепразолу или другим замещенным бензимидазолам;
- кларитромицину и другим макролидным антибиотикам;
- амоксициллину, пенициллину или другим бета-лактамам антибиотикам (пенициллины, карбапенемы, цефалоспорины или монобактамы);
- любому из вспомогательных компонентов.
- одновременный прием с атазанавиром и нелфинавиром противопоказан из-за возможного значительного снижения концентрации атазанавира и нелфинавира в плазме крови, что может привести к снижению терапевтической активности атазанавира и нелфинавира и к развитию резистентности.
- одновременный прием с цизапридом, пимозидом, терфенадином и астемизолом, поскольку это может вызвать удлинение интервала QT и появление аритмии, в том числе желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и torsade de pointes.
- одновременный прием с тикагрелором и ранолазином.
- удлинение интервала QT или желудочковые аритмии в анамнезе.
- гипокалиемия (риск удлинения интервала QT).
- одновременное применение с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), в значительной степени метаболизирующимися CYP3A4 (ловастатин, симвастатин), т.к. повышается риск развития миопатии, рабдомиолиза.
- одновременный прием с колхицином.
- одновременное применение с эрготамином или дигидроэрготамином.

Пептипак не следует применять пациентам с выраженными нарушениями функции печени или почек, в связи с тем, что в настоящее время накоплено недостаточно клинических данных об эффективности и безопасности использования комбинаций омепразола, амоксициллина и кларитромицина у таких пациентов.

Меры предосторожности:

Пероральные антикоагулянты: В отдельных случаях при совместном применении с варфарином, фенпрокумоном и аценокумаролом, существует риск развития серьезного кровотечения, вследствие увеличения протромбинового времени и МНО. Поэтому, при совместном применении Пептипак с непрямыми антикоагулянтами необходимо регулярно контролировать протромбиновое время и МНО.

Применение у детей и подростков:

Назначение Пептипак не рекомендуется детям в возрасте до 12 лет и массой тела менее 40 кг.

Омепразол: при применении ингибиторов протонной помпы следует помнить о возможности развития суперинфекций грибковой и бактериальной природы, вследствие снижения кислотности желудочного сока. При развитии суперинфекций следует отменить Пептипак и назначить соответствующую патогенетическую терапию.

Омепразол является ингибитором CYP2C19. При совместном применении клопидогреля и омепразола наблюдается их взаимодействие, т.к. клопидогрель метаболизируется с участием CYP2C19. Клиническое значение их взаимодействия неопределенно, но по соображениям безопасности, их совместный прием нежелателен.

Омепразол следует использовать с осторожностью у пациентов пожилого возраста, особенно в высоких дозах.

У пациентов в тяжелом состоянии, как следствие применения инъекционной формы омепразола, наблюдались единичные случаи развития слепоты и глухоты. У таких пациентов следует регулярно контролировать зрительные и слуховые функции.

Влияние на лабораторные тесты:

Повышенный уровень хромогранина А может оказать влияние на результаты обследования нейроэндокринных опухолей. Чтобы избежать этого, необходимо воздерживаться от приема омепразола, по крайней мере, за 5 дней до измерения уровня хромогранина А. При подозрении на язву желудка следует до назначения препарата исключить наличие злокачественного заболевания, поскольку омепразол может устранять симптоматику злокачественного новообразования и задерживать постановку правильного диагноза.

Амоксициллин: у пациентов со сниженным диурезом кристаллурия наблюдается очень редко, в основном на фоне парентеральной терапии. Во время введения высоких доз амоксициллина важно поддерживать адекватное потребление жидкости и мочевыделение, чтобы уменьшить вероятность возникновения кристаллурии. У больных с катетером в мочевом пузыре необходимо регулярно проверять проходимость катетера.

Лечение бета-лактамами антибиотиками в высоких дозах пациентов с почечной недостаточностью, эпилепсией, заболеваниями мозговых оболочек и судорогами в анамнезе в исключительных случаях может привести к судорогам.

Возникновение в начале лечения генерализованной эритремы, проявляющейся лихорадкой и гнойничками, должно вызвать подозрение о генерализованном экзантематозном пустулезе, требующем прекращения лечения. Повторное назначение амоксициллина при этом противопоказано.

У пациентов с мононуклеозом и хроническим лимфолейкозом имеется высокий риск развития эритематозной кожной сыпи на фоне приема амоксициллина, в связи с этим Пептипак противопоказан у пациентов с мононуклеозом и хроническим лимфолейкозом.

Кларитромицин: из-за возможности возникновения перекрестной резистентности возбудителей к кларитромицину и другим макролидным антибиотикам (эритромицину, линкомицину, клиндамицину), совместное назначение нескольких препаратов этой группы не рекомендуется. Применение антибиотикотерапии для эрадикации *Helicobacter pylori* может привести к появлению устойчивых к антибиотикам микроорганизмов.

Следует с осторожностью принимать кларитромицин совместно с триазоловыми бензодиазепинами (триазоламом, мидазоламом).

Из-за риска удлинения интервала QT кларитромицин следует с осторожностью применять у больных с ишемической болезнью сердца, желудочковыми аритмиями в анамнезе, тяжелой формой сердечной недостаточности, гипомагниемией, брадикардией (<50 уд/мин) или если пациентом уже принимаются препараты, удлиняющие интервал QT.

Следует проявлять осторожность при совместном назначении кларитромицина с другими ототоксичными препаратами, особенно аминогликозидами. Функция органов слуха должна контролироваться во время и после лечения.

Имеются сообщения о возможности развития печеночной недостаточности с летальным исходом. Возможно, у данных пациентов еще до приема кларитромицина имелись поражения печени, либо они принимали гепатотоксичные препараты. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости прекратить лечение и обратиться к своему лечащему врачу, если развиваются симптомы заболеваний печени, такие как: нарушение аппетита, желтизна кожных покровов, потемнение мочи, абдоминальный боли.

При возникновении острых реакций гиперчувствительности (анафилаксия, синдром Стивена-Джонсона, эпидермальный некролиз, геморрагический васкулит) следует незамедлительно прекратить прием Пептипака и принять меры по купированию аллергической реакции. Серьезные анафилактические реакции купируются введением адреналина, внутривенных глюкокортикостероидов и, при необходимости, обеспечением нормальной проходимости дыхательных путей, включая интубацию.

С осторожностью следует применять кларитромицин с препаратами – индукторами СYP3A.

Совместный прием кларитромицина и пероральных сахароснижающих препаратов (производных сульфонилмочевины) и/или инсулина может привести к развитию гипогликемии. Рекомендуется тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови.

Следует с осторожностью назначать кларитромицин одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины) - ловастатином или симвастатином - в связи с риском развития рабдомиолиза. Такие пациенты должны наблюдаться на предмет проявления признаков миопатии. В случаях, когда нельзя избежать одновременного приема кларитромицина и статинов, необходимо назначать минимально необходимую дозу статинов. Также, следует рассмотреть возможность назначения статина, метаболизирующегося независимо от СYP3A (например, флувастатина).

При назначении препарата Пептипак необходимо руководствоваться национальными и международными рекомендациями по использованию противомикробных средств. Диагностика эрадикации *Helicobacter Pylori* проводится через 4-6 недель после завершения терапии.

При приеме практически всех антибактериальных препаратов, включая амоксициллин, возможно развитие псевдомембранозного колита, варьирующего по степени тяжести от легкой формы до тяжелой.

В связи с этим, в случае развития диареи на фоне приема антибактериальных препаратов, следует оценить состояние пациента с точки зрения возможного риска развития псевдомембранозного колита. При постановке диагноза псевдомембранный колит, принимаются следующие меры. Необходимо исключить назначение препаратов угнетающих перистальтику кишечника. При легкой форме заболевания в большинстве случаев достаточно отменить антибактериальный препарат. При умеренно-тяжелом течении инфекции, следует рассмотреть необходимость назначения жидкости и электролитов, аминокислотного питания и антибиотиков, продемонстрировавших свою эффективность в отношении *Clostridium difficile*. Развитие псевдомембранозного колита возможно в течение 2 месяцев после окончания приема антибактериальных препаратов.

Пациентам с редкой формой врожденной непереносимости фруктозы, дефиците лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбции или сахарозно-изомальтазной недостаточности не следует принимать Пептипак.

Применение во время беременности и кормления грудью

Применение Пептипака в период беременности и кормления грудью не рекомендуется.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и работу с опасными приспособлениями и механизмами

Омепразол: ограниченные данные, полученные в исследованиях добровольцев, подтверждают отсутствие влияния омепразола на способность к вождению автотранспорта. Однако при приеме омепразола могут возникнуть побочные эффекты со стороны нервной системы и органов зрения.

Амоксициллин: имеющийся опыт применения амоксициллина говорит об отсутствии его влияния на концентрацию внимания и быстроту реакций. Однако, при совместном приеме с алкоголем, способность управлять автотранспортом, опасными приспособлениями и механизмами может пострадать.

Кларитромицин: данные по влиянию на способность к вождению автотранспорта и работу с опасными приспособлениями и механизмами отсутствуют. Однако, в любом случае, перед приемом лекарственных средств, следует помнить о риске развития сонливости, головокружения, спутанности сознания и дезориентации.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

Влияние Пептипака на другие препараты систематически не изучено. Таким образом, следует, по возможности, избегать во время курса лечения препаратом Пептипак назначения других лекарственных препаратов.

Дигоксин: совместное применение омепразола с дигоксином у здоровых людей приводит к увеличению концентрации дигоксина в плазме крови на 10%, вследствие увеличения pH желудочного сока. Совместный прием амоксициллина или кларитромицина с дигоксином приводит к повышению уровня дигоксина в сыворотке крови. У некоторых пациентов наблюдались клинические симптомы отравления дигоксином, в том числе потенциально фатальные аритмии. Концентрация дигоксина в сыворотке крови должна тщательно контролироваться во время одновременного приема с кларитромицином. Также может потребоваться корректировка дозировки дигоксина.

Пероральные антикоагулянты (варфарин, фенпрокумон и аценокумарол): в отдельных случаях совместный прием с Пептипак может привести к усилению эффекта пероральных антикоагулянтов (увеличение протромбинового времени) и к развитию токсического воздействия последних. Совместное назначение Пептипак и непрямых антикоагулянтов требует постоянного контроля протромбинового времени и международного нормализованного отношения. Также, дозировка пероральных антикоагулянтов должна быть скорректирована в целях достижения желаемой степени антикоагуляции.

Нелфинавир и атазанавир: из-за взаимодействия с кларитромицином и омепразолом, совместное назначение осуществляться не должно.

Итраконазол и кетоконазол: в связи с тем, что омепразол понижает кислотность в желудке, может снижаться абсорбция противогрибковых средств.

Поскольку итраконазол и кларитромицин являются субстратами и ингибиторами CYP3A, есть основания говорить об их двунаправленном взаимодействии. В опубликованном отчете сообщается о трех пациентах, принимавших одновременно кларитромицин и омепразол. Концентрация кларитромицина в их крови была выше ожидаемой. Также, в небольшом фармакокинетическом исследовании с участием ВИЧ-инфицированных пациентов, было доказано, что кларитромицин, при совместном приеме, увеличивает концентрацию итраконазола в плазме. Пациентам, одновременно

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНИЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь от _____ 20__ г.

принимаящим кларитромицин и итраконазол в течение длительного времени или в высоких дозах следует при возникновении возможных побочных эффектов сообщить об этом лечащему врачу

Метотрексат: сообщается о нескольких пациентах, концентрация метотрексата увеличивалась на фоне приема ингибиторов протонной помпы. Если метотрексат применяется в высоких дозах, следует рассмотреть вопрос о временном прекращении приема омепразола. Антибиотики пенициллинового ряда снижают выведение метотрексата, тем самым повышают вероятность развития его токсических эффектов. Следует контролировать уровень метотрексата в сыворотке крови пациентов, при совместном приеме с Пептипак.

Омепразол. Влияние омепразола на фармакокинетику других лекарственных средств.

Прием омепразола вызывает снижение внутрижелудочной кислотности, что влияет на абсорбцию активных ингредиентов рН-зависимых лекарственных средств.

Нелфинавир, атазанавир: при одновременном приеме с омепразолом, плазменные концентрации нелфинавира и атазанавира снижаются, поэтому их совместное применение противопоказано. Совместный прием омепразола (40 мг один раз в день) снижает среднюю экспозицию нелфинавира примерно на 40%, а средняя экспозиция фармакологически активного метаболита М8 снижается примерно на 75-90%. Взаимодействие также может включать ингибирование CYP2C19. Совместный прием омепразола (40 мг один раз в день) с атазанавиром 300 мг / ритонавиром 100 мг, у здоровых пациентов приводит к уменьшению действия атазанавира на 75%, поэтому одновременный прием омепразола с атазанавиром не рекомендуется. Увеличение дозировки атазанавира до 400 мг не компенсировало воздействия омепразола. Совместный прием омепразола (20 мг один раз в день) с атазанавиром 400 мг / ритонавиром 100 мг здоровыми добровольцами, привел к снижению действия атазанавира примерно на 30% по сравнению с атазанавиром 300 мг / ритонавиром 100 мг один раз в день.

Дигоксин: при совместной терапии омепразолом (20 мг в день) и дигоксином, биодоступность дигоксина у здоровых добровольцев увеличивается на 10%. О токсичных концентрациях дигоксина сообщается редко, но использование высоких доз омепразола при совместной терапии должно проводиться с осторожностью, особенно у пожилых пациентов. Также, в этом случае, следует усилить наблюдение за пациентами.

Клопидогрел: в перекрестном клиническом исследовании, клопидогрель (300 мг начальная дозировка, последующая 75 мг / день) принимался отдельно и совместно с омепразолом (80 мг) в течение 5 дней. При совместном применении содержание активного метаболита клопидогреля было снижено на 46% (1-й день) и 42% (5-й день). Среднее ингибирование агрегации тромбоцитов составило 47% (24 часа) и 30% (5-й день), в случае, когда омепразол и клопидогрель принимали вместе. В другом исследовании было показано, что при приеме клопидогреля и омепразола в разное время, взаимодействия не происходит, что, скорее всего обусловлено тормозящим действием омепразола на CYP2C19. В целом, данные о клинических проявлениях данных взаимодействий, противоречивы с точки зрения вероятности развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Другие препараты: абсорбция позаконазола, эрлотиниба, кетоконазола, итраконазола значительно уменьшается и таким образом их клиническая эффективность может изменяться. Совместного применения с позаконазолом и эрлотинибом следует избегать.

Препараты, которые метаболизируются CYP2C19.

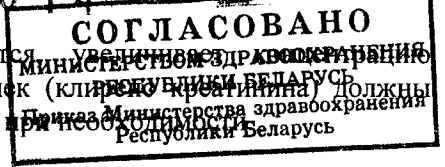
Омепразол является умеренным ингибитором CYP2C19. Таким образом, метаболизм одновременно принимаемых лекарственных средств, которые метаболизируются CYP2C19, может быть замедлен, вследствие чего возможно развитие их системного воздействия. Примерами таких лекарственных средств являются варфарин, антагонисты витамина К, цилостазол, диазепам, фенитоин.

Цилостазол: в рамках перекрестного исследования здоровые добровольцы принимали омепразол в дозировке 40 мг, C_{max} и AUC цилостазола увеличились на 18% и 26%, а его активного метаболита на 29% и 69%.

Фенитоин: рекомендуется контролировать концентрацию в плазме фенитоина в течение первых двух недель после начала лечения омепразолом. После коррекции дозы фенитоина, следует наблюдать и корректировать дозу омепразола вплоть до окончания лечения.

Неизвестный механизм.

Саквинавир: Одновременный прием омепразола с саквинавиром / ритонавиром пациентами с ВИЧ-инфекцией приводит к увеличению плазменной концентрации саквинавира до 70% с хорошей переносимостью.



Такролимус: одновременный прием омепразола, как сообщается, увеличивает концентрацию такролимуса в плазме. Концентрации такролимуса и функции почек (клиренс креатинина) должны контролироваться и доза такролимуса должна быть откорректирована при необходимости.

Влияние других препаратов на фармакокинетику омепразола.

Ингибитор CYP2C19 и/или CYP3A4.

Так как омепразол метаболизируется CYP2C19 и CYP3A4, активные метаболиты некоторых лекарственных средств (кларитромицин, вориконазол), ингибирующих CYP2C19 и CYP3A4 могут приводить к замедлению метаболизма омепразола и увеличению концентрации омепразола в сыворотке крови. Сопутствующая терапия вориконазолом приводит к двухкратному увеличению силы действия омепразола, но так как высокие дозы омепразола переносятся, как правило, хорошо, коррекции дозы обычно не требуется. Однако необходимость коррекции дозы следует рассмотреть у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью и в случае, если показана долгосрочная терапия.

Индукторы CYP2C19 и/или CYP3A4.

Вещества, индуцирующие CYP2C19 и/или CYP3A4, например рифампицин и зверобой, могут привести к снижению концентрации омепразола в сыворотке крови за счет увеличения скорости метаболизма.

Амоксициллин.

Пробенецид: сопутствующая терапия пробенецидом тормозит канальцевую секрецию амоксициллина, приводя тем самым к увеличению его концентраций.

Аллопуринол: сопутствующая терапия аллопуринолом во время лечения амоксициллином не рекомендуется, так как может привести к возникновению аллергических реакций кожи.

Диуретики: диуретики могут ускорить выведение амоксициллина. Это приводит к уменьшению концентрации препарата в крови.

Гормональные контрацептивы: в редких случаях, лечение амоксициллином, может повлиять на эффективность гормональных контрацептивов, поэтому в период лечения целесообразней использовать негормональные методы контрацепции.

Влияние на лабораторные диагностические тесты.

- неферментативные методы определения глюкозы в моче и определение уробилиногена могут давать ложно-положительные результаты.
- у беременных женщин, принимающих амоксициллин, может временно снижаться плазменная концентрация эстрадиола и его конъюгатов.
- высокая концентрация амоксициллина может привести к снижению значений в исследованиях уровня глюкозы в сыворотке крови.
- амоксициллин может повлиять на определение белка с помощью колориметрических методов.

Кларитромицин.

Прием следующих препаратов строго противопоказан из-за возможности тяжелых лекарственных взаимодействий.

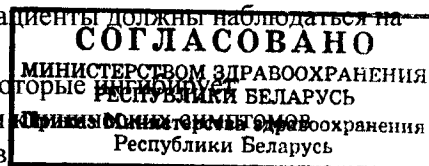
Цизаприд, тимолид, астемизол и терфенадин: кларитромицин повышает уровень содержания данных лекарственных средств в плазме, что может вызвать удлинение интервала QT и появление аритмии, в том числе желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и torsade de pointes. В исследовании с участием 14 здоровых добровольцев совместный прием кларитромицина и терфенадина приводил к увеличению уровня метаболита терфенадина в сыворотке крови в два-три раза и к удлинению интервала QT, которое не имело клинически наблюдаемого эффекта. Подобные явления наблюдались при совместном приеме астемизола и других макролидов.

Эрготамин / диэрготамин: на основании постмаркетинговых данных можно предположить, что одновременное назначение может приводить к развитию острой эрготаминовой токсичности, проявляющейся вазоспазмом и ишемией тканей конечностей, а также токсическими проявлениями со стороны ЦНС.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (симвастатин, ловастатин и др.): одновременный прием кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказан, так как статины в основном метаболизируются CYP3A4 и сопутствующий прием кларитромицина увеличивает их концентрацию в плазме, что приводит к повышенному риску развития миопатии, включая рабдомиолиз. Если лечения кларитромицином невозможно избежать, терапия ловастатином или симвастатином в течение курса лечения должна быть прервана, или же следует рассмотреть возможность назначения статина, который

метаболизируется независимо от СУР3А4 (например флувастатина). Пациенты должны наблюдаться на предмет появления симптомов миопатии.

Колхицин: колхицин является субстратом СУР3А и Р-гликопротеина, которые ингибируются кларитромицином. Требуется контроль состояния пациентов в отношении колхициновой токсичности при одновременном назначении препаратов



Влияние других лекарственных препаратов. О следующих лекарственных средствах известно или предполагается, что они влияют на плазменную концентрацию кларитромицина, поэтому следует рассмотреть возможность коррекции дозы или альтернативное лечение.

СУР3А индуцирующие препараты, такие как, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой, могут вызывать ускорение метаболизма кларитромицина, что может привести к снижению терапевтической эффективности кларитромицина. Одновременный прием кларитромицина и рифабутин приводит к снижению сывороточной концентрации кларитромицина, что повышает риск развития увеита.

Флуконазол: в исследовании с участием 21 здорового добровольца, совместная терапия флуконазолом (200 мг ежедневно) и кларитромицином (500 мг 2 раза в день) привела к увеличению C_{min} и АUC кларитромицина на 33% и 18%. Сопутствующий прием флуконазола не оказывает существенного влияния на концентрацию активного метаболита 14 (R)-гидрокси-кларитромицина, поэтому коррекции дозы не требуется.

Ритонавир: фармакокинетические исследования показали, что совместный прием ритонавира (200 мг каждые 8 часов) и кларитромицина 500 мг (каждые 12 часов), привел к значительному угнетению метаболизма кларитромицина. Одновременный прием ритонавира сопровождался повышением C_{max} кларитромицина до 182% и АUC кларитромицина до 77%. Было обнаружено, по существу, полное ингибирование образования 14-ОН-кларитромицина. Из-за большого терапевтического окна кларитромицина, пациентам с нормальной функцией почек, уменьшение дозы необязательно. Однако, у пациентов с почечной недостаточностью, в том случае, если клиренс креатинина от 30 до 60 мл/мин, дозу кларитромицина следует уменьшить на 50%. Если клиренс креатинина <30 мл/мин дозу кларитромицина следует уменьшить на 75%. При совместном приеме с ритонавиром, кларитромицин должен приниматься в дозе, не превышающей 1г/сутки.

Эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин, и рифапентин: сильные индукторы цитохрома Р450, такие как эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин, и рифапентин могут ускорить метаболизм кларитромицина и таким образом снизить концентрацию в плазме и биодоступность примерно на 30-40%, что приведет к увеличению концентрации микробиологически активного метаболита 14 (R)-гидрокси-кларитромицина. Поскольку отношение микробиологической активности кларитромицина и его метаболита отличается для различных бактерий, оно должно приниматься во внимание в случае одновременного применения индукторов цитохрома Р450 и кларитромицина, так как от этого будет зависеть предполагаемый терапевтический эффект.

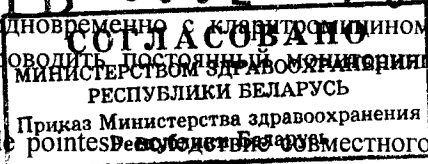
Этравирин: при совместной терапии кларитромицином и этравирин, увеличиваются концентрации активного метаболита 14-ОН-кларитромицина, который имеет низкую активность по отношению к *Mycobacterium avium complex* (атипичная микобактериальная инфекция). Активность кларитромицина против этого патогена в целом меняется, поэтому для лечения атипичной микобактериальной инфекции, в этом случае следует рассмотреть альтернативное лечение.

Влияние кларитромицина на другие лекарственные средства.

Взаимодействия на основе СУР3А: известно, что кларитромицин ингибирует СУР3А, поэтому сопутствующая терапия с лекарственными средствами-субстратами СУР3А, может привести к увеличению концентрации данных препаратов в плазме и нежелательному расширению и усилению терапевтического эффекта. Кларитромицин следует применять с осторожностью пациентам, которые получают сопутствующую терапию лекарственными средствами-субстратами СУР3А, особенно если эти средства имеют узкий терапевтический диапазон, например карбамазепин. При совместном приеме следует тщательно контролировать сывороточные концентрации лекарственных средств-субстратов СУР3А и при необходимости корректировать дозу.

О следующих лекарственных средствах известно, что они метаболизируются СУР3А: алпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды спорыньи, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, пероральные антикоагулянты (фенпрокумон, варфарин), пимозид, хинидин, рифабутин, силденафил, сиролimus, такролимус, терфенадин, триазолам, винбластин. К лекарственным средствам, с которыми происходят аналогичные механизмы взаимодействия, с участием других ферментов системы цитохрома Р450 относятся фенитоин, теофиллин и вальпроат.

Принимая любое из вышеперечисленных лекарственных средств одновременно с кларитромицином необходимо корректировать дозировки, время приема, а также проводить постоянный мониторинг состояния пациента.



Антиаритмические: сообщается о случаях возникновения «torsade de pointes» при приеме кларитромицина с хинидином или дизопирамидом. При сопутствующем приеме кларитромицина с данными лекарственными средствами, следует контролировать ЭКГ пациента на предмет увеличения интервала QT, а также проводить мониторинг сывороточных концентраций данных лекарственных средств. Постмаркетинговые данные говорят о возможном развитии гипогликемии при совместном приеме кларитромицина и дизопирамида, поэтому во время совместной терапии данными лекарственными средствами следует контролировать уровень глюкозы в крови.

Пероральные гипогликемические средства/инсулин: одновременный прием кларитромицина и пероральных гипогликемических средств и/или инсулина может привести к значительной гипогликемии. Совместная терапия кларитромицином и некоторыми противодиабетическими препаратами, такими как натеглинид и репаглинид, также может привести к гипогликемии. Рекомендуется тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови.

Карбамазепин: при совместной терапии кларитромицином и карбамазепином, метаболизм карбамазепина может быть угнетен. В случае увеличения концентрации карбамазепина в сыворотке крови, следует рассмотреть возможность уменьшения дозы.

Силденафил, тадалафил, варденафил: данные лекарственные средства, являясь ингибиторами фосфодиэстеразы, по крайней мере, частично, метаболизируются с участием CYP3A. Сообщается, что эритромицин увеличивает AUC силденафила.

Совместный прием кларитромицина с силденафилом, тадалафилом, варденафилом может привести к увеличению концентрации последних. Согласно результатам исследования, в рамках которого варденафил принимался одновременно с эритромицином (500 мг три раза в сутки), AUC варденафила увеличивалась четырехкратно, а C_{max} увеличивалась втрое.

При необходимости, в случае совместного приема кларитромицина с силденафилом, тадалафилом, варденафилом, следует рассмотреть вопрос о снижении дозировки последних.

Теофиллин: при совместной терапии с кларитромицином, метаболизм теофиллина может быть угнетен. В случае увеличения концентрации теофиллина, следует рассмотреть вопрос об уменьшении его дозировки.

Толтеродин: основной путь метаболизма толтеролина проходит с участием CYP2D6 (у европеоидной расы через CYP3A). Сопутствующий прием кларитромицина, как ингибитора CYP3A, может привести к увеличению плазменной концентрации толтеролина. В этом случае необходимо снижать дозу толтеролина.

Триазобензодиазетин (алпразолам, мидазолам, триазолам): совместный прием мидазолама с таблетками кларитромицина (500 мг дважды в сутки) увеличил AUC мидазолама в 2,7 раза при внутривенном введении и в 7 раз после перорального приема. Следует избегать совместного перорального приема мидазолама и кларитромицина. При совместном приеме таблеток кларитромицина и внутривенного раствора мидазолама, следует внимательно наблюдать за пациентом и при необходимости корректировать дозу. Те же меры предосторожности следует применять в отношении других бензодиазепинов, которые метаболизируются CYP3A, включая триазолам и алпразолам. Для тех бензодиазепинов, которые не метаболизируются CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), взаимодействие с кларитромицином маловероятно. Есть постмаркетинговые сообщения о лекарственном взаимодействии кларитромицина и триазолама, проявляющимся сонливостью и спутанностью сознания. Рекомендуется наблюдение за пациентом на предмет появления симптомов угнетения функций ЦНС, при необходимости уменьшая дозу бензодиазепинов.

Зидовудин: сопутствующая терапия кларитромицином и зидовудином снижает сывороточную концентрацию зидовудина у взрослых, из-за уменьшения абсорбции в желудке. Таким образом, интервал между приемами данных препаратов должен составлять 4 часа.

Другие CYP3A-обоснованные взаимодействия.

Омепразол: взрослые здоровые добровольцы принимали кларитромицин 500 мг в комбинации с омепразолом 40 мг каждые 8 часов. Концентрации омепразола в плазме при одновременном введении увеличились: C_{max} , AUC₀₋₂₄, T_{1/2} на 30%, 89%, 34% соответственно. В среднем, в течение 24 часов среднее значение pH содержимого желудка составило 5,2 при монотерапии омепразолом и 5,7 при совместном приеме с кларитромицином. Отсутствуют данные *in vivo*, которые описывают взаимодействие кларитромицина со следующими лекарственными средствами: апрепитант, элетриптан, галофантрин и

