

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название: Томиклар Уно.

Международное непатентованное название: кларитромицин.

Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

Состав: каждая таблетка пролонгированного действия, покрытая пленочной оболочкой содержит: Кларитромицин USP 500 мг.

Краситель: хинолиновый желтый и титана диоксид.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, гипромеллоза, очищенная вода, гипромеллозы фталат, очищенный тальк, стеарат магния, опадрай II желтый.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-макролид.

Код АТХ: J01FA09.

Фармакологическое действие: фармакодинамика:

Кларитромицин полусинтетический антибиотик группы макролидов. Подавляет синтез белков в микробной клетке, взаимодействуя с 50S рибосомальной субъединицей бактерий. Действует в основном бактериостатически, а также бактерицидно. Таблетки пролонгированного действия представляют собой однородную кристаллическую основу, при прождении которой по желудочно-кишечному тракту обеспечивается длительное высвобождение действующего вещества. Кларитромицин продемонстрировал высокую активность *in vitro* против стандартных и изолированных культур бактерий. Высоко эффективен в отношении многих аэробных и анаэробных грам-положительных и грам-отрицательных микроорганизмов. Кларитромицин *in vitro* высоко эффективен в отношении *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae*. Оказывает бактерицидное действие в отношении *Helicobacter pylori*, данная активность кларитромицина выше при нейтральном pH, чем при кислом. Кроме того, данные *in vitro* и *in vivo* указывают на то, что кларитромицин действует на клинически значимые виды микобактерий. *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas spp.*, также как и другие, не ферментирующие лактозу грамотрицательные бактерии, не чувствительны к кларитромицину.

Показано, что кларитромицин оказывает антибактериальное действие против следующих возбудителей:

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*.

Другие микроорганизмы: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (ChLae).

Микобактерии: *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium thermalae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium avium complex* (MAC) - комплекс, включающий: *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium Intracellulare*.

Продукция бета-лактамаз не оказывает влияния на активность кларитромицина.

Большинство штаммов стафилококков, резистентных к метициллину и оксациллину обладают устойчивостью и к кларитромицину.

Helicobacter pylori: чувствительность *H.pylori* к кларитромицину изучалась на изолятах *H.pylori*, выделенных от 104 пациентов, до начала терапии препаратом. У 4 пациентов были выделены резистентные к кларитромицину штаммы *H.pylori*, у 2-х - штаммы с умеренной резистентностью, у остальных 98 пациентов изоляты *H.pylori* были чувствительны к кларитромицину.

Кларитромицин оказывает действие *in vitro* и в отношении большинства штаммов следующих микроорганизмов (однако безопасность и эффективность использования кларитромицина в клинической практике не подтверждена клиническими исследованиями и практическое значение остается неясным): аэробные грамположительные микроорганизмы: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococci (epypici C, F, G)*, *Viridans group streptococci*; аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*; анаэробные грамположительные микроорганизмы: *Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*; анаэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Bacteroides melaninogenicus*; спирохеты: *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*; кампилобактерии: *Campylobacter jejuni*.

Основным метаболитом кларитромицина в организме человека является микробиологически активный метаболит 14-гидроксикларитромицин.

Микробиологическая активность метаболита такая же, как у исходного вещества, или в 1-2 раза слабее в отношении большинства микроорганизмов. Исключение составляет *H.influenzae*, в отношении которого эффективность метаболита в два раза выше. Исходное вещество и его основной метаболит оказывают либо аддитивный, либо синергический эффект в отношении *H.influenzae* в условиях *in vitro* и *in vivo* в зависимости от культуры бактерий.

Фармакокинетика:

Прием кларитромицина пролонгированного действия внутрь в дозе 500 мг в день позволяет поддерживать равновесные уровни Сmax кларитромицина и 14-гидроксикларитромицина в плазме крови. Абсолютная биодоступность составляет около 50 %.

Равновесные Сmax кларитромицина и 14-гидроксикларитромицина в плазме составляют 1,3 мкг/мл и 0,48 мкг/мл соответственно. Т1/2 исходного препарата и его основного метаболита составляют соответственно 5,3 ч и 7,7 ч. При приеме кларитромицина пролонгированного действия внутрь в дозе 1000 мг/сутки (2 таблетки по 500 мг) равновесные уровни Сmax кларитромицина и 14-гидроксикларитромицина составляют в среднем - 2,4 мкг/мл и 0,67 мкг/мл соответственно. Т1/2 исходного препарата и его основного метаболита составляют соответственно 5,8 ч и 8,9 ч. Значение Tmax при приеме доз по 500 мг и 1000 мг/сутки составляет около 6 ч.

Кларитромицин и 14-гидроксикларитромицин широко распределяются в тканях и жидкостях организма. После перорального приема кларитромицина его содержание в спинномозговой жидкости остается невысоким (при нормальной проницаемости гематоэнцефалического барьера 1-2 % от уровня в сыворотке крови). Содержание в тканях обычно не несколько раз больше содержания в сыворотке крови.

Кларитромицин метаболизируется в системе цитохрома P450 3A (CYP3A) печени. При многократном приеме препарата кумуляции не обнаружено, и характер метаболизма в организме человека не изменяется.

Кларитромицин связывается с белками плазмы крови на 70 % в концентрации от 0,45 до 4,5 мкг/мл. При концентрации 45 мкг/мл связывание снижается до 41 %, вероятно, в результате насыщения мест связывания. Это наблюдается только при концентрациях, многократно превышающих терапевтическую.

При равновесных состояниях уровень 14-гидроксикларитромицина не увеличивается пропорционально дозам кларитромицина, а Т1/2 кларитромицина и его основного метаболита увеличивается с повышением дозы. Нелинейный характер фармакокинетики кларитромицина связан с уменьшением образования 14-гидроксикларитромицина и N-деметилированного метаболитов при применении более высоких доз, что указывает на нелинейность метаболизма кларитромицина при приеме высоких доз.

Почки являются путем выведения около 40% дозы кларитромицина, через кишечник - около 30 %. При нарушении функции почек увеличивается Сmin и Сmax кларитромицина в плазме крови, Т1/2, площадь под кривой концентрация-время кларитромицина и 14-гидроксикларитромицина. Константа элиминации и выведение почками уменьшаются. Степень изменений этих параметров зависит от степени нарушения функции почек.

Показания к применению:

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

- инфекции нижних отделов дыхательных путей (такие, как бронхит, пневмония);
- инфекции верхних отделов дыхательных путей (такие, как фарингит, синусит);
- инфекции кожи и мягких тканей (такие, как фолликулит, рожастое воспаление);
- язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки для эрадикации *H.pylori* (в составе комплексной терапии с ингибиторами протонной помпы).

Противопоказания:

- Повышенная чувствительность к кларитромицину, макролидам и другим компонентам препарата;
- тяжелая почечная недостаточность - клиренс креатинина менее 30 мл/мин;
- одновременный прием препарата со следующими препаратами: астемизол, цизаприд, пимозид и терфенадин;
- одновременный прием кларитромицина с алкалоидами спорыньи, например, эрготамина, дигидроэрготамина;
- гипогликемия (риск удлинения интервала QT);

- порфирия;
- беременность и период лактации;
- детский возраст до 12 лет;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью пациентам с нарушениями функции печени и почек препарат следует назначать с осторожностью.

Применение в период беременности и при кормлении грудью.

Применять Томиклар Уно во время беременности рекомендуется только в тех случаях, когда нет более безопасной альтернативы, а риск, связанный с самим заболеванием, превышает возможный вред для матери и плода.

Кларитромицин выводится с грудным молоком. При необходимости приема в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы:

Обычно взрослым и детям старше 12 лет назначают внутрь по одной таблетке препарата Томиклар Уно пролонгированного действия 500 мг один раз в день во время еды. При более тяжелой инфекции дозу увеличивают до 1000 мг (2 таблетки) один раз в день. Длительность лечения от 6 до 14 дней.

Таблетки Томиклар Уно пролонгированного действия нельзя разламывать или разжевывать, их необходимо проглатывать целиком.

Для лечения язвы двенадцатиперстной кишки, вызванной *H.pylori* (взрослым):

Схема тройной терапии (7-14 дней): Томиклар Уно 500 мг 2 раза в день; лансопризол 30 мг 2 раза в день; амоксициллин 1000 мг 2 раза в день;

Схема тройной терапии (7 дней): Томиклар Уно 500 мг 2 раза в день; лансопризол 30 мг 2 раза в день; метронидазол 400 мг 2 раза в день.

Схема тройной терапии (7 дней): Томиклар Уно 500 мг 2 раза в день; омепризол 40 мг в сутки; амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки или метронидазол 400 мг 2 раза в день;

Схема тройной терапии (10 дней): Томиклар Уно 500 мг 2 раза в день назначается с амоксициллином 100 мг 2 раза в день и омепризолом 20 мг в сутки;

Схема двойной терапии (14 дней): Томиклар Уно 500 мг 3 раза в сутки, омепризол внутрь 40 мг 1 раз в сутки.

При поражении функции почек:

Обычно коррекция дозы не требуется, за исключением пациентов с тяжелыми поражениями почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин), однако при необходимости суммарная суточная доза должна быть снижена вдвое, т.е. 250 мг 1 раз в сутки или 250 мг 2 раза в день при более тяжелых инфекциях.

Побочные действия:

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко - желудочковая аритмия, включая желудочковую тахикардию (при увеличении интервала QT).

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, боли в области живота, рвота, диарея, гастралгия, панкреатит, эрозолит, стоматит, кандидоз ротовой полости, обесцвечивание языка и зубов, редко - псевдомембранозный энтероколит.

Обесцвечивание зубов обратимо и обычно восстанавливается профессиональной чисткой у зубного врача. Редко отмечены нарушения функции печени, в том числе увеличение концентрации печеночных ферментов, печеночно-холестеролический гепатит с желтухой или без нее. Эти нарушения функции печени могут быть тяжелыми, но обычно они обратимы. Очень редко наблюдались случаи печеночной недостаточности и смертельного исхода в основном на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний и/или сопутствующей лекарственной терапии.

Со стороны центральной нервной системы: проходящие головные боли, головокружения, тревожность, бессонница, кошмарные сновидения, заложенность в ушах, деперсонализация, галлюцинации, судороги, страх, редко - психоз, спутанность сознания.

Со стороны органов чувств: отдельные случаи потери слуха. Однако при прекращении приема препарата слух восстанавливался. Также наблюдались случаи изменения обоняния, обычно в сопровождении с искажениями вкусовых ощущений.

Аллергические реакции: крапивница, гиперемия кожи, кожный зуд, анафилаксия, синдром Стивенса-Джонсона.

Прочие: развитие устойчивости микроорганизмов.

Передозировка:

Симптомы: тошнота, рвота, диарея, головная боль, спутанность сознания.

Лечение: немедленно промыть желудок. Симптоматическое лечение. Гемодиализ и перитонеальный диализ не приводят к значительному изменению уровня кларитромицина в сыворотке крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Совместное применение следующих лекарственных препаратов с кларитромицином строго противопоказано, так как их сочетание может вызвать тяжелые последствия взаимодействия

Цизаприд, пимозид, астемизол и терфенадин

При одновременном применении этих препаратов с кларитромицином возможны увеличение интервала QT и аритмии, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и двунаправленную тахикардию.

Алкалоиды спорыньи

Постмаркетинговые исследования показывают, что совместный прием кларитромицина и эрготамина или дигидроэрготамина приводит к токсическому действию спорыньи, проявляющемуся в виде спазма сосудов, ишемии конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

Совместный прием кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказан.

Влияние других лекарственных препаратов на терапевтическую эффективность кларитромицина

Препараты, индуцирующие CYP3A (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой) могут ускорить метаболизм кларитромицина. Это может привести к снижению концентрации кларитромицина и его эффективности. Кроме того, может потребоваться отслеживание уровней других лекарственных средств, индуцирующих CYP3A, которые могут повышаться вследствие ингибирующего действия кларитромицина на CYP3A (см. также инструкцию по медицинскому применению соответствующего ингибитора CYP3A4). Известно, что одновременный прием рифабутина и кларитромицина приводит к повышению уровня рифабутина и снижению концентрации кларитромицина в сыворотке, а также повышению риска увеита. Известно, что следующие препараты либо вызывают, либо теоретически могут вызывать изменение концентрации кларитромицина в сыворотке крови. Может потребоваться коррекция дозы кларитромицина или рассмотрение других вариантов лечения:

Эфаиренц, неврирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Как сильные индукторы метаболической системы цитохрома P450 они могут ускорять метаболизм кларитромицина, таким образом снижать его концентрацию в плазме, одновременно повышая концентрацию его активного метаболита (14-ОН-кларитромицина). Так как микробиологическое воздействие кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина на различные бактерии отличается, то совместный прием Кларитромицина и индукторов ферментов цитохрома P450 может препятствовать достижению желаемого терапевтического эффекта.

Этраверин

При приеме этраверина, экспозиция кларитромицина снижается, а концентрация его активного метаболита 14-ОН-кларитромицина повышается. Так как 14-ОН-кларитромицин является менее эффективным средством против микобактериального комплекса (MAC), общая эффективность препарата в отношении данного патогена может измениться. По этой причине, для лечения MAC следует рассмотреть альтернативные варианты лечения.

Флюконазол

Равновесные концентрации активного метаболита 14-ОН-кларитромицина значительно не изменились при совместном применении с флюконазолом. Коррекция дозы Кларитромицина не требуется.

Ритонавир

Исследования фармакокинетики показали, что одновременный прием 200 мг ритонавира каждые восемь часов и Кларитромицина каждые 12 часов, приводит к заметному снижению метаболизма кларитромицина. При этом Сmax кларитромицина увеличилась на 31%, Сmin увеличилась на 182%, АUC увеличилась на 77%. Было отмечено практически полное торможение образования 14-ОН-кларитромицина. Из-за широкого терапевтического диапазона уменьшение дозы кларитромицина у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы: при клиренсе креатинина (КК) 30-60 мл/мин дозу Кларитромицина необходимо снизить на 50%, при КК < 30 мл/мин - на 75%. Дозы Кларитромицина, превышающие 1 г/день, не следует применять вместе с ритонавиром.

Аналогичные коррективные дозы следует проводить у пациентов с нарушением функции почек при применении ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя вместе с другими ингибиторами ВИЧ-протеазы, включая атазанавир и саквинавир.

Влияние кларитромицина на другие лекарственные препараты

СYP3A-связанные взаимодействия

Совместное применение Кларитромицина, известного как ингибитора фермента CYP3A, и любого другого препарата, первично метаболизирующегося CYP3A, может привести к повышению концентрации последнего в плазме крови, что, в свою очередь, может усилить или продлить его терапевтический эффект и побочные реакции.

Следует соблюдать осторожность при применении кларитромицина у пациентов, получающих лекарственные средства - субстраты CYP3A, особенно если последние имеют узкий терапевтический диапазон (например, карбамазепин) и/или экстенсивно метаболизируются этим энзимом.

Может потребоваться изменение дозы и мониторинг сывороточных концентраций лекарственного средства, метаболизирующегося CYP3A у пациентов, которые одновременно применяют кларитромицин.

Известно, что следующие лекарственные препараты или группы препаратов метаболизируются одним и тем же CYP3A изоферментом: альпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды спорыньи, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепризол, пероральные антикоагулянты (напиромид, варфарин), пимозид, хинидин, рифабутин, сиденафил, симвастатин, такролимус, терфенадин, триазолам и винблатин, но этот список не полный. Подобный механизм взаимодействия отмечен при применении фенитоина, теофиллина и вальпроата, которые метаболизируются другим изоферментом системы цитохрома P450.

Антиаритмические препараты

В постмаркетинговой практике зафиксированы случаи двунаправленной тахикардии при одновременном приеме кларитромицина с хинидином или дизопирамидом.

При одновременном приеме кларитромицина с данными препаратами рекомендуется проводить ЭКГ-мониторинг для своевременного выявления удлинения интервала QT. Во время терапии кларитромицином следует следить за концентрациями данных препаратов в сыворотке крови. Также существуют сообщения о случаях гипогликемии при одновременном приеме кларитромицина и дизопирамида. При одновременном приеме кларитромицина и дизопирамида следует отслеживать уровень глюкозы в крови.

Теофиллин и вальпроат

Присутствует небольшое, но статистически значимое (p<0,05) увеличение циркулирующей концентрации теофиллина и карбамазепина при совместном приеме с кларитромицином. Может потребоваться снижение дозы.

Пероральные антикоагулянты прямого действия: дабигатран является субстратом для транспортера P-gp. Ривароксабан и аписабан метаболизируются через CYP3A4 и также являются субстратами для P-gp. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кларитромицина с данными препаратами, особенно пациентам с высоким риском кровотечения.

Силденафил, тадалафил и варденафил

Существует вероятность увеличения плазменных концентраций ингибиторов фосфодиэстеразы (силденафил, тадалафил и варденафил) при их совместном применении с кларитромицином, что может потребовать уменьшения дозы ингибиторов фосфодиэстеразы.

Толтеродин

Толтеродин главным образом метаболизируется CYP3A в 2D6-изоформой цитохрома P450 (CYP2D6). Однако у пациентов без CYP2D6 метаболизм происходит через CYP3A. В данной популяции угнетение CYP3A приводит к значительному повышению плазменных концентраций толтеродина. Для таких пациентов понижение дозы толтеродина может быть необходимым при его применении с ингибиторами CYP3A, такими как кларитромицин.

Триазолобензодиазепины (например, алпразолам, мидазолам, триазолам)

Совместный прием мидазолама перорально и Кларитромицином противопоказан.

При внутривенном применении мидазолама с Кларитромицином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента для своевременной коррекции дозы.

Следует соблюдать те же меры предосторожности при применении других бензодиазепинов, которые метаболизируются CYP3A, включая триазолам и алпразолам. Для бензодиазепинов, элиминация которых не зависит от CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), развитие клинически значимого взаимодействия с Кларитромицином маловероятно.

Имеются постмаркетинговые сообщения о лекарственном взаимодействии и развитии побочных явлений со стороны центральной нервной системы (такие как сонливость и спутанность сознания) при совместном применении Кларитромицина и триазолама. Следует наблюдать за пациентом, учитывая возможность увеличения фармакологических эффектов со стороны ЦНС.

Омепризол

При приеме одновременно с кларитромицином было отмечено увеличение равновесной концентрации омепризола в плазме (увеличение Сmax, АUC0-24 и t1/2 на 30%, 89% и 34%, соответственно). Среднее значение показателя pH в желудке составило 5,2 при приеме омепризола отдельно и 5,7 при приеме омепризола совместно с кларитромицином.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Колхицин

Колхицин является субстратом как для CYP3A, так и для эффлоксного переносчика р-гликопротеина. Известно, что Кларитромицин и другие макролиды являются ингибиторами CYP3A и р-гликопротеина. В случае одновременного применения Кларитромицина и колхицина, ингибирование кларитромицином р-гликопротеина и CYP3A может привести к увеличению экспозиции колхицина. У пациентов необходимо отслеживать клинические проявления интоксикации колхицином. Пациентам с нормальной функцией печени и почек необходимо снизить дозу колхицина при одновременном приеме с кларитромицином. Совместный прием кларитромицина и колхицина противопоказан пациентам с печеночной и почечной недостаточностью.

Дигоксин

Дигоксин считается субстратом Р-гликопротеина (Pgp). Известно, что кларитромицин способен угнетать Pgp. При одновременном применении, угнетение Pgp может привести к повышению экспозиции дигоксина. При постмаркетинговом наблюдении было выявлено повышение концентрации дигоксина в сыворотке крови пациентов, получающих кларитромицин совместно с дигоксином. У некоторых пациентов развились признаки дигиталисной токсичности, в том числе потенциально фатальные аритмии. Следует тщательно контролировать концентрации дигоксина в сыворотке крови пациентов при его применении с кларитромицином.

Зидовудин

Одновременный пероральный прием Кларитромицина в таблетках и зидовудина взрослыми ВИЧ-инфицированными пациентами может привести к снижению равновесной концентрации зидовудина. Кларитромицин оказывает воздействие на абсорбцию зидовудина при их одновременном приеме перорально, этого в существенной степени можно избежать путем соблюдения 4-часового интервала между приемами кларитромицина и зидовудина. Данное взаимодействие не возникает у пациентов-детей, инфицированных ВИЧ при приеме суспензии кларитромицина одновременно с зидовудинон и дидеоксинозином.

Фенитоин и вальпроат

По результатам спонтанных отчетов, отмечается взаимодействие между ингибиторами CYP3A, такими как кларитромицин, и препаратами, в метаболизме которых CYP3A теоретически не участвует (например, фенитоин и вальпроат). При совместном назначении таких препаратов с кларитромицином рекомендуется проводить анализ их уровня в сыворотке. Есть сведения об увеличении концентрации этих препаратов в сыворотке.

Двунаправленное взаимодействие с лекарственными препаратами

Атазанавир

Атазанавир и кларитромицин являются субстратами и ингибиторами CYP3A. Есть подтверждение двунаправленного взаимодействия между этими препаратами. Совместное применение кларитромицина (500 мг два раза в день) и атазанавира (400 мг один раз в день) приводит к увеличению экспозиции кларитромицина в два раза, сниженио экспозиции 14-ОН-кларитромицина на 70% и увеличению АUC атазанавира на 28%. Так как кларитромицин характеризуется значительным терапевтическим окном, снижение дозы кларитромицина у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. Для пациентов со средней степенью почечной недостаточности (КК от 30 до 60 мл/мин) доза кларитромицина должна быть снижена на 50%. Для пациентов с КК менее 30 мл/мин доза кларитромицина должна быть снижена на 75% путем использования соответствующей лекарственной формы. При совместном приеме с ингибиторами протеазы доза кларитромицина не должна превышать 1000 мг в день.

Итраконазол

Итраконазол и кларитромицин являются субстратами и ингибиторами CYP3A, в связи с чем кларитромицин может повышать плазменные уровни итраконазола и наоборот. При применении итраконазола вместе с кларитромицином пациенты должны находиться под пристальным наблюдением врача для выявления проявлений и симптомов усиленного или пролонгированного фармакологического эффекта.

Саквинавир

Кларитромицин и саквинавир являются субстратами и ингибиторами CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. При приеме саквинавира совместно с ритонавиром следует учитывать потенциальное влияние ритонавира на кларитромицин.

Верапамил

У пациентов, принимавших одновременно кларитромицин и верапамил, наблюдались гипотония, брадикардии и лактоацидоз.

Особые указания:

При наличии хронических заболеваний печени необходимо проводить регулярный контроль ферментов сыворотки крови.

Следует с осторожностью применять Томиклар Уно на фоне препаратов, метаболизирующихся печенью (рекомендуется измерять их концентрацию в крови).

Сообщалось о развитии псевдомембранозного колита при применении кларитромицина практически всех антибактериальных препаратов, включая макролиды, и может изменяться в тяжести заболевания от легкой формы до угрожающей жизни.

Сообщалось о развитии *Clostridium difficile* - ассоциированной диареи (CDAD) при применении практически всех