

CLAXITAPC

Clarithromycin 500 mg

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Để xa tầm tay trẻ em*

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

1. **Thành phần công thức thuốc:** Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất:

Clarithromycin.....500 mg

Thành phần tá dược:

Povidon, Lactose, Microcrystalline cellulose, Tinh bột ngô, Natri Croscarmellose, Magnesi stearat, Colloidal anhydrous silica, Talc, Opadry II white (Polyvinyl alcohol, Titan dioxide, Macrogol, Talc, Lecithin), Sunset yellow lake.

2. **Dạng bào chế:** Viên nén bao phim.

3. **Chỉ định**

Nên xem xét các hướng dẫn chính thức về việc sử dụng kháng sinh thích hợp.

Clarithromycin được chỉ định cho người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên.

CLAXITAPC được chỉ định để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn gây ra bởi các vi khuẩn nhạy cảm sau:

- Nhiễm trùng đường hô hấp dưới như viêm phế quản cấp tính và mạn tính, viêm phổi.
- Nhiễm trùng đường hô hấp trên như viêm xoang và viêm họng.
- Clarithromycin thích hợp để điều trị khởi đầu trong các nhiễm khuẩn đường hô hấp mắc phải trong cộng đồng và đã được chứng minh là có hoạt tính *in vitro* chống lại tác nhân gây bệnh hô hấp thông thường và không điển hình như đã liệt kê trong mục vi sinh vật.
- Clarithromycin cũng được chỉ định trong nhiễm khuẩn da và mô mềm mức độ nhẹ đến vừa.
- Clarithromycin được dùng phối hợp với các chất ức chế tiết acid như omeprazol hay lansoprazol để điều trị *H. pylori* ở những bệnh nhân loét tá tràng.

4. **Liều dùng-Cách dùng**

Đối với bệnh nhân nhiễm trùng đường hô hấp/ nhiễm trùng da hoặc mô mềm

Người lớn: Liều thường dùng: 250 mg (1/2 viên CLAXITAPC), 2 lần/ ngày. Có thể tăng liều 500 mg (1 viên CLAXITAPC), 2 lần/ ngày đối với những bệnh nhiễm trùng nặng. Thời gian điều trị từ 6 – 14 ngày.

Trẻ em > 12 tuổi: dùng liều như người lớn.

Trẻ em < 12 tuổi: Viên nén bao phim Clarithromycin không khuyến cáo cho trẻ em < 12 tuổi. Dạng bào chế hỗn dịch hoặc bột pha hỗn dịch sẽ thích hợp cho trẻ em từ 6 tháng – 12 tuổi.

Tiệt trừ *H. pylori* ở những bệnh nhân loét tá tràng (người lớn)

Thời gian điều trị từ 6 – 14 ngày.

Liệu pháp 3 thuốc

Clarithromycin 500 mg, 2 lần/ ngày; lansoprazol 30 mg, 2 lần/ ngày và amoxicillin 1000 mg, 2 lần/ ngày.

Clarithromycin 500 mg, 2 lần/ ngày; lansoprazol 30 mg, 2 lần/ ngày và metronidazol 400 mg, 2 lần/ ngày.

Clarithromycin 500 mg, 2 lần/ ngày; omeprazol 40 mg, 1 lần/ ngày và amoxicillin 1000 mg, 2 lần/ ngày hoặc metronidazol 400 mg, 1 lần/ ngày.

Clarithromycin 500 mg, 2 lần/ ngày; amoxicillin 1000 mg, 2 lần/ ngày và omeprazol 20 mg, 1 lần/ ngày.

Liệu pháp 2 thuốc

Clarithromycin 500 mg, 3 lần/ ngày và omeprazol 40 mg, 1 lần/ ngày. Các nghiên cứu quan trọng được tiến hành với omeprazol 40 mg mỗi ngày một lần trong 28 ngày.

Các nghiên cứu hỗ trợ đã được tiến hành với omeprazol 40 mg mỗi ngày một lần trong 14 ngày.

Người cao tuổi: Liều dùng như người lớn

Đối với bệnh nhân suy thận:

Bệnh nhân suy thận với độ thanh thải creatinin ($Cl_{cr} < 30$ mL/phút, liều dùng clarithromycin nên được giảm một nửa. Ví dụ: 250 mg, 1 lần/ ngày hoặc 250 mg, 2 lần/ ngày đối với nhiễm trùng nặng. Việc điều trị nên dừng sau 14 ngày điều trị đối với những bệnh nhân này.

Cách dùng:

Clarithromycin có thể uống cùng bữa ăn hoặc không vì thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc.

5. **Chống chỉ định**

Bệnh nhân quá mẫn với clarithromycin hoặc các kháng sinh nhóm macrolid hay bất cứ thành phần nào của thuốc.

Dùng đồng thời clarithromycin và ergotamin hay dihydroergotamin vì có thể dẫn đến ngộ độc nam cựa gà.

Dùng đồng thời clarithromycin với bất kỳ các thuốc nào sau đây: astemizol, cisaprid, pimoizid và terfenadin. Điều này có thể gây kéo dài thời gian QT và những rối loạn nhịp như nhanh nhịp thất, rung thất và xoắn đỉnh.

Bệnh nhân có tiền sử kéo dài khoảng QT (do bẩm sinh hoặc được biết có QT kéo dài) hoặc loạn nhịp thất kèm xoắn đỉnh. Dùng đồng thời với clarithromycin với ticagrelor hoặc ranolazin.

Dùng đồng thời clarithromycin với thuốc ức chế HMG-CoA reductase (statin) mà bị chuyển hóa mạnh bởi CYP3A4 (lovastatin hay simvastatin), do làm tăng nguy cơ bệnh cơ như tiêu cơ vân.

Dùng đồng thời clarithromycin với colchicin - thuốc ức chế mạnh CYP3A4

Bệnh nhân hạ kali máu vì có nguy cơ kéo dài khoảng QT

Bệnh nhân suy gan nặng kết hợp với suy thận

6. **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**

Không nên kê clarithromycin cho phụ nữ có thai mà không cân nhắc kỹ giữa những lợi ích và nguy cơ gặp phải, đặc biệt là trong ba tháng đầu tiên của thai kỳ.

Cần thận trọng ở bệnh nhân suy thận nặng

Clarithromycin được bài tiết chủ yếu ở gan. Vì vậy, cần thận trọng khi dùng kháng sinh này cho bệnh nhân bị suy chức năng gan. Cũng cần thận trọng khi dùng clarithromycin cho những bệnh nhân suy thận vừa đến nặng.

Các trường hợp suy gan gây tử vong đã được báo cáo. Một số bệnh nhân có thể đã có bệnh gan từ trước hoặc có thể được dùng các thuốc gây độc cho gan khác. Bệnh nhân nên được khuyến nghị ngưng điều trị và liên hệ với bác sĩ của họ nếu có dấu hiệu và triệu chứng của bệnh gan tiến triển như chán ăn, vàng da, nước tiểu sẫm màu, ngứa hoặc bụng mềm.

Viêm đại tràng giả mạc đã được báo cáo với gần như tất cả các thuốc kháng sinh, bao gồm nhóm macrolid, và có thể dao động trong mức độ từ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile* (CDAD) đã được báo cáo gần như tất cả các kháng sinh bao gồm clarithromycin, và có thể dao động

tiêu chảy nhẹ đến viêm đại tràng gây tử vong. Điều trị với kháng sinh làm thay đổi hệ vi khuẩn đường ruột, điều này có thể dẫn đến sự phát triển quá mức của *C. difficile*. CDAD phải được xem xét trong tất cả các bệnh nhân có biểu hiện tiêu chảy sau khi dùng kháng sinh. Theo dõi cẩn thận bệnh sử là cần thiết vì CDAD đã được báo cáo xuất hiện sau hơn hai tháng điều trị bằng kháng sinh. Xét nghiệm vi sinh nên được thực hiện và điều trị khởi đầu thích hợp. Nên tránh dùng các thuốc ức chế nhu động ruột.

Đã có báo cáo sau lưu hành thuốc về độc tính colchicin khi sử dụng đồng thời clarithromycin và colchicin, đặc biệt là ở những người lớn tuổi, một trong số đó xuất hiện suy thận. Tử vong đã được báo cáo ở một số bệnh nhân này. Chống chỉ định dùng đồng thời clarithromycin và colchicin.

Cần thận trọng về việc dùng đồng thời clarithromycin với các triazolobenzodiazepin, như triazolam và midazolam.

Cần thận trọng khi dùng đồng thời clarithromycin với các thuốc khác gây độc cho tai, đặc biệt là với các aminoglycosid. Theo dõi chức năng thính giác và tiền đình trong và sau thời gian điều trị.

Kéo dài khoảng QT

Kéo dài sự tái phân cực tim và khoảng QT, phổ biến là nguy cơ rối loạn nhịp tim và xoắn đỉnh đã được báo cáo khi điều trị với macrolid bao gồm clarithromycin. Vì dẫn đến tăng nguy cơ loạn nhịp thất (bao gồm xoắn đỉnh). Clarithromycin nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân sau:

- Bệnh nhân có bệnh động mạch vành, suy tim nặng, rối loạn dẫn truyền hoặc chậm nhịp tim có ý nghĩa lâm sàng.
- Bệnh nhân có rối loạn điện giải như hạ magesi huyết. Clarithromycin không được dùng cho bệnh nhân hạ kali máu.
- Bệnh nhân dùng đồng thời dùng các thuốc khác làm kéo dài khoảng QT.
- Chống chỉ định dùng đồng thời clarithromycin với astemizol, cisaprid, pimozid và terfenadin.
- Clarithromycin không được sử dụng ở bệnh nhân bẩm sinh hoặc mắc phải kéo dài khoảng QT hoặc có tiền sử bị loạn nhịp thất.

Viêm phổi: Về quan điểm trong việc *Streptococcus pneumoniae* đề kháng với macrolid, cần phải kiểm tra tính nhạy cảm khi kê toa clarithromycin cho bệnh nhân viêm phổi mắc phải ở cộng đồng. Đối với viêm phổi mắc phải bệnh viện, clarithromycin nên được dùng kết hợp với một kháng sinh thích hợp khác.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm mức độ nhẹ đến vừa: Những nhiễm trùng này thường gây ra bởi *Staphylococcus aureus* và *Streptococcus pyogenes*, cả hai loại này đều có thể đề kháng với macrolid. Do đó, cần kiểm tra tính nhạy cảm.

Trong trường hợp không thể sử dụng kháng sinh nhóm beta-lactam (ví dụ: dị ứng), các thuốc kháng sinh khác, chẳng hạn như clindamycin, có thể là thuốc lựa chọn đầu tiên. Hiện nay, macrolid chỉ dùng trong một số bệnh nhiễm trùng da và mô mềm, chẳng hạn như những nhiễm trùng gây ra bởi *Corynebacterium minutissimum*, *Acne vulgaris* hoặc chứng viêm quầng và trong trường hợp không thể điều trị với penicillin.

Trong trường hợp có phản ứng quá mẫn cấp tính nghiêm trọng như sốc phản vệ, hội chứng Stevens – Johnson và hoại tử biểu bì độc hại, điều trị clarithromycin nên ngưng ngay lập tức và bắt đầu ngay biện pháp điều trị thích hợp.

Clarithromycin nên được dùng thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc gây cảm ứng enzym cytochrom CYP3A4.

Thuốc ức chế HMG-CoA reductase (statin): Sử dụng đồng thời clarithromycin với lovastatin hoặc simvastatin bị chống chỉ định. Cần thận trọng khi kê toa clarithromycin với các statin khác. Tiêu cơ vân đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng clarithromycin với statin. Bệnh nhân cần được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh cơ.

Trong trường hợp việc sử dụng đồng thời clarithromycin với statin không thể tránh được, nên kê đơn statin với liều thấp nhất.

Sử dụng thuốc statin không bị chuyển hóa bởi CYP3A (ví dụ fluvastatin) có thể được xem xét.

Thuốc hạ đường huyết đường uống/ Insulin: Việc sử dụng đồng thời clarithromycin và các thuốc hạ đường huyết uống (như các sulphonyluria) và/ hoặc insulin có thể dẫn đến hạ đường huyết đáng kể. Cần theo dõi cẩn thận glucose.

Thuốc chống đông đường uống: Nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng và thay đổi đáng kể INR và thời gian prothrombin khi dùng đồng thời clarithromycin và warfarin. INR và thời gian prothrombin nên được theo dõi thường xuyên trong khi bệnh nhân được điều trị đồng thời clarithromycin và thuốc chống đông đường uống.

Việc sử dụng liệu pháp kháng sinh, chẳng hạn như Clarithromycin để điều trị nhiễm *H. pylori* có thể tạo ra các vi khuẩn kháng thuốc.

Cùng như các thuốc kháng sinh khác, sử dụng lâu dài có thể dẫn đến tăng lên các vi khuẩn và nấm không nhạy cảm, nếu bội nhiễm xảy ra, cần áp dụng phương pháp điều trị thích hợp.

Chú ý đến khả năng đề kháng chéo giữa clarithromycin và thuốc macrolid khác như lincomycin và clindamycin.

Thuốc có chứa lactose. Do đó, bệnh nhân có bệnh di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu enzym lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Thuốc có chứa sunset yellow lake, có thể gây phản ứng dị ứng.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

An toàn của clarithromycin khi sử dụng cho phụ nữ có thai chưa được thiết lập. Dựa trên kết quả thu được từ các nghiên cứu khác nhau trên chuột, thỏ và khỉ, không thể loại trừ ảnh hưởng xấu của thuốc đến sự phát triển của phôi thai. Vì vậy, không sử dụng cho phụ nữ có thai nếu không cần nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ.

Phụ nữ cho con bú

Tính an toàn của clarithromycin khi sử dụng cho phụ nữ cho con bú chưa được thiết lập. Clarithromycin được bài tiết vào sữa mẹ.

8. Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Không có dữ liệu về ảnh hưởng của clarithromycin đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Hoa mắt, chóng mặt, lú lẫn và mất phương hướng có thể xuất hiện khi dùng thuốc. Vì vậy, nên tính đến khả năng xảy ra các tác dụng phụ này trước khi lái xe hoặc sử dụng máy móc.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Các loại thuốc sau được chống chỉ định nghiêm ngặt do khả năng tương tác thuốc nghiêm trọng:

Cisaprid, pimozid, astemizol và terfenadin

Nồng độ cao cisaprid đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng đồng thời clarithromycin và cisaprid. Điều này có thể dẫn đến kéo dài QT và rối loạn nhịp tim bao gồm nhịp thất nhanh, rung thất và xoắn đỉnh. Ảnh hưởng tương tự đã được quan sát ở bệnh nhân dùng clarithromycin và pimozid đồng thời.

Macrolid đã được báo cáo làm thay đổi chuyển hóa của terfenadin dẫn đến tăng nồng độ của terfenadin, đôi khi kết hợp với rối loạn nhịp tim như kéo dài QT, nhịp thất nhanh, rung thất và xoắn đỉnh. Trong một nghiên cứu trên 14 người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời clarithromycin và terfenadin dẫn đến tăng gấp 2-3 lần nồng độ chất chuyển hóa acid của terfenadin trong huyết thanh và kéo dài khoảng QT mà không gây bất kỳ tác động lâm sàng nào. Ảnh hưởng tương tự đã được quan sát khi dùng đồng thời astemizol với các macrolid khác.

Ergotamin/ dihydroergotamin

Báo cáo lưu hành thuốc đã chỉ ra rằng dùng đồng thời clarithromycin với ergotamin hoặc dihydroergotamin gây ra độc tính cấp tính đặc trưng của nấm cựa gà như co thắt mạch, thiếu máu cục bộ các chi và các mô khác bao gồm hệ thống thần kinh trung ương. Chống chỉ định dùng đồng thời clarithromycin và các thuốc này.

Thuốc ức chế HIV và CYP3A reductase (statin)

Sử dụng đồng thời clarithromycin với lovastatin hoặc simvastatin thì chống chỉ định vì các statin được chuyển hóa rộng rãi bởi CYP3A4. Điều trị đồng thời với clarithromycin sẽ làm tăng nồng độ các thuốc này trong huyết tương dẫn đến làm tăng nguy cơ bệnh cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân. Tiêu cơ vân đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng đồng thời clarithromycin với các thuốc statin. Nếu việc điều trị với clarithromycin là không thể tránh được, thì phải tạm ngưng điều trị với lovastatin hoặc simvastatin trong suốt quá trình điều trị với clarithromycin.

Cần thận trọng khi kê toa clarithromycin với các statin. Trong trường hợp việc sử dụng đồng thời clarithromycin với statin không thể tránh được, liều statin thấp nhất nên được sử dụng. Sử dụng statin không bị chuyển hóa bởi CYP3A (ví dụ: fluvastatin) có thể được xem xét. Bệnh nhân cần được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh cơ.

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến clarithromycin

Các loại thuốc gây cảm ứng enzyme CYP3A (ví dụ rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital) có thể gây cảm ứng sự chuyển hóa của clarithromycin. Điều này có thể dẫn đến nồng độ clarithromycin dưới ngưỡng trị liệu dẫn đến giảm hiệu quả của thuốc. Hơn nữa, cần thiết theo dõi nồng độ trong huyết tương của các chất cảm ứng CYP3A, vì chúng có thể tăng lên do sự ức chế CYP3A của clarithromycin. Dùng đồng thời rifabutin và clarithromycin dẫn đến tăng nồng độ rifabutin, và làm giảm nồng độ clarithromycin trong huyết thanh cùng với tăng nguy cơ viêm màng bồ đào.

Các loại thuốc sau đây được biết hoặc nghi ngờ ảnh hưởng đến nồng độ clarithromycin trong máu; sự điều chỉnh liều clarithromycin hoặc xem xét các phương pháp điều trị thay thế có thể được yêu cầu.

Efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin và rifapentin

Các thuốc gây cảm ứng mạnh hệ cytochrom P450 như efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin, và rifapentin có thể đẩy nhanh sự chuyển hóa của clarithromycin và do đó làm giảm nồng độ huyết tương của clarithromycin, trong khi tăng nồng độ của 14-OH-clarithromycin - chất chuyển hóa cũng có hoạt tính. Vì hoạt tính của clarithromycin và 14-OH-clarithromycin khác nhau đối với các vi khuẩn khác nhau, hiệu quả điều trị mong đợi có thể bị giảm khi dùng đồng thời clarithromycin và các thuốc gây cảm ứng enzyme.

Etravirin

Etravirin làm giảm tiếp xúc với clarithromycin; Tuy nhiên, nồng độ của các chất chuyển hóa có hoạt tính, 14-OH-clarithromycin thì tăng lên. Bởi vì 14-OH-clarithromycin làm giảm hoạt tính chống lại phức hợp *Mycobacterium avium* (MAC), hoạt động tổng thể chống lại tác nhân gây bệnh này có thể được thay thế; do đó thay thế clarithromycin cần được xem xét khi điều trị MAC.

Fluconazol

Dùng đồng thời fluconazol 200 mg hàng ngày và clarithromycin 500 mg 2 lần mỗi ngày trên 21 tình nguyện viên khỏe mạnh đã dẫn đến sự gia tăng nồng độ tối thiểu ở trạng thái ổn định của clarithromycin (C_{min}) và diện tích dưới đường cong (AUC) tương ứng là 33% và 18%. Nồng độ trạng thái ổn định của chất chuyển hóa có hoạt tính 14-OH-clarithromycin không bị ảnh hưởng đáng kể khi dùng đồng thời fluconazol. Vì vậy, không cần điều chỉnh liều clarithromycin.

Ritonavir

Một nghiên cứu dược động học đã chứng minh rằng dùng đồng thời ritonavir 200 mg mỗi 8 giờ và clarithromycin 500 mg mỗi 12 giờ dẫn đến ức chế rõ rệt sự chuyển hóa của clarithromycin. C_{max} của clarithromycin tăng 31%, C_{min} tăng 182% và AUC tăng 77% khi dùng đồng thời ritonavir. Sự ức chế hoàn chỉnh sự hình thành của 14-OH-clarithromycin đã được ghi nhận. Bởi vì clarithromycin có khoảng điều trị rộng, không cần giảm liều ở

những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Tuy nhiên, đối với bệnh nhân suy thận, điều chỉnh liều cần được xem xét: Đối với những bệnh nhân có CL_{cr} 30-60 mL / phút liều clarithromycin nên được giảm 50%. Đối với những bệnh nhân có CL_{cr} <30 mL / phút liều clarithromycin nên được giảm 75%. Không nên sử dụng liều clarithromycin lớn hơn 1 g / ngày cùng với ritonavir. Điều chỉnh liều lượng tương tự cần được xem xét ở những bệnh nhân có chức năng thận giảm khi ritonavir được sử dụng như là một chất làm tăng được động của các thuốc ức chế HIV protease khác như atazanavir và saquinavir.

Ảnh hưởng của clarithromycin đến các thuốc khác

Tương tác do CYP3A

Dùng đồng thời clarithromycin, chất được biết là ức chế CYP3A, và một loại thuốc được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A có thể làm tăng nồng độ hoặc kéo dài tác dụng và tác dụng phụ của cả 2 thuốc điều trị đồng thời. Clarithromycin nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân được điều trị với các thuốc khác đã được biết là cơ chất enzyme CYP3A, đặc biệt là nếu các cơ chất CYP3A có một biên độ an toàn hẹp (ví dụ carbamazepin) và/hoặc các cơ chất được chuyển hóa rộng rãi bởi các enzyme này. Điều chỉnh liều lượng có thể được xem xét, và khi có thể, nồng độ huyết thanh của các loại thuốc được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A cần được theo dõi chặt chẽ ở bệnh nhân dùng đồng thời với clarithromycin.

Các loại thuốc hoặc nhóm thuốc sau đây đã được biết hoặc nghi ngờ bị chuyển hóa bởi CYP3A isozym: alprazolam, astemizol, carbamazepin, cilostazol, cispamid, cyclosporin, disopyramid, các ergot alkaloid, lovastatin, methylprednisolon, midazolam, omeprazol, thuốc chống đông đường uống (như warfarin), thuốc chống loạn thần không điển hình (ví dụ như quetiapin), pimozid, quinidin, rifabutin, sildenafil, simvastatin, tacrolimus, terfenadin, triazolam và vinblastin. Danh sách này không phải là đầy đủ. Tương tác thuốc do sự chuyển hóa tương tự qua các isozym khác trong hệ thống cytochrom P450 bao gồm phenytoin, theophyllin và valproat.

Thuốc chống loạn nhịp

Đã có báo cáo sau lưu hành về xoắn đỉnh xuất hiện khi sử dụng đồng thời clarithromycin và quinidin hoặc disopyramid. Cần theo dõi điện tâm đồ về việc kéo dài QT trong thời gian dùng đồng thời clarithromycin với các thuốc này. Nồng độ quinidin và disopyramid nên được theo dõi trong khi điều trị với clarithromycin.

Đã có báo cáo sau lưu hành thuốc về việc hạ đường huyết khi dùng đồng thời clarithromycin và disopyramid. Do đó, nồng độ glucose máu nên được theo dõi trong thời gian dùng đồng thời clarithromycin và disopyramid.

Thuốc hạ đường huyết uống/ Insulin

Với một số loại thuốc hạ đường huyết như nateglinid và repaglinid, sự ức chế men CYP3A của clarithromycin có thể gây hạ đường huyết khi sử dụng đồng thời. Cần theo dõi glucose cẩn thận.

Omeprazol

Clarithromycin (500 mg mỗi 8 giờ) dùng kết hợp với omeprazol (40 mg mỗi ngày) cho các đối tượng người lớn khỏe mạnh. Nồng độ ở trạng thái ổn định của omeprazol trong huyết tương tăng (C_{max} , AUC₀₋₂₄, và $t_{1/2}$ tăng 30%, 89% và 34%, tương ứng) khi dùng đồng thời clarithromycin. Giá trị pH dạ dày trung bình trong 24 giờ là 5,2 khi omeprazol được dùng một mình và 5,7 khi omeprazol được điều trị phối hợp với clarithromycin.

Sildenafil, tadalafil và vardenafil

Các chất này ức chế phosphodiesterase này, ít nhất là một phần, sẽ bị chuyển hóa bởi CYP3A, CYP3A có thể bị ức chế khi sử dụng đồng thời với clarithromycin. Sử dụng đồng thời clarithromycin với sildenafil, tadalafil và vardenafil có khả năng sẽ dẫn đến sự tăng tiếp xúc với chất ức chế phosphodiesterase.

chẩn đoán, sildenafil và vardenafil nên được xem xét khi các loại thuốc này được sử dụng cùng với clarithromycin.

Theophyllin, carbamazepin

Kết quả của các nghiên cứu lâm sàng cho thấy có sự gia tăng vừa phải nhưng có ý nghĩa về mặt thống kê ($p \leq 0,05$) của nồng độ theophyllin hay carbamazepin trong máu khi dùng các thuốc này đồng thời với clarithromycin. Giảm liều có thể cần phải được xem xét.

Tolterodin

Đường chuyển hóa chính của tolterodin là thông qua các isoform 2D6 của cytochrom P450 (CYP2D6). Tuy nhiên, trong một nhóm dân số thiếu CYP2D6, phản ứng chuyển hóa được xác định là qua CYP3A. Trong nhóm dân số này, sự ức chế CYP3A làm tăng đáng kể nồng độ tolterodin trong huyết thanh. Giảm liều tolterodin có thể cần thiết khi dùng đồng thời với các chất ức chế CYP3A, như clarithromycin trong nhóm dân số chuyển hóa qua CYP2D6 kém.

Các Triazolobenzodiazepin (như alprazolam, midazolam, triazolam)

Khi midazolam được điều trị phối hợp với thuốc viên nén bao phim clarithromycin (500 mg hai lần mỗi ngày), AUC của midazolam tăng gấp 2,7 lần sau khi tiêm tĩnh mạch và tăng gấp 7 lần sau khi uống. Dùng đồng thời midazolam đường uống và clarithromycin nên tránh. Nếu midazolam tiêm tĩnh mạch được điều trị phối hợp với clarithromycin, bệnh nhân phải được theo dõi chặt chẽ để điều chỉnh liều thích hợp. Các biện pháp phòng ngừa tương tự cũng được áp dụng cho các benzodiazepin khác được chuyển hóa bởi CYP3A, như triazolam và alprazolam. Đối với các benzodiazepin không phụ thuộc vào CYP3A để thải trừ chúng (temazepam, nitrazepam, lorazepam), sự tương tác quan trọng trên lâm sàng với clarithromycin là không chắc chắn.

Đã có báo cáo sau lưu hành thuốc về tương tác thuốc và ảnh hưởng hệ thống thần kinh trung ương (CNS) (ví dụ buồn ngủ và lú lẫn) khi sử dụng đồng thời clarithromycin và triazolam. Theo dõi bệnh nhân bị ảnh hưởng đến hệ thống thần kinh trung ương trong được đề nghị.

Tương tác thuốc khác

Các aminoglycosid

Cần thận trọng khi dùng đồng thời clarithromycin với các thuốc độc hại với tai khác, đặc biệt là với các aminoglycosid.

Colchicin

Colchicin là cơ chất cho cả CYP3A và chất chuyển vận, P-glycoprotein (Pgp). Clarithromycin và các macrolid khác được biết là ức chế CYP3A và Pgp. Khi clarithromycin và colchicin được dùng cùng với nhau, sự ức chế Pgp và/hoặc CYP3A do clarithromycin có thể dẫn đến tăng tiếp xúc với colchicin.

Digoxin

Digoxin được cho là một cơ chất của chất chuyển vận, P-glycoprotein (Pgp). Clarithromycin được biết là chất ức chế Pgp. Khi clarithromycin và digoxin được dùng cùng nhau, sự ức chế Pgp của clarithromycin có thể dẫn đến tăng tiếp xúc với digoxin. Nồng độ cao digoxin trong huyết thanh ở bệnh nhân nhận clarithromycin và digoxin đồng thời cũng đã được báo cáo sau khi lưu hành và cần phải theo dõi. Một số bệnh nhân có dấu hiệu lâm sàng phù hợp với độc tính của digoxin, bao gồm chứng loạn nhịp tim gây tử vong. Nồng độ digoxin trong huyết thanh nên được theo dõi cẩn thận trong khi bệnh nhân nhận digoxin và clarithromycin đồng thời.

Zidovudin

Uống đồng thời viên clarithromycin và zidovudin để điều trị HIV cho người lớn có thể dẫn đến giảm nồng độ ở trạng thái ổn định của zidovudin.

Do clarithromycin cản trở sự hấp thu zidovudin đường uống khi sử dụng đồng thời, nên sự tương tác này có thể tránh được khi sử dụng clarithromycin và zidovudin cách nhau 4 giờ. Sự tương tác này không xảy ra ở những bệnh nhi nhiễm HIV dùng

clarithromycin dạng hỗn dịch với zidovudin hoặc dideoxyinosin. Sự tương tác này thì không chắc chắn khi clarithromycin dùng bằng truyền tĩnh mạch.

Phenytoin và valproat

Đã có báo cáo tự phát hoặc được công bố của các tương tác của các thuốc ức chế CYP3A, bao gồm clarithromycin với các thuốc không được cho là bị chuyển hóa bởi CYP3A (ví dụ phenytoin và valproat). Xác định nồng độ của các thuốc này trong huyết thanh được khuyến cáo khi dùng đồng thời với clarithromycin. Tăng nồng độ thuốc trong huyết thanh đã được báo cáo.

Tương tác thuốc hai hướng (Bi-directional)

Atazanavir

Clarithromycin và atazanavir là cơ chất và ức chế CYP3A, và có bằng chứng về tương tác thuốc hai hướng. Dùng đồng thời clarithromycin (500 mg hai lần mỗi ngày) với atazanavir (400 mg một lần mỗi ngày) dẫn đến gia tăng tiếp xúc với clarithromycin gấp 2 lần và giảm 70% sự tiếp xúc với 14-OH-clarithromycin, AUC của atazanavir tăng 28%. Do clarithromycin có khoảng điều trị rộng, nên không cần thiết giảm liều dùng với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Đối với những bệnh nhân suy thận mức độ vừa (độ thanh thải creatinin 30-60 ml/phút), liều clarithromycin nên được giảm 50%. Đối với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin <30 ml/phút, liều clarithromycin nên được giảm 75%. Liều clarithromycin lớn hơn 1 g mỗi ngày không nên được sử dụng cùng với thuốc ức chế protease.

Thuốc chẹn kênh calci

Cần thận trọng khi dùng đồng thời clarithromycin và các thuốc chẹn calci bị chuyển hóa bởi CYP3A4 (ví dụ: verapamil, amlodipin, diltiazem) do nguy cơ hạ huyết áp. Nồng độ trong huyết tương của clarithromycin cũng như thuốc chẹn kênh calci có thể tăng lên do sự tương tác. Hạ huyết áp, chậm nhịp tim và toan lactic đã được quan sát thấy ở bệnh nhân dùng clarithromycin và verapamil đồng thời.

Itraconazol

Cả hai clarithromycin và itraconazol là cơ chất và ức chế CYP3A, dẫn đến một sự tương tác thuốc hai chiều. Clarithromycin có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của itraconazol, trong khi itraconazol có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của clarithromycin. Bệnh nhân dùng itraconazol và clarithromycin đồng thời cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu hoặc triệu chứng của tăng hoặc kéo dài tác dụng được lý.

Saquinavir

Cả clarithromycin và saquinavir là cơ chất và ức chế CYP3A. Đã có bằng chứng về tương tác thuốc hai chiều. Dùng đồng thời clarithromycin (500 mg hai lần mỗi ngày) và saquinavir (viên nang gelatin mềm, 1200 mg ba lần mỗi ngày) trên 12 tình nguyện viên khỏe mạnh đạt được AUC và C_{max} ở trạng thái ổn định của saquinavir cao hơn 177% và 187% khi dùng saquinavir một mình. Giá trị AUC và C_{max} của clarithromycin cao hơn khoảng 40% khi dùng clarithromycin một mình. Không cần điều chỉnh liều khi hai loại thuốc được sử dụng cùng nhau trong một thời gian nhất định ở liều/ công thức được nghiên cứu. Quan sát từ các nghiên cứu về tương tác thuốc của viên nang mềm gelatin mềm có thể không đại diện cho các ảnh hưởng khi sử dụng viên nang cứng gelatin saquinavir. Quan sát từ các nghiên cứu tương tác thuốc khi dùng saquinavir một mình có thể không phải là đại diện cho các ảnh hưởng khi điều trị với saquinavir/ritonavir. Khi saquinavir được điều trị phối hợp với ritonavir, cần xem xét đến những ảnh hưởng của ritonavir trên clarithromycin.

Clarithromycin đã được chứng minh là không tương tác với thuốc tránh thai đường uống.

10. Tác dụng không mong muốn (ADR) của thuốc

- Các phản ứng phụ hay xảy ra và phổ biến nhất liên quan đến điều trị clarithromycin cho cả người lớn và trẻ em là đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn mửa và vị giác bất thường.

không phản ứng phụ thường nhẹ và phù hợp với tính an toàn đã biết của thuốc kháng sinh macrolid.

- Không có khác biệt đáng kể về tỉ lệ của các phản ứng bất lợi tiêu hóa trong các thử nghiệm lâm sàng giữa nhóm bệnh nhân có hoặc không có nhiễm mycobacteria trước.

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$

Tâm thần: Mất ngủ

Hệ thống thần kinh: Loạn vị giác, nhức đầu.

Tiêu hóa: Nôn, khó tiêu, buồn nôn, đau bụng.

Gan: Chức năng gan bất thường.

Da và mô dưới da: phát ban, tăng tiết mồ hôi.

Ít gặp, $(1/1,000 \leq ADR < 1/100)$

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: candida, nhiễm trùng âm đạo.

Máu và hệ bạch huyết: giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, tăng bạch cầu ưa eosin.

Hệ miễn dịch: quá mẫn.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: chán ăn, giảm thèm ăn.

Tâm thần: lo lắng

Hệ thần kinh: chóng mặt, buồn ngủ, run

Tai và mê đạo: chóng mặt, nghe kém, ù tai.

Tim mạch: QT kéo dài, đánh trống ngực.

Tiêu hóa: viêm miệng, viêm lưỡi, đầy bụng, táo bón, khô miệng, ợ hơi, đầy hơi.

Gan: Ứ mật, viêm gan, tăng alanine aminotransferase, tăng aspartat aminotransferase, tăng gamma-glutamyltransferase.

Da và mô dưới da: ngứa, nổi mề đay.

Chung: mệt mỏi, suy nhược, đau ngực, ớn lạnh.

Xét nghiệm: phosphatase kiềm tăng, lactat dehydrogenase tăng

Không biết (các tác dụng phụ không ước tính được tỷ lệ thường gặp)

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Viêm đại tràng giả mạc, viêm quầng.

Máu và hệ bạch huyết: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Hệ miễn dịch: Phản ứng phản vệ, phù mạch.

Tâm thần: Rối loạn tâm thần, lú lẫn, mất nhân cách, trầm cảm, mất phương hướng, ảo giác, giấc mơ bất thường, hưng cảm.

Hệ thần kinh: Co giật, mất vị giác, loạn thị giác, mất khứu giác, dị cảm.

Tai và mê đạo: Điếc.

Tim mạch: Xoắn đỉnh, nhịp thất nhanh, rung thất.

Mạch máu: Xuất huyết.

Tiêu hóa: Viêm tụy cấp tính, lưỡi đôi màu, răng đôi màu.

Gan: Suy gan, vàng da.

Da và mô dưới da: Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì gây độc, ngứa phát ban có tăng bạch cầu ưa eosin và triệu chứng toàn thân (DRESS), mụn trứng cá.

Cơ xương khớp và mô liên kết: Bệnh cơ.

Thận và tiết niệu: Suy thận, viêm thận kẽ.

Xét nghiệm: Tăng INR, thời gian prothrombin kéo dài, màu sắc nước tiểu bất thường.

11. Quá liều và cách xử trí

Báo cáo cho thấy việc uống một lượng lớn clarithromycin có thể xuất hiện các triệu chứng về tiêu hóa. Một bệnh nhân có tiền sử rối loạn lưỡng cực dùng 8 g clarithromycin, và có biểu hiện thay đổi tinh thần, hoang tưởng, hạ kali máu và thiếu oxy máu

Điều trị ngộ độc:

Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Điều trị triệu chứng và hỗ trợ để loại trừ thuốc ra khỏi cơ thể. Như các macrolid khác, nồng độ huyết thanh của clarithromycin không bị ảnh hưởng đáng kể khi thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc. Các phản ứng dị ứng cấp tính nghiêm trọng rất hiếm xảy ra, ví dụ sốc phản vệ. Ngay khi có các triệu chứng quá mẫn đầu tiên, phải ngưng dùng clarithromycin và sử dụng các biện pháp hỗ trợ thích hợp.

12. Tính chất

Dược lực học

Nhóm dược lý điều trị: Kháng sinh nhóm macrolid

Mã ATC: J01FA09.

Cơ chế tác dụng:

Clarithromycin là kháng sinh thuộc nhóm macrolid. Cơ chế kháng khuẩn của nó là gắn kết chọn lọc vào tiểu đơn vị 50S ribosom của các vi khuẩn nhạy cảm nhằm ngăn chặn sự hoán vị của các amino acid hoạt hóa. Nó ức chế sự tổng hợp protein trong tế bào vi khuẩn nhạy cảm.

Chất chuyển hóa 14-hydroxy của clarithromycin cũng có hoạt tính kháng khuẩn. Chất chuyển hóa này có hoạt tính kém hơn clarithromycin đối với hầu hết các vi khuẩn, bao gồm *mycobacterium spp.* Ngoại trừ *Haemophilus influenzae* thì chất chuyển hóa có hoạt tính gấp 2 lần so với clarithromycin.

Clarithromycin thường có hoạt tính in vitro trên các vi khuẩn sau:

Vi khuẩn Gram dương: *Staphylococcus aureus* (chủng nhạy cảm methicillin); *Streptococcus pyogenes* (beta-hemolytic streptococci nhóm A); *Alpha-hemolytic streptococci* (nhóm viridans); *Streptococcus* (Diplococcus) *pneumoniae*; *Streptococcus agalactiae*; *Listeria monocytogenes*.

Vi khuẩn Gram âm: *Haemophilus influenzae*; *Haemophilus parainfluenzae*; *Moraxella* (Branhamella) *catarrhalis*; *Neisseria gonorrhoeae*; *Legionella pneumophila*; *Bordetella pertussis*; *Helicobacter pylori*; *Campylobacter jejuni*.

Mycoplasma: *Mycoplasma pneumoniae*; *Ureaplasma urealyticum*.

Vi khuẩn khác: *Chlamydia trachomatis*; *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium leprae*.

Vi khuẩn kỵ khí: *Bacteroides fragilis* nhạy cảm với macrolid; *Clostridium perfringens*; *Peptococcus species*; *Peptostreptococcus species*; *Propionibacterium acnes*.

Clarithromycin có hoạt tính diệt khuẩn đối với một số chủng vi khuẩn như *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella* (Branhamella) *catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *H. pylori* và *Campylobacter spp.*

Vi sinh vật

Theo Ủy ban Châu Âu về kiểm tra tính nhạy cảm của vi khuẩn của clarithromycin như bảng sau:

Chủng vi khuẩn	Nồng độ ức chế tối thiểu MIC (mg/L)	
	Nhạy cảm ($\leq$)	Đề kháng ($>$)
<i>Staphylococcus spp.</i>	1 mg/L	2 mg/L
<i>Streptococcus spp.</i> (Nhóm A, B, C, G)	0,25 mg/L	0,5 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25 mg/L	0,5 mg/L
<i>Haemophilus spp.</i>	1 mg/L	32 mg/L
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 mg/L	0,5 mg/L
<i>Helicobacteria pylori</i>	0,25 mg/L	0,5 mg/L

Dược động học

Hấp thu:

Clarithromycin được hấp thu tốt và nhanh chóng qua đường tiêu hóa sau khi uống. Chất chuyển hóa có hoạt tính 14-hydroxy clarithromycin được hình thành từ chuyển hóa qua gan lần đầu.

Clarithromycin có thể uống mà không cùng với bữa ăn vì thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng thuốc. Thực phẩm làm hơi chậm sự khởi phát hấp thu của clarithromycin và sự hình thành chất chuyển hóa 14-hydroxy.

Phân bố:

quang học và nồng độ trong một số mô cao hơn vài lần so với nồng độ thuốc lưu hành trong máu. Nồng độ cao được tìm thấy trong cả mô phổi và a-mi-dan.

Có khoảng 80% clarithromycin gắn kết với protein huyết tương ở liều điều trị. Clarithromycin cũng thâm nhập vào chất nhầy dạ dày. Nồng độ clarithromycin trong chất nhầy và mô dạ dày khi dùng clarithromycin đồng thời với omeprazol cao hơn khi dùng clarithromycin một mình.

Chuyển hóa và thải trừ

Dược động học của clarithromycin thì không tuyến tính; tuy nhiên, trạng thái ổn định đạt được trong vòng 2 ngày. Với liều 250 mg, hai lần trong ngày, khoảng 15 – 20% thuốc được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi. Với liều 500 mg hai lần trong ngày, lượng bài tiết qua nước tiểu lớn hơn (khoảng

36 %). Chất chuyển hóa 14-hydroxy clarithromycin được bài tiết chủ yếu qua đường tiểu và chiếm 10-15% của liều. Hầu hết phần còn lại của liều được thải trừ trong phân, chủ yếu qua mật. 5 – 10 % thuốc mẹ ở dạng không biến đổi được tìm thấy trong phân.

Khi clarithromycin 500 mg được dùng 3 lần trên ngày, nồng độ clarithromycin trong huyết tương thì tăng đáng kể so với liều 500 mg dùng 2 lần trên ngày.

13. Quy cách đóng gói: Vi bầm nhôm – nhôm, 7 viên/ vi. Hộp 1 vi.

14. Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

15. Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng trực tiếp và nơi ẩm ướt.

16. Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS

Cơ sở sản xuất và Cơ sở phân phối:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM AMPHARCO U.S.A

Khu Công Nghiệp Nhơn Trạch 3, Thị trấn Hiệp Phước, Huyện Nhơn Trạch, Tỉnh Đồng Nai

Điện thoại: 02513-566202

AMPHARCO U.S.A

