

CARTON LABEL



01/80



BOTTLE LABEL



QA APPROVED

Affiliate	:	
Name	:	
Sign	:	
Date	:	

Vo Thi Heng, Pharm
Regulatory Affairs Manager

Lu

The Sub-label in Vietnamese

100% image

Rx - Thuốc bán theo đơn. SĐK: VN-xxxx-xx
KLACID (Clarithromycin 125 mg / 5 ml)
Thuốc cốm pha huyền dịch uống. Hộp 1 lọ 60 ml

Chỉ định, cách dùng, liều dùng, chống chỉ định, thận trọng và các lưu ý khác: xem tờ hướng dẫn sử dụng. Số lô SX, NSX, HD xem " Lot, Mfg, Exp" trên bao bì. Bảo quản: giữ thuốc ở nhiệt độ phòng không quá 30°C. Huyền dịch đã pha có thể sử dụng được trong 14 ngày khi bảo quản ở nhiệt độ phòng. Không để thuốc đã pha trong tủ lạnh. Lắc kỹ chai thuốc trước khi sử dụng.

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Để xa tầm tay trẻ em.*

Sản xuất bởi: PT. Abbott Indonesia
Jl. Raya Jakarta Bogor Km. 37, Cimanggis,
Depok 16415, Indonesia
Cho: Abbott Laboratories, USA
DNNK: Công ty Cổ phần Dược liệu TW 2, 24
Nguyễn Thị Nghĩa, Q.1, TP. HCM

(w: 2.32", h: 2x1.54")

Entegroment

Rx - Thuốc bán theo đơn. SĐK: VN-xxxx-xx
KLACID (Clarithromycin 125 mg / 5 ml)

Thuốc cốm pha huyền dịch uống. Hộp 1 lọ 60 ml

Chỉ định, cách dùng, liều dùng, chống chỉ định, thận trọng và các lưu ý khác: xem tờ hướng dẫn sử dụng. Số lô SX, NSX, HD xem " Lot, Mfg, Exp" trên bao bì. Bảo quản: giữ thuốc ở nhiệt độ phòng không quá 30°C. Huyền dịch đã pha có thể sử dụng được trong 14 ngày khi bảo quản ở nhiệt độ phòng. Không để thuốc đã pha trong tủ lạnh. Lắc kỹ chai thuốc trước khi sử dụng.

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Để xa tầm tay trẻ em.*

Sản xuất bởi: PT. Abbott Indonesia
Jl. Raya Jakarta Bogor Km. 37, Cimanggis,
Depok 16415, Indonesia
Cho: Abbott Laboratories, USA
DNNK: Công ty Cổ phần Dược liệu TW 2, 24
Nguyễn Thị Nghĩa, Q.1, TP. HCM


Vo Thi Hang, Pharm
Regulatory Affairs Manager

KLACID 125 mg / 5 ml
Box of bottle of 30 ml

CARTON LABEL



BOTTLE LABEL



QA APPROVED

Affiliate	:	
Name	:	
Sign	:	
Date	:	

Vo Thi Hang, Pharm
Regulatory Affairs Manager

The Sub-label in Vietnamese

100% image

Rx - Thuốc bán theo đơn, SDK: VN-xxxx-xx
KLACID (Clarithromycin 125 mg / 5 ml)
Thuốc cốm pha huyền dịch uống. Hộp 1 lọ 30 ml. Chỉ định, cách dùng, liều dùng, chống chỉ định, thận trọng và các lưu ý khác: xem tờ hướng dẫn sử dụng. Số lô SX, NSX, HD xem "Lot, Mfg, Exp" trên bao bì. Bảo quản: giữ thuốc ở nhiệt độ phòng không quá 30°C. Huyền dịch đã pha có thể sử dụng được trong 14 ngày khi bảo quản ở nhiệt độ phòng. Không để thuốc đã pha trong tủ lạnh. Lắc kỹ chai thuốc trước khi sử dụng.

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Để xa tầm tay trẻ em.* Sản xuất bởi: PT. Abbott
Indonesia
Jl. Raya Jakarta Bogor Km. 37, Cimanggis,
Depok 16415, Indonesia
Cho: Abbott Laboratories, USA
DNNK. Công ty Cổ phần Dược liệu TW 2, 24
Nguyễn Thị Nghĩa, Q.1, TP. HCM

(w: 2.28", h: 2x3.52")

Enlargement

Rx - Thuốc bán theo đơn, SDK: VN-xxxx-xx
KLACID (Clarithromycin 125 mg / 5 ml)
Thuốc cốm pha huyền dịch uống. Hộp 1 lọ 30 ml. Chỉ định, cách dùng, liều dùng, chống chỉ định, thận trọng và các lưu ý khác: xem tờ hướng dẫn sử dụng. Số lô SX, NSX, HD xem "Lot, Mfg, Exp" trên bao bì. Bảo quản: giữ thuốc ở nhiệt độ phòng không quá 30°C. Huyền dịch đã pha có thể sử dụng được trong 14 ngày khi bảo quản ở nhiệt độ phòng. Không để thuốc đã pha trong tủ lạnh. Lắc kỹ chai thuốc trước khi sử dụng.

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Để xa tầm tay trẻ em.* Sản xuất bởi: PT. Abbott
Indonesia
Jl. Raya Jakarta Bogor Km. 37, Cimanggis,
Depok 16415, Indonesia
Cho: Abbott Laboratories, USA
DNNK. Công ty Cổ phần Dược liệu TW 2, 24
Nguyễn Thị Nghĩa, Q.1, TP. HCM


Vo Thi Hang, Pharm
Regulatory Affairs Manager

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ
Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ

KLACID

CÔNG PHA HỖN DỊCH DÀNH CHO TRẺ EM
CLARITHROMYCIN (25mg / 5ml)

MÔ TẢ

CÔNG PHA HỖN DỊCH DÀNH CHO TRẺ EM CLARITHROMYCIN là một dạng bào chế đường uống của clarithromycin dùng chủ yếu cho trẻ em, được cung ứng dưới dạng chế phẩm hạt công dụng trong chai với dung tích có thể lắc chai được. Clarithromycin là một kháng sinh bán tổng hợp thuộc họ macrolid. Bột kháng sinh này có màu trắng, hoàn toàn không tan trong nước.

THÀNH PHẦN

Hoạt chất: Clarithromycin 125mg/ 5ml.

Tà dược: đường sucrose, gôm xanthan, silicon dioxide, kali sorbat, acid citric, maltodextrin, titan dioxide, chất thơm hoa quả.

Trước khi dùng cần thêm nước vào để tạo thành hỗn dịch. Sau khi đã pha, cứ mỗi 5ml hỗn dịch thuốc công này có chứa 125mg clarithromycin.

CHỈ ĐỊNH

Hỗn dịch clarithromycin cho trẻ em được chỉ định điều trị các nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy trong các điều kiện sau đây:

1. Các nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (như viêm họng do liên cầu khuẩn)
2. Các nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới (như viêm phế quản, viêm phổi)
3. Viêm tai giữa cấp.
4. Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da (như chốc lở, viêm nang lông, viêm mô tế bào, áp xe)
5. Các nhiễm khuẩn Mycobacterium khu trú hoặc lan toả do *M. avium* hoặc *M. intracellulare*; các nhiễm khuẩn khu trú do *M. chelonae*, *M. fortuitum*, hoặc *M. kansasii*.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Bệnh nhi 6 tháng tới 12 tuổi

Các nghiên cứu lâm sàng sử dụng hỗn dịch clarithromycin cho trẻ em 6 tháng tới 12 tuổi. Do vậy, trẻ em dưới 12 tuổi nên sử dụng hỗn dịch clarithromycin (công pha hỗn dịch).

Liều dùng hàng ngày của hỗn dịch clarithromycin dùng cho trẻ em (125mg/5ml) là 7,5mg/kg, mỗi ngày uống 2 lần, tối đa 500 mg x 2 lần đối với các nhiễm khuẩn không do Mycobacterium. Thời gian điều trị thường là 5-10 ngày tùy theo tác nhân gây bệnh và mức độ bệnh.

Hỗn dịch đã pha có thể dùng kèm hoặc không kèm với bữa ăn, và có thể uống cùng với sữa.

Bảng sau đây là hướng dẫn gợi ý cách xác định liều dùng:

Hướng dẫn liều dùng cho bệnh nhi (Dựa trên trọng lượng cơ thể)		
Trọng lượng cơ thể		Liều dùng (ml) ngày 2 lần (125 mg/5 ml)
Kg	Pao (Đơn vị đo trọng lượng)	
8-11	18-25	2,5
12-19	26-43	5,0
20-29	44-64	7,5
30-40	65-88	10,0
* Trẻ em <8kg hoặc <18 pao cần tính liều theo kg hay pao (khoảng 7,5mg/kg, ngày 2 lần hoặc 3,4mg/pao ngày 2 lần).		

Liều dùng cho bệnh nhân có tổn thương thận

Ở trẻ em có độ thanh thải creatinin dưới 30ml/phút, liều dùng clarithromycin phải giảm đi một nửa, nghĩa là 250mg ngày 1 lần hoặc 250mg ngày 2 lần ở các nhiễm khuẩn nặng hơn. Không nên dùng quá 14 ngày ở các bệnh nhân này.

Liều dùng cho các bệnh nhân bị nhiễm Mycobacterium

Ở trẻ em bị nhiễm Mycobacterium khu trú hoặc lan toả (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*), liều khuyến dùng là 15-30mg/kg/ngày, chia làm 2 lần. Điều trị bằng clarithromycin cần tiếp tục nếu lợi ích lâm sàng được chứng minh. Có thể phối hợp với các thuốc chống Mycobacterium khác nếu đem lại lợi ích hơn.



Hướng dẫn liều dùng cho bệnh nhi AIDS (Dựa trên trọng lượng cơ thể)			
Trọng lượng*		Liều (ml) (Clarithromycin 125mg/5ml)	
Kg	Pao	15mg/kg	30mg/kg
8-11	18-25	5,0	10,0
12-19	26-43	10,0	20,0
20-29	44-64	15,0	30,0
30-40	65-88	20,0	40,0
* Trẻ em <8kg (18 pao) cần tính liều theo kg (15 đến 30 mg/ kg/ ngày)			

Cách chuẩn bị hỗn dịch để dùng: cần thêm một lượng nước thích hợp vào các hạt thuốc cốm trong lọ và lắc để đạt được 125mg/5ml, hỗn dịch đã pha xong có thể sử dụng được trong 14 ngày khi bảo quản ở nhiệt độ bình thường trong phòng (15°-30°C). Phải lắc kỹ lọ thuốc trước khi sử dụng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Hỗn dịch clarithromycin cho trẻ em chống chỉ định cho bệnh nhi đã biết có mẫn cảm với các kháng sinh họ macrolid hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Chống chỉ định sử dụng đồng thời clarithromycin với các thuốc sau đây: astemizole, cisapride, pimozide, terfenadine vì có thể gây kéo dài khoảng QT và loạn nhịp tim bao gồm nhịp nhanh thất, rung tâm thất và xoắn đỉnh (xem TƯƠNG TÁC THUỐC).

Chống chỉ định sử dụng clarithromycin cùng ergotamine hoặc dihydroergotamine do có thể gây ngộ độc nam cục gâ. Cũng không được dùng đồng thời clarithromycin và lovastatin hoặc simvastatin (xem TƯƠNG TÁC THUỐC). Không được sử dụng clarithromycin cho bệnh nhân có tiền sử khoảng QT kéo dài trên ECG hoặc loạn nhịp thất, bao gồm cả xoắn đỉnh (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, TƯƠNG TÁC THUỐC).

Clarithromycin không được dùng cùng với các thuốc ức chế enzyme HMG-CoA reductase (các thuốc statin) mà chuyển hóa phần lớn bởi CYP3A4 (lovastatin hoặc simvastatin), do tăng nguy cơ các bệnh về cơ, kể cả ly giải cơ vân (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Chống chỉ định sử dụng clarithromycin với colchicin ở bệnh nhân suy gan, suy thận đang sử dụng các thuốc ức chế P-glycoprotein hoặc các thuốc ức chế CYP3A4.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Nếu hỗn dịch clarithromycin cho trẻ em được dùng cho bệnh nhi sau tuổi dậy thì, thầy thuốc cần cần nhắc lại lợi hại khi đã nghỉ ngơi hoặc xác định trẻ có thai.

Dùng clarithromycin lâu dài, như với các kháng sinh khác, có thể gây quá phát các vi khuẩn không nhạy cảm và nấm. Nếu xảy ra bội nhiễm, nên có biện pháp trị liệu thích hợp.

Cần trọng khi sử dụng cho bệnh nhân suy thận nặng.

Đã có báo cáo về rối loạn chức năng gan, bao gồm tăng men gan, viêm tế bào gan và / hoặc viêm gan ứ mật, có hoặc không có vàng da khi sử dụng clarithromycin. Rối loạn chức năng gan có thể nghiêm trọng và thường hồi phục được. Trong một số trường hợp, đã có báo cáo tử vong do suy gan, thường liên quan tới các bệnh lý nặng có sẵn và/hoặc các thuốc sử dụng đồng thời. Ngừng sử dụng clarithromycin nếu xuất hiện dấu hiệu và triệu chứng viêm gan, như chán ăn, vàng da, nước tiểu sẫm màu, ngứa, hoặc đau bụng.

Sử dụng bất kỳ liệu pháp kháng sinh nào, chẳng hạn như clarithromycin, để điều trị nhiễm *H. pylori* có thể tạo ra các vi khuẩn kháng thuốc.

Viêm ruột kết giả mạc đã được báo cáo với gần như tất cả các thuốc kháng sinh, bao gồm các macrolide và có thể từ mức độ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Tiêu chảy có liên quan đến *Clostridium difficile* (CDAD) đã được báo cáo khi sử dụng với hầu hết các loại kháng sinh bao gồm cả clarithromycin, và mức độ có thể từ tiêu chảy nhẹ đến tử vong. Điều trị kháng sinh làm thay đổi vi khuẩn chỉ bình thường của ruột, điều này có thể dẫn đến phát triển quá mức của *C. difficile*. CDAD phải được quan tâm ở tất cả bệnh nhân bị tiêu chảy sau khi dùng kháng sinh. Việc ghi chép bệnh án cẩn thận là cần thiết vì đã có báo cáo về việc xuất hiện CDAD 2 tháng sau khi dùng kháng sinh.

Các triệu chứng của bệnh nhẹ cơ trầm trọng hơn ở những bệnh nhân điều trị bằng clarithromycin.

Clarithromycin thải trừ chủ yếu qua gan. Do đó, cần thận trọng khi dùng cho bệnh nhân bị tổn thương chức năng gan. Cũng phải thận trọng khi dùng clarithromycin cho bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến nặng.



Colchicine

Đã có các báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về ngộ độc colchicine khi dùng đồng thời với clarithromycin, đặc biệt ở người cao tuổi, một số xảy ra ở những bệnh nhân suy thận. Đã có tử vong ở một số trường hợp này, (xem TƯƠNG TÁC THUỐC).

Cần trọng khi sử dụng clarithromycin cùng với các thuốc triazolobenzodiazepine, như triazolam, và midazolam, (xem TƯƠNG TÁC THUỐC).

Do nguy cơ kéo dài khoảng QT, clarithromycin nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có tình trạng bệnh lý có liên quan tới xu hướng tăng kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh.

Viêm phổi

Do tình trạng kháng các thuốc macrolid của *Streptococcus pneumoniae* đang gia tăng, việc thực hiện kháng sinh đồ là quan trọng khi kê toa clarithromycin cho bệnh nhân viêm phổi mắc phải cộng đồng. Clarithromycin nên được sử dụng kết hợp với các thuốc kháng sinh thích hợp khác trong điều trị viêm phổi mắc phải bệnh viện.

Nhiễm trùng da và mô mềm mức độ từ nhẹ đến trung bình

Phần lớn các nhiễm trùng da thường do *Staphylococcus aureus* và *Streptococcus pyogenes*, cả hai vi khuẩn này đều có thể kháng các thuốc macrolide. Do vậy, việc làm kháng sinh đồ rất quan trọng. Trong trường hợp không sử dụng được các kháng sinh nhóm beta-lactam (ví dụ do dị ứng), các kháng sinh khác, như clindamycin, có thể là lựa chọn đầu tiên. Hiện nay, các thuốc macrolide chỉ được cân nhắc chỉ định điều trị các nhiễm khuẩn da và mô mềm, như nhiễm khuẩn gây ra bởi nấm *Corynebacterium minutissimum* (viêm da mụn tái phát), trứng cá, nhiễm trùng da gây sốt cao cấp tính và các trường hợp không thể dùng được penicillin.

Trong trường hợp xuất hiện các phản ứng quá mẫn cấp tính, nặng, chẳng hạn như hội chứng Stevens-Johnson, sốc phản vệ, hoại tử biểu bì nhiễm độc, DRESS và ban xuất huyết Henoch-Schönlein, ngay lập tức ngừng sử dụng clarithromycin và khởi đầu điều trị thích hợp.

Thận trọng khi sử dụng clarithromycin cùng với các thuốc gây kích ứng hệ enzyme CYP3A4 (xem TƯƠNG TÁC THUỐC).

Phải lưu ý khả năng kháng chéo giữa clarithromycin và các macrolid khác cũng như với lincomycin và clindamycin.

Các thuốc hạ đường huyết dạng uống/Insulin

Sử dụng đồng thời clarithromycin và các thuốc hạ đường huyết dạng uống và/hoặc insulin có thể làm giảm đáng kể đường huyết. Clarithromycin ức chế enzyme CYP3A, có thể gây hạ đường huyết khi dùng phối hợp với các thuốc giảm đường huyết như nateglinide, pioglitazone, repaglinide và rosiglitazone. Cần kiểm soát chặt chẽ đường huyết.

Các thuốc chống đông đường uống

Sử dụng đồng thời clarithromycin và warfarin có nguy cơ gây chảy máu nghiêm trọng, tăng chỉ số INR (international normalized ratio) và thời gian prothrombin. Phải kiểm tra thường xuyên chỉ số INR và thời gian prothrombin khi bệnh nhân uống đồng thời clarithromycin và các thuốc chống đông.

Thuốc ức chế enzym HMG-CoA Reductase (các thuốc statin)

Không được dùng đồng thời clarithromycin với lovastatin hoặc simvastatin vì các thuốc statin chuyển hóa phần lớn bởi CYP3A4, tăng nồng độ thuốc trong huyết tương khi sử dụng cùng với clarithromycin, dẫn tới tăng nguy cơ bệnh lý về cơ, kể cả ly giải cơ vân. Đã có các báo cáo về cơ niệu kịch phát ở bệnh nhân sử dụng clarithromycin cùng với các thuốc statin này. Nếu cần thiết phải điều trị bằng clarithromycin, phải ngừng sử dụng lovastatin hoặc simvastatin trong thời gian điều trị này.

Cần trọng khi kê toa clarithromycin với các thuốc statin. Trong các trường hợp bắt buộc phải sử dụng clarithromycin và các thuốc statin, khuyến cáo kê liều thấp nhất của thuốc statin, cần nhắc sử dụng thuốc statin không phụ thuộc vào chuyển hóa CYP3A4 (vd. Fluvastatin).

TƯƠNG TÁC THUỐC

Việc sử dụng những thuốc sau bị chống chỉ định nghiêm ngặt do khả năng có những tác động nghiêm trọng của sự tương tác thuốc.

Tăng nồng độ cisapride đã được ghi nhận khi dùng clarithromycin cùng với cisapride. Điều này dẫn đến kéo dài khoảng QT và loạn nhịp tim bao gồm: nhịp nhanh thất, rung thất và xoắn đỉnh. Những ảnh hưởng tương tự cũng do thấy ở những bệnh nhân dùng clarithromycin cùng với pimozide (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Đã có báo cáo các macrolide ảnh hưởng đến chuyển hóa của terfenadine làm tăng nồng độ của terfenadine mà đôi khi liên quan đến chứng loạn nhịp tim như kéo dài khoảng QT, nhịp nhanh thất, rung thất và xoắn đỉnh (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH). Trong một nghiên cứu trên 14 người tình nguyện khỏe mạnh, dùng clarithromycin cùng lúc với terfenadine làm tăng nồng độ huyết thanh chất chuyển hóa dạng acid của terfenadine lên 2-3 lần và kéo dài khoảng QT nhưng không dẫn đến các ảnh hưởng nào có thể phát hiện được trên lâm sàng. Những ảnh hưởng tương tự khác cũng được quan sát thấy khi dùng kết hợp astemizol và các macrolide khác.

Ergotamine/dihydroergotamine

Những báo cáo hậu thị trường cho thấy rằng dùng đồng thời clarithromycin với ergotamine hoặc dihydroergotamine có liên quan với độc tính cấp của nấm cựa gà đặc trưng bởi hiện tượng co thắt mạch, bệnh thiếu máu cục bộ chi và



những mô khác bao gồm cả hệ thống thần kinh trung ương. Chống chỉ định kết hợp clarithromycin với những thuốc này (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Những tác động của các thuốc khác lên clarithromycin

Các thuốc gây kích ứng hệ thống enzym CYP3A4 (ví dụ: rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, St John's Wort) có thể làm tăng chuyển hóa của clarithromycin. Điều này có thể làm cho nồng độ clarithromycin thấp dưới ngưỡng điều trị, làm giảm hiệu lực điều trị của thuốc. Hơn nữa, có thể cần theo dõi nồng độ huyết tương của các thuốc gây kích ứng hệ CYP3A4, nồng độ này có thể bị tăng do clarithromycin ức chế hệ CYP3A4 (xem thông tin sản phẩm liên quan khi dùng các thuốc ức chế hệ CYP3A4).

Sử dụng cùng lúc clarithromycin và rifabutin làm tăng nồng độ rifabutin và giảm nồng độ clarithromycin trong huyết thanh, cùng với tăng nguy cơ viêm màng mạch nhỏ.

Những thuốc sau được biết hoặc nghi ngờ ảnh hưởng đến nồng độ tuần hoàn của clarithromycin đôi khi có thể cần phải điều chỉnh liều hoặc lựa chọn phương pháp điều trị thay thế thích hợp.

Efavirenz, nevirapine, rifampicin, rifabutin và rifapentine

Những thuốc gây cảm ứng hệ thống chuyển hóa cytochrome P450 như efavirenz, nevirapine, rifampicin, rifabutin và rifapentine có thể làm tăng sự chuyển hóa của clarithromycin do đó làm giảm nồng độ của clarithromycin trong huyết tương, trong khi đó nồng độ của 14-OH-clarithromycin tăng lên, chất chuyển hóa này cũng có hoạt tính kháng khuẩn. Do hoạt tính kháng khuẩn của clarithromycin và 14-OH-clarithromycin khác nhau đối với các loại vi khuẩn khác nhau, hiệu quả điều trị có thể bị ảnh hưởng nếu sử dụng cùng lúc clarithromycin với những chất gây cảm ứng enzym.

Etravirine

Nồng độ của clarithromycin bị giảm bởi etravirine, tuy nhiên, nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tính, 14-OH-clarithromycin lại tăng. Do chất chuyển hóa có hoạt tính 14-OH-clarithromycin giảm hoạt tính đối với phức hợp Mycobacterium avium complex (MAC) nên hoạt tính chung đối với tác nhân gây bệnh có thể bị thay đổi. Do vậy, phải cân nhắc thay thế clarithromycin bằng các thuốc khác khi điều trị MAC ở bệnh nhân có dùng etravirine.

Fluconazole

Sử dụng cùng lúc fluconazole 200 mg mỗi ngày và clarithromycin 500 mg 2 lần/ngày cho 21 người tình nguyện khỏe mạnh làm tăng nồng độ tối thiểu (C_{min}) ở trạng thái ổn định của clarithromycin lên 33% và diện tích dưới đường cong (AUC) lên 18%. Nồng độ ở trạng thái ổn định của chất chuyển hóa có hoạt tính 14-OH-clarithromycin không bị ảnh hưởng nhiều khi dùng đồng thời với fluconazole. Không cần điều chỉnh liều của clarithromycin.

Ritonavir

Một nghiên cứu được động học chứng minh rằng khi dùng cùng lúc ritonavir 200mg mỗi 8 giờ và clarithromycin 500mg mỗi 12 giờ, chuyển hóa của clarithromycin giảm một cách rõ rệt. Khi dùng clarithromycin chung với ritonavir, C_{min} tăng 31%, C_{max} tăng 182% và AUC tăng 77%. Ức chế hoàn toàn sự tạo thành 14-OH-clarithromycin. Do phổ điều trị của clarithromycin rộng nên không cần thiết phải giảm liều ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Tuy nhiên, đối với những bệnh nhân bị suy thận, cần cân nhắc điều chỉnh liều như sau: nếu hệ số thanh thải creatinine trong khoảng từ 30 đến 60 ml/phút, liều clarithromycin nên giảm 50%, nếu bệnh nhân có hệ số thanh thải creatinine nhỏ hơn 30 ml/phút, liều cần phải giảm 75%. Không sử dụng quá 1000mg clarithromycin một ngày khi dùng chung với ritonavir.

Nên xem xét điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận khi có dùng ritonavir phối hợp với các thuốc ức chế enzym protease bao gồm atazanavir và saquinavir (xem TƯƠNG TÁC THUỐC).

Anh hưởng của Clarithromycin lên những thuốc khác

Các thuốc chống loạn nhịp

Những báo cáo hậu thị trường cho thấy xoắn đỉnh xuất hiện khi sử dụng đồng thời clarithromycin với quinidine hoặc disopyramide. Nên kiểm tra điện tim đồ khoảng QTc trong quá trình sử dụng clarithromycin cùng lúc với những thuốc này. Trong quá trình điều trị bằng clarithromycin nên kiểm tra nồng độ trong huyết thanh của những thuốc này.

Tương tác qua CYP3A4

Sử dụng đồng thời clarithromycin, được biết là chất ức chế CYP3A4, và một thuốc chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ do vậy có thể làm tăng hoặc kéo dài các tác dụng điều trị lẫn tác dụng bất lợi của thuốc dùng cùng. Nên lưu ý khi sử dụng clarithromycin trên những bệnh nhân đang điều trị bằng những thuốc khác được biết là chất nền của enzym CYP3A4, đặc biệt nếu chất nền CYP3A4 có khoảng an toàn hẹp (ví dụ, carbamazepin) và/hoặc chất nền này được chuyển hóa chủ yếu bởi enzym này. Nên lưu ý điều chỉnh liều, và theo dõi chặt chẽ nồng độ huyết thanh của những thuốc được chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4 ở những bệnh nhân đang đồng thời sử dụng clarithromycin.

Những thuốc hoặc nhóm thuốc sau được biết hoặc nghi ngờ được chuyển hóa qua cùng isozyme CYP3A4: alprazolam, astemizole, carbamazepin, cilostazol, cisapride, cyclosporine, disopyramide, các alkaloid nấm cựa gà, lovastatin, methylprednisolone, midazolam, omeprazole, thuốc chống đông máu dạng uống (ví dụ, warfarin), pimozide, quinidine, rifabutin, sildenafil, simvastatin, tacrolimus, terfenadine, triazolam và vinblastine. Những thuốc



tương tác theo các cơ chế tương tự thông qua các isozyme khác trong hệ thống cytochrome P450 bao gồm phenytoin, theophylline và valproate.

Omeprazole

Sử dụng clarithromycin (500 mg mỗi 8 giờ) cùng với omeprazole (40 mg/ngày) trên người lớn khỏe mạnh. Nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định của omeprazole tăng lên (C_{max} tăng 30%, AUC_{0-24} tăng 89% và thời gian bán thải tăng 34%) khi dùng cùng lúc với clarithromycin. Độ pH dịch vị trung bình 24 giờ là 5,2 khi sử dụng một mình omeprazole và là 3,7 khi dùng chung omeprazole với clarithromycin.

Sildenafil, tadalafil và vardenafil

Mỗi chất ức chế enzyme phosphodiesterase được chuyển hóa, ít nhất là một phần, bởi CYP3A4, và CYP3A4 có thể bị ức chế khi dùng đồng thời clarithromycin.

Sử dụng cùng lúc những thuốc này với clarithromycin sẽ có thể làm tăng sự phơi nhiễm của các chất ức chế enzyme phosphodiesterase. Nên giảm liều của những thuốc này khi dùng đồng thời với clarithromycin.

Theophylline, carbamazepine

Kết quả các nghiên cứu lâm sàng chứng minh rằng nồng độ của carbamazepin và theophyllin trong huyết tương tăng khiếm tốn nhưng có ý nghĩa thống kê ($p \leq 0,05$) khi dùng cùng lúc với clarithromycin.

Tolterodine

Con đường chuyển hóa chủ yếu của tolterodine là qua 2D6 isoform của cytochrom P450 (CYP2D6). Tuy nhiên, ở những người không có CYP2D6, đường chuyển hóa nhận biết được là qua CYP3A4. Ở những người này, sự ức chế CYP3A4 sẽ làm tăng đáng kể nồng độ của tolterodine trong huyết thanh. Sự giảm liều tolterodine có thể cần thiết khi có mặt các chất ức chế CYP3A4 như là clarithromycin.

Triazolobenzodiazepin (ví dụ: alprazolam, midazolam, triazolam)

Khi dùng cùng lúc midazolam với clarithromycin (500mg, 2 lần/ngày), AUC của midazolam tăng 2,7 lần khi dùng đường tiêm và tăng 7 lần khi dùng đường uống. Vì vậy nên tránh dùng clarithromycin với midazolam đường uống cùng lúc. Nếu dùng midazolam đường tiêm cùng lúc với clarithromycin, nên theo dõi bệnh nhân chặt chẽ để có thể điều chỉnh liều. Lưu ý tương tự đối với các benzodiazepine khác chuyển hóa qua CYP3A4, bao gồm triazolam và alprazolam. Đối với các benzodiazepine mà sự đào thải không phụ thuộc vào CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam), sự tương tác quan trọng có ý nghĩa lâm sàng hầu như không xảy ra khi dùng cùng clarithromycin.

Đã có các báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về các tương tác thuốc và những ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương (ví dụ buồn ngủ và lú lẫn) khi dùng cùng lúc clarithromycin với triazolam. Nên theo dõi tác dụng lên hệ thần kinh trung ương ở bệnh nhân dùng thuốc.

Những tương tác thuốc khác

Colchicine

Colchicine là chất nền cho cả CYP3A4 và protein vận chuyển P-glycoprotein (Pgp). Clarithromycin và các macrolid khác ức chế CYP3A4 và Pgp. Khi dùng clarithromycin cùng lúc với colchicine, sự ức chế CYP3A4 và/hoặc Pgp do clarithromycin có thể dẫn đến tăng phơi nhiễm với colchicine. Cần kiểm tra bệnh nhân về những triệu chứng lâm sàng do ngộ độc colchicine (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG)

Digoxin

Digoxin là chất nền cho chất vận chuyển P-glycoprotein (Pgp). Clarithromycin ức chế Pgp. Khi dùng chung clarithromycin và digoxin, sự ức chế Pgp bởi clarithromycin có thể làm tăng sự phơi nhiễm digoxin. Đã có báo cáo về sự tăng nồng độ digoxin trong huyết thanh ở bệnh nhân dùng cùng lúc digoxin và clarithromycin. Một số bệnh nhân có những dấu hiệu lâm sàng của nhiễm độc digoxin, bao gồm các rối loạn nhịp tim có khả năng gây tử vong. Nên theo dõi chặt chẽ nồng độ digoxin huyết thanh ở những bệnh nhân dùng clarithromycin và digoxin cùng lúc.

Zidovudine

Uống cùng lúc clarithromycin dạng phóng thích nhanh và zidovudine ở các bệnh nhân người lớn nhiễm HIV có thể dẫn đến giảm nồng độ zidovudine ở trạng thái ổn định. Vì clarithromycin ảnh hưởng đến hấp thu của zidovudine khi uống cùng lúc, nên có thể tránh được tương tác này bằng cách dùng clarithromycin và zidovudine ở các thời điểm cách xa nhau. Tương tác này không xảy ra ở bệnh nhân nhiễm HIV dùng hỗn dịch clarithromycin với zidovudine hoặc didoxyinosine. Các nghiên cứu tương tác thuốc tương tự với viên nén clarithromycin dạng phóng thích có điều chỉnh với zidovudine chưa được thực hiện.

Phenytoin và Valproate

Đã có báo cáo tự phát hoặc được công bố về tương tác của các thuốc ức chế CYP3A4, bao gồm cả clarithromycin với các thuốc cho rằng không bị chuyển hóa bởi CYP3A4 (ví dụ phenytoin và valproate). Cần xác định nồng độ huyết thanh của các thuốc này khi sử dụng cùng với clarithromycin. Đã có báo cáo về tăng nồng độ huyết tương của các thuốc trên.

Tương tác thuốc hai chiều

Atazanavir

Cả clarithromycin và atazanavir đều là chất nền và là chất ức chế của CYP3A4, và có bằng chứng về sự tương tác thuốc 2 chiều. Dùng cùng lúc clarithromycin (500mg 2 lần/ngày) với atazanavir (400mg ngày một lần) làm tăng sự phơi nhiễm với clarithromycin lên 2 lần và giảm 70% sự phơi nhiễm với 14-OH-clarithromycin, tăng 28% AUC của



atazanavir. Do clarithromycin có khoảng điều trị rộng nên sự giảm liều clarithromycin là không cần thiết ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Ở những bệnh nhân suy thận mức độ trung bình (độ thanh thải creatinin 30 đến 60 ml/phút), liều của clarithromycin nên giảm 50%. Đối với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 30ml/phút, liều clarithromycin nên giảm 75% và nên dùng dạng thuốc hợp lý. Không nên dùng kết hợp clarithromycin liều 1000 mg/ngày với những thuốc ức chế protease.

Itraconazole

Cả clarithromycin và itraconazole đều là chất nền và chất ức chế CYP3A4, dẫn đến một tương tác thuốc 2 chiều. Clarithromycin có thể làm tăng nồng độ huyết tương của itraconazole, trong khi đó itraconazole có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của clarithromycin. Những bệnh nhân đang sử dụng cùng lúc clarithromycin và itraconazole nên được theo dõi chặt chẽ những dấu hiệu hoặc triệu chứng do tác dụng dược lý tăng hoặc kéo dài này.

Saquinavir

Cả clarithromycin và saquinavir đều là chất nền và là chất ức chế của CYP3A4, và đã có bằng chứng về sự tương tác 2 chiều. Dùng kết hợp clarithromycin (500 mg 2 lần/ngày) và saquinavir (viên nang gelatin mềm, 1200 mg 3 lần/ngày) cho 12 người tình nguyện khỏe mạnh làm tăng AUC ở trạng thái ổn định lên 177% và C_{max} lên 187% so với dùng riêng saquinavir. Giá trị AUC và C_{max} của clarithromycin vào khoảng 40% cao hơn so với dùng riêng clarithromycin. Không cần điều chỉnh liều khi dùng đồng thời 2 thuốc này trong một thời gian nhất định ở liều/ dạng thuốc nghiên cứu. Những quan sát từ những nghiên cứu về tương tác thuốc sử dụng dạng viên nang gelatin mềm có thể không giống như khi dùng viên nang gelatin cứng của saquinavir. Những quan sát từ những nghiên cứu tương tác thuốc được thực hiện chỉ với saquinavir có thể không giống những tác dụng thấy được khi điều trị với saquinavir/ritonavir. Khi dùng chung saquinavir và ritonavir, nên lưu ý tác dụng tiềm ẩn của ritonavir lên clarithromycin. (xem CẢNH BÁO và THẬN TRỌNG, TƯƠNG TÁC THUỐC).

Verapamil

Hạ huyết áp, nhịp tim chậm và nhiễm acid lactic đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng clarithromycin kết hợp với verapamil.

THAI NGHÉN VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Tính an toàn của clarithromycin trong thời kỳ mang thai chưa được thiết lập. Vì vậy không nên sử dụng clarithromycin trong thời kỳ mang thai hoặc cho con bú trừ khi lợi ích lớn hơn nguy cơ.

Phụ nữ cho con bú

Tính an toàn của clarithromycin trong thời kỳ cho con bú chưa được thiết lập. Clarithromycin được xác định có trong sữa mẹ.

TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC TRONG KHI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có báo cáo về tác động của thuốc trong khi lái xe và vận hành máy móc.

Nên khuyến cáo bệnh nhân về nguy cơ hoa mắt chóng mặt, lảo lảo, mất phương hướng có thể xảy ra khi sử dụng thuốc.

TÁC DỤNG BẤT LỢI

Các tác dụng bất lợi phổ biến liên quan tới điều trị clarithromycin là đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn và loạn vị giác. Những phản ứng bất lợi này thường nhẹ và đã được biết như là tác dụng bất lợi của các thuốc macrolide. Trong các nghiên cứu lâm sàng, không có sự khác nhau đáng kể về tỷ lệ gặp tác dụng bất lợi trên đường tiêu hóa trên bệnh nhân có hoặc không nhiễm mycobacterial trước đó. Bảng dưới đây nêu ra những tác dụng bất lợi được báo cáo ở những bệnh nhân đang sử dụng clarithromycin trong những nghiên cứu lâm sàng và báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường. Những tác dụng bất lợi này được sắp xếp theo hệ thống của cơ thể và tần suất xuất hiện, quy ước như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100 - < 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000 - < 1/100$) và không rõ (phản ứng ghi nhận được từ đưa thuốc ra thị trường, không thể đánh giá được từ dữ liệu sẵn có). Với mỗi nhóm tần suất, phản ứng bất lợi được trình bày theo mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Tác dụng bất lợi theo hệ thống cơ quan cơ thể	Rất thường xuyên $\geq 1/10$	Thường xuyên $\geq 1/100 - < 1/10$	Không thường xuyên $\geq 1/1000 - < 1/100$	Không rõ Không thể đánh giá từ dữ liệu sẵn có
Nhiễm trùng và tình trạng nhiễm trùng			Viêm mô tế bào ¹ , bội nhiễm nấm candida, viêm dạ dày ruột ² , nhiễm trùng ³ , nhiễm trùng âm đạo	Viêm đại tràng giả mạc, nhiễm trùng da gây sốt cao cấp tính, viêm da mạn tái phát.
Hệ máu và bạch huyết			Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu đa nhân trung tính ⁴ , tăng tiểu cầu ⁵ , tăng bạch cầu ái toan ¹	Chứng mất bạch cầu hạt, giảm lượng tiểu cầu
Rối loạn hệ miễn dịch			Phản ứng phản vệ, phản ứng quá mẫn.	Sốc phản vệ



Rối loạn về chuyển hóa và dinh dưỡng			Chán ăn, giảm sự ngon miệng.	Hạ đường huyết
Rối loạn tâm thần		Mất ngủ	Lo âu, căng thẳng, ít hết	Loạn thần kinh, tình trạng lú lẫn, mất nhân cách, trầm cảm, mất phương hướng, ảo giác, mơ bất thường
Rối loạn hệ thần kinh		Loạn vị giác, đau đầu, cảm giác nhai miệng	Chứng mất ý thức, loạn vận động ¹ , chóng mặt, ngủ lơ mơ ² , run	Chứng co giật, mất vị giác, loạn khứu giác, mất khứu giác, dị cảm
Rối loạn tai và tai trong			Chóng mặt, nghe kém, ù tai	Điếc
Rối loạn tim mạch			Ngừng tim ¹ , rung nhĩ ¹ , kéo dài khoảng QT, ngoại tâm thu ¹ , đánh trống ngực.	Xoắn đỉnh, nhịp nhanh thất
Rối loạn mạch		Giãn mạch ¹		Xuất huyết
Rối loạn hô hấp, lồng ngực, trung thất			Hen phế quản ¹ , chảy máu mũi ² , nghẽn mạch phổi ¹	
Rối loạn đường tiêu hóa		Tiêu chảy, nôn, khô tiêu, buồn nôn, đau bụng	Viêm thực quản ¹ , trào ngược dạ dày thực quản ² , viêm dạ dày, đau trực tràng cách hồi ³ , viêm miệng, viêm lưỡi, trướng bụng ⁴ , táo bón, khô miệng, ợ hơi	Viêm tụy cấp, đổi màu lưỡi, đổi màu răng.
Rối loạn hệ gan mật		Chức năng gan bất thường	U mật ¹ , viêm gan ¹ , tăng men gan (SGOT, SGPT), tăng gamma-glutamyltransferase.	Suy gan, vàng da
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban, tăng tiết mồ hôi	Viêm da bóng nước ¹ , ngứa, mề đay, ban sẩn ³	Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, phát ban do phản ứng thuốc kèm chứng tăng bạch cầu ưa acid và triệu chứng toàn thân (DRESS), trũng cá, ban xuất huyết Henoch-Schonlein.
Rối loạn cơ xương và mô liên kết			Cơ thất cơ ¹ , cứng cơ ¹ , đau cơ	Ly giải cơ vân ⁴ , bệnh lý cơ
Rối loạn thận và tiết niệu			Tăng creatinin máu ¹ , tăng ure huyết ¹	Suy thận, viêm thận kẽ
Các xét nghiệm			Bất thường tỷ lệ albumin/globulin ¹ , tăng phosphatase kiềm máu ⁴ , tăng men lactate dehydrogenase máu ⁴	Chỉ số INR tăng, thời gian prothrombin kéo dài, thay đổi màu nước tiểu

* Do các phản ứng này được báo cáo tình nguyện từ cộng đồng với cỡ mẫu không xác định, không thể ước lượng chính xác tần suất hoặc thiết lập được mối quan hệ nhân-quả với thuốc sử dụng. Ước tính trên 1 tỷ bệnh nhân điều trị-ngày với clarithromycin

** Trong một số báo cáo về ly giải cơ vân, clarithromycin đã được sử dụng đồng thời với các thuốc khác được biết có liên quan tới ly giải cơ vân như các thuốc statin, fibrat, colchicin hoặc allopurinol.

¹ Phản ứng bất lợi được báo cáo chỉ với dạng bào chế bột pha dung dịch tiêm

² Phản ứng bất lợi được báo cáo chỉ với dạng bào chế viên nén phóng thích chậm

³ Phản ứng bất lợi được báo cáo chỉ với dạng bào chế cốm pha hỗn dịch uống

⁴ Phản ứng bất lợi được báo cáo chỉ với dạng bào chế viên nén

Đã có các báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về ngộ độc colchicine khi dùng đồng thời clarithromycin và colchicine, đặc biệt ở người cao tuổi, một số ở bệnh nhân suy thận. Vài trường hợp tử vong đã được báo cáo (xem Tương tác thuốc: Colchicine và Thận trọng).

Bệnh nhân nhi suy giảm miễn dịch

Ở bệnh nhân AIDS và những bệnh nhân suy giảm miễn dịch khác được điều trị nhiễm mycobacterium với liều cao clarithromycin trong thời gian dài, rất khó phân biệt đâu là tác dụng bất lợi gây ra do clarithromycin hay là triệu chứng của bệnh HIV hoặc bệnh hiện tại.



Một số lượng có hạn bệnh nhân nhiễm AIDS đã được điều trị nhiễm mycobacterium bằng clarithromycin hỗn dịch dành cho trẻ. Những tác dụng bất lợi thường gặp nhất, loại bỏ những biểu hiện do tình trạng bệnh lý hiện tại của bệnh nhân là: ù tai, điếc, nôn, buồn nôn, đau bụng, ban xuất huyết, viêm tụy và tăng amylase. Những xét nghiệm cận lâm sàng cho những bệnh nhân này được tiến hành bằng cách phân tích những thông số quá bất bình thường (có nghĩa là quá cao hay quá thấp) bằng xét nghiệm đặc hiệu. Dựa vào những tiêu chuẩn này, một bệnh nhân nhiễm AIDS dùng clarithromycin ít hơn 15 mg/kg/ngày có bilirubin toàn phần tăng bất thường; trong số những bệnh nhân dùng clarithromycin từ 15 đến <25 mg/kg/ngày, có một báo cáo là SGPT, BUN tăng bất thường và giảm đáng kể số lượng tiểu cầu. Không có giá trị bất thường nghiêm trọng nào của những thông số này được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng liều cao nhất clarithromycin (≤ 25 mg/kg/ngày).

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

DƯỢC LỰC HỌC

Vì khuẩn học

Clarithromycin có tác dụng kháng khuẩn do gắn vào tiểu đơn vị ribosom 50S ở các vi khuẩn nhạy cảm và ức chế quá trình sinh tổng hợp protein ở các vi khuẩn đó. Clarithromycin đã được chứng minh là có hoạt tính *in vitro* rất mạnh với các chủng vi khuẩn chuẩn trong phòng thí nghiệm và các chủng phân lập được trên lâm sàng. Thuốc có tác dụng mạnh với nhiều vi khuẩn Gram (-) và Gram (+) hiếu khí và kỵ khí. Các nồng độ ức chế tối thiểu (MICs) của clarithromycin thường mạnh hơn một độ pha loãng log₂ so với MICs của erythromycin.

Các dữ kiện *in vitro* cũng cho thấy clarithromycin có hoạt tính rất mạnh với *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* và *Helicobacter (Campylobacter) pylori*. Các dữ kiện *in vitro* và *in vivo* cho thấy kháng sinh này có hoạt tính với các loài Mycobacterium có ý nghĩa lâm sàng. Các dữ kiện *in vitro* cho thấy *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas species* và các trực khuẩn Gram (-) không lên men lactose không nhạy với clarithromycin.

Clarithromycin có hoạt tính chống lại hầu hết các chủng vi sinh vật sau đây cả *in vitro* và trong lâm sàng như nêu ở trong phần Chỉ định:

Vì khuẩn Gram (+) hiếu khí:

Staphylococcus aureus
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Listeria monocytogenes

Vì khuẩn Gram (-) hiếu khí:

Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Legionella pneumophila

Các vi khuẩn khác

Mycoplasma pneumoniae
Chlamydia pneumoniae (TWAR)

Mycobacteria

Mycobacterium leprae
Mycobacterium kansasii
Mycobacterium chelonae
Mycobacterium fortuitum

Mycobacterium avium complex (MAC) bao gồm: *Mycobacterium avium* và *Mycobacterium intracellulare*

Sự sản sinh Beta-lactamase không có ảnh hưởng đối với hoạt tính của clarithromycin.

Ghi chú: Hầu hết các chủng tụ cầu kháng methicillin và oxacillin đều kháng với clarithromycin.

Helicobacter

Helicobacter pylori

Trong các nuôi cấy thực hiện trước khi điều trị, đã phân lập được *H. pylori* và xác định MIC của clarithromycin ở 104 bệnh nhân. Trong đó, 4 bệnh nhân có chủng vi khuẩn kháng thuốc, 2 bệnh nhân có chủng vi khuẩn nhạy cảm trung bình và 98 bệnh nhân có chủng vi khuẩn nhạy cảm với clarithromycin.

Đã có những số liệu *in vitro* sau đây nhưng ý nghĩa lâm sàng chưa rõ. Clarithromycin có hoạt tính *in vitro* chống lại hầu hết các chủng vi sinh vật sau; tuy nhiên, độ an toàn và hiệu quả của clarithromycin trong điều trị các nhiễm khuẩn lâm sàng do các vi khuẩn này chưa được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng thích hợp và có kiểm chứng.

Vì khuẩn Gram (+) hiếu khí:

Streptococcus agalactiae
Liên cầu khuẩn (nhóm C, F, G)
Liên cầu khuẩn nhóm viridans

Vì khuẩn Gram (-) hiếu khí:

Bordetella pertussis
Pasteurella multocida

Vì khuẩn Gram (+) kỵ khí:

Clostridium perfringens
Peptococcus niger
Propionibacterium acnes

Vì khuẩn Gram (-) kỵ khí:

Bacteroides melaninogenicus



Xoắn khuẩn

Borrelia burgdorferi

Treponema pallidum

Campylobacter

Campylobacter jejuni

Chất chuyển hoá chính của clarithromycin ở người và các động vật linh trưởng là một chất có hoạt tính về mặt vi khuẩn học, 14-OH clarithromycin. Chất chuyển hoá này cũng có hoạt tính bằng hoặc kém từ 1 đến 2 lần so với dẫn chất sinh ra nó đối với phần lớn vi khuẩn, ngoại trừ với *H. influenzae* hoạt tính của nó mạnh gấp đôi. Chất chuyển hoá 14-OH và dẫn chất sinh ra nó có tác dụng hiệp đồng hoặc bổ trợ trên *H. influenzae* *in vitro* và *in vivo*, tùy thuộc vào từng chủng vi khuẩn.

Người ta nhận thấy là clarithromycin có hoạt tính mạnh gấp 2 đến 10 lần so với erythromycin trong nhiều mô hình nhiễm khuẩn ở động vật thực nghiệm. Chẳng hạn như clarithromycin có tác dụng hơn erythromycin ở chuột nhắt bị nhiễm khuẩn toàn thân, apxe dưới da, và nhiễm khuẩn đường hô hấp do *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, và *H. influenzae*. Ở chuột lang bị nhiễm *Legionella*, tác dụng này càng rõ rệt hơn nhiều; với liều clarithromycin 16 mg/kg/ngày tiêm trong màng bụng hiệu quả hơn erythromycin 50 mg/kg/ngày.

Các thử nghiệm về tính nhạy cảm

Các phương pháp định lượng yêu cầu đo đường kính của vòng vô khuẩn cho ta dự đoán chính xác nhất về tính nhạy cảm của kháng sinh. Người ta khuyến cáo quy trình dùng những đĩa có tấm 15mcg clarithromycin để thử nghiệm tính nhạy cảm; phần tích xem mối tương quan giữa đường kính vùng vô khuẩn trên các đĩa thử nghiệm này với các giá trị MIC của clarithromycin. Giá trị MICs được xác định bằng phương pháp pha loãng thạch hoặc nước canh thịt. Mỗi trường thử nghiệm được khuyến cáo dùng để đánh giá tính nhạy cảm của *Haemophilus influenzae* là Môi trường thử nghiệm *Haemophilus* (*Haemophilus* Test Medium: HTM) của Ủy ban Quốc gia về Các tiêu chuẩn Xét nghiệm Lâm sàng (NCCLS).

Sự tương quan về đường kính các vùng bị ức chế trên đĩa với các MIC được cho biết ở bảng sau đây:

Các tiêu chuẩn phân tích đánh giá clarithromycin						
Vi khuẩn	Đường kính vùng vô khuẩn (mm)			MIC (mcg/ml)		
	S	I	R	S	I	R
Tất cả các vi khuẩn (Trừ <i>Haemophilus</i> và Tụ cầu khuẩn)	≥18	14-17	≤13	≤1	2-4	≥8
Tụ cầu khuẩn	≥20	-	≤19	≤0,5	-	≥1
<i>Haemophilus influenzae</i> thử nghiệm với HTM*	≥13	11-12	≤10	≤8	16	≥32
* HTM: Môi trường thử nghiệm <i>Haemophilus</i> S = Nhạy cảm I = Trung bình R = Kháng thuốc						

Với kỹ thuật trên, một ghi nhận về xét nghiệm "nhạy cảm" chỉ rõ rằng vi khuẩn đang gây nhiễm sẽ đáp ứng tốt khi điều trị. Ghi nhận "kháng thuốc" sẽ chỉ ra rằng vi khuẩn gây nhiễm sẽ không đáp ứng với điều trị. Ghi nhận là "nhạy trung bình" gợi ý rằng tác dụng điều trị của thuốc có thể còn chưa rõ hoặc là vi khuẩn có thể nhạy cảm khi tăng liều cao hơn (Điều này cũng được gọi là nhạy cảm ở mức vừa).

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Các dữ kiện được động học khởi đầu thu được với các dạng viên clarithromycin. Các dữ kiện đó cho thấy thuốc được hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá và sinh khả dụng tuyệt đối của clarithromycin viên nén 500mg vào khoảng 50%. Cả hai quá trình hấp thu và hình thành chất chuyển hoá có hoạt tính kháng khuẩn, 14-OH-clarithromycin, đều bị thức ăn làm chậm lại một chút, nhưng phạm vi sinh khả dụng không bị ảnh hưởng khi dùng thuốc ở trạng thái no.

In vitro: Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng mức gắn kết của clarithromycin với protein huyết tương người trung bình khoảng 70% ở những nồng độ thấy trên lâm sàng từ 0,45 đến 4,5mcg/ml.

Ở người bình thường: sinh khả dụng và được động học của dạng hỗn dịch clarithromycin cho trẻ em đã được nghiên cứu ở người lớn và bệnh nhân trẻ em. Một nghiên cứu với liều duy nhất ở người lớn cho thấy tính sinh khả dụng chung của dạng thuốc cho trẻ em tương đương hoặc lớn hơn một ít so với dạng viên nén (hàm lượng mỗi viên là 250mg). Cũng như dạng viên nén, sử dụng dạng thuốc cho trẻ em cùng với thức ăn làm chậm một chút sự khởi phát quá trình hấp thu nhưng không ảnh hưởng đến sinh khả dụng chung của clarithromycin. So sánh nồng độ tối đa, AUC và thời gian bán huỷ của clarithromycin dạng thuốc nhai khoa (dùng lúc không đói) là 0,95mcg/ml, 6,5 mcg giờ/ml, và 3,7, tương tự với dạng viên nén 250mg (dùng lúc đói) là 1,1 mcg/ml, 6,3 mcg giờ/ml và 3,3 giờ. Trong một nghiên cứu đa liều với người lớn dùng liều 250mg/mỗi 12 giờ hỗn dịch clarithromycin cho trẻ em nồng độ ổn định trong máu đạt được vào khoảng thời gian của liều dùng thứ 5. Các thông số được động học sau liều thứ 5 của dạng hỗn dịch clarithromycin cho trẻ em là: C_{max} 1,98mcg/ml, AUC 11,5mcg giờ/ml, T_{max} 2,8 giờ, $T_{1/2}$ 3,2 giờ cho clarithromycin và tương ứng là 0,67; 5,33; 2,9 và 4,9 cho 14-OH-clarithromycin.

Ở người khoẻ mạnh lúc đói, nồng độ đỉnh ở huyết thanh đạt được trong vòng 2 giờ sau khi uống. Với liều ngày 2 lần, cứ 12 giờ dùng một viên 250mg, nồng độ đỉnh ở trạng thái ổn định trong huyết thanh của clarithromycin đạt được sau 2-3 ngày và khoảng 1mcg/ml. Các nồng độ đỉnh ở huyết thanh từ 2-3 mcg/ml với liều 500mg mỗi 12 giờ/lần.

Thời gian bán hủy của clarithromycin vào khoảng 3-4 giờ với liều 1 viên 250mg dùng 12 giờ/lần, nhưng tăng lên đến 5-7 giờ với liều 500mg/12 giờ. Chất chuyển hoá chính, 14-OH-clarithromycin, đạt nồng độ đỉnh ổn định khoảng 0,6mcg/ml và có thời gian bán hủy là 3-6 giờ sau liều 250mg/12 giờ. Với liều 500mg/12 giờ, nồng độ đỉnh ở trạng thái ổn định của 14-OH-clarithromycin hơi cao hơn (đến 1mcg/ml) và thời gian bán hủy của nó khoảng 7 giờ. Với mỗi liều dùng, nồng độ ở trạng thái ổn định của chất chuyển hoá này thường đạt được trong vòng 2-3 ngày. Khoảng 20% liều uống 250mg/mỗi 12 giờ được đào thải qua nước tiểu ở dạng clarithromycin không biến đổi. Sau liều 500mg/mỗi 12 giờ, sự thải qua nước tiểu ở dạng không biến đổi là khoảng 30%. Tuy nhiên, độ thanh thải ở thận của clarithromycin lại tương đối không phụ thuộc vào liều dùng và xấp xỉ bằng mức độ lọc cầu thận bình thường. Ngoài ra, chất chuyển hoá chính thấy có ở nước tiểu là 14-OH-clarithromycin chiếm khoảng 10% - 15% cho với liều dùng 250mg hoặc 500mg mỗi 12 giờ.

Bệnh nhân: Clarithromycin và chất chuyển hoá 14-OH được phân bố ngay vào các mô và dịch cơ thể. Nồng độ ở các mô thường cao hơn vài lần so với nồng độ ở huyết thanh. Các thí dụ về nồng độ ở mô và huyết thanh được trình bày dưới đây:

Nồng độ (Sau liều 250 mg mỗi 12 giờ)		
Loại mô	Mô (mcg/g)	Huyết thanh (mcg/mL)
Amidan	1,6	0,8
Phổi	8,8	1,7

Ở các bệnh nhi cần điều trị kháng sinh uống, clarithromycin đã được chứng minh có sinh khả dụng tốt với các đặc điểm dược động học phù hợp với các kết quả trước đây ở người lớn cũng dùng loại hỗn dịch đó. Các kết quả cho thấy thuốc hấp thu nhanh và mạnh ở trẻ em, ngoại trừ khối phát quá trình hấp thu hơi chậm, thức ăn hình như không ảnh hưởng rõ rệt đến sinh khả dụng và các đặc điểm dược động học của thuốc. Các thông số được động học ở trạng thái ổn định của clarithromycin đạt được sau liều thứ 9 ở ngày điều trị thứ 5 như sau: C_{max} 4,60 mcg/ml; AUC 15,7 mcg giờ/ml và T_{max} 2,8 giờ. Các trị số tương ứng của chất chuyển hoá 14-OH là: 1,64mcg/ml; 6,69mcg giờ/ml và 2,7 giờ. Thời gian bán hủy được xác định là khoảng 2,2 giờ với phức hợp m_e và 4,3 với chất chuyển hoá.

Ở một nghiên cứu khác, thu thập được các thông tin về tính thấm của clarithromycin vào dịch ở tai giữa của bệnh nhân bị viêm tai giữa. Khoảng 2,5 giờ sau khi dùng liều thứ 5 (với liều 7,5mg/kg, ngày 2 lần) nồng độ trung bình của clarithromycin là 2,53mcg/g và chất chuyển hoá 14-OH là 1,27mcg/g ở dịch tai giữa. Nồng độ của chất chuyển hoá 14-OH của thuốc mẹ thường cao gấp 2 lần so với nồng độ tương ứng ở huyết thanh.

Suy gan: Nồng độ ở trạng thái ổn định của clarithromycin ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan không khác so với người bình thường, tuy nhiên nồng độ của 14-OH-clarithromycin lại thấp hơn ở những người bị tổn thương gan. Sự giảm hình thành 14-OH-clarithromycin một phần là do tăng độ thanh thải ở thận của clarithromycin ở những bệnh nhân rối loạn chức năng gan khi so với những người khoẻ mạnh.

Suy thận: Dược động học của clarithromycin cũng bị biến đổi ở bệnh nhân bị tổn thương chức năng thận đã uống nhiều liều 500mg. Các nồng độ huyết tương, thời gian bán hủy, C_{max} và C_{min} của cả Clarithromycin lẫn chất chuyển hoá 14-OH đều cao hơn và AUC lớn hơn ở bệnh nhân bị tổn thương thận so với người khoẻ mạnh. Mức độ khác biệt của những thông số này có liên quan đến mức độ tổn thương thận, tổn thương thận càng nặng thì sự khác biệt càng rõ rệt (xem Liều dùng và Cách dùng).

Người cao tuổi: Một nghiên cứu so sánh ở người trẻ tuổi, khoẻ mạnh và ở người cao tuổi, khoẻ mạnh uống nhiều liều 500mg clarithromycin cho thấy nồng độ huyết tương cao hơn và sự thải trừ chậm hơn ở nhóm người cao tuổi so với nhóm người trẻ tuổi. Tuy nhiên, không có sự khác biệt giữa hai nhóm khi độ thanh thải clarithromycin ở thận có liên quan đến độ thanh thải creatinin. Từ đó rút ra kết luận là bất cứ tác dụng gì do dùng clarithromycin đều liên quan tới chức năng thận chứ không liên quan đến tuổi bệnh nhân.

Bệnh nhân nhiễm Mycobacterium: nồng độ ở trạng thái ổn định của clarithromycin và 14-OH-clarithromycin ghi nhận được sau khi dùng những liều thông thường ở bệnh nhân nhiễm HIV (viên nén cho người lớn, hỗn dịch cho trẻ em) đều tương tự như ở người bình thường. Tuy nhiên, ở liều cao hơn cần để điều trị các nhiễm Mycobacterium, nồng độ clarithromycin có thể cao hơn so với khi dùng liều thông thường.

Ở trẻ em bị nhiễm HIV dùng liều 15-30mg/kg/ngày clarithromycin chia làm 2 liều, các trị số về C_{max} thường từ 8-20mcg/ml. Tuy nhiên, các trị số C_{max} cao tới 23mcg/ml đã được ghi nhận ở bệnh nhi nhiễm HIV dùng liều 30mg/kg/ngày chia 2 lần ở dạng hỗn dịch cho trẻ em. Thời gian bán hủy ở các liều cao kéo dài hơn so với kết quả dùng liều bình thường ở người khoẻ mạnh. Các nồng độ huyết tương cao hơn và thời gian bán thải dài hơn ở các liều đó đều phù hợp với tính không tuyến tính đã biết trong dược động học của clarithromycin.

CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Các nghiên cứu về độc tính cấp và bán cấp do đường đường uống

Các trị số về LD₅₀ (liều gây chết 50%) cấp tính của clarithromycin dạng hỗn dịch uống ở chuột nhắt 3 ngày tuổi là 1290mg/kg (chuột đực) và 1230mg/kg (chuột cái). Các trị số LD₅₀ ở chuột cống 3 ngày tuổi là 1330mg/kg (chuột đực) và 1270mg/kg (chuột cái). Để so sánh, liều LD₅₀ clarithromycin uống là vào khoảng 2700mg/kg cho chuột nhắt trưởng thành và khoảng 3000mg/kg cho chuột cống trưởng thành. Các kết quả này đều phù hợp với các kháng sinh khác ở nhóm penicilin, nhóm cephalosporin và nhóm macrolid, trong đó LD₅₀ thường thấp hơn ở súc vật trẻ so với các con có tuổi lớn hơn.

Ở cả loài chuột cống và chuột nhắt, trọng lượng cơ thể bị giảm hoặc sự tăng cân cơ thể bị kìm hãm, các phản xạ bú và cử động tự nhiên đều bị giảm đi trong vài ngày đầu sau khi dùng thuốc. Mô tử thi các chuột chết cho thấy phổi có màu đỏ sẫm ở chuột nhắt và ở khoảng 25% chuột cống; các chuột cống đã dùng liều 2197mg/kg hoặc hơn bằng hỗn dịch clarithromycin cũng nhận thấy có chất màu đỏ sẫm ở ruột, có thể do bị xuất huyết. Các chuột chết được xem là do suy yếu vì không bú mẹ được hoặc xuất huyết ruột.

Chuột cống trước cai sữa (5 ngày tuổi) cho dùng hỗn dịch clarithromycin trong hai tuần với liều 0, 15, 55 và 200mg/kg/ngày. Các chuột ở nhóm 200mg/kg/ngày có trọng lượng cơ thể giảm, trị số hematocrit và hemoglobin trung bình giảm và trọng lượng thận trung bình tương đối tăng lên so với các con chuột ở nhóm chứng. Sự thoái hoá không bảo đảm ở tử nhũ đến trung bình do dùng thuốc ở biểu mô đường mật trong gan và tăng tần suất các tổn thương thận cũng nhận thấy ở các con chuột nhóm dùng thuốc. Liều không gây độc tính ở thí nghiệm này là 55mg/kg/ngày. Một nghiên cứu về độc tính đường uống được tiến hành ở các chuột cống chưa trưởng thành cho dạng hỗn dịch clarithromycin trong 6 tuần với liều hằng ngày 0, 15, 50 và 150mg/kg/ngày. Không con chuột nào bị chết và dấu hiệu lâm sàng duy nhất ghi nhận được là sự tiết nước bọt quá mức ở một số con ở liều cao nhất sau 1-2 giờ dùng trong đợt điều trị dài 3 tuần. Các chuột cống ở nhóm dùng liều 150mg/kg có trọng lượng cơ thể trung bình thấp hơn trong 3 tuần đầu và có trị số albumin huyết thanh trung bình giảm đi và trọng lượng gan tương ứng trung bình tăng lên so với nhóm chứng.

Không nhận thấy có các biến đổi về mô học bệnh lý vi thể và đại thể có liên quan đến dùng thuốc. Liều 150mg/kg/ngày gây độc tính nhẹ ở các chuột cống dùng thuốc và liều "không có hiệu lực" được coi là bằng 50mg/kg/ngày.

Dạng clarithromycin ở loài chó săn thỏ nhỏ, 3 tuần tuổi, với liều uống hằng ngày trong 4 tuần là 0, 30, 100 hoặc 300mg/kg, tiếp đến 4 tuần ở giai đoạn phục hồi. Không con vật nào chết và không có biến đổi về trạng thái chung của các con vật. Khi mổ không phát hiện một bất thường nào. Qua xét nghiệm mô học, ở kính hiển vi quang học, thấy có đọng mỡ ở các tế bào gan trung tâm tiểu thùy và thâm nhiễm tế bào khoảng cửa, tăng các hạt mỡ trong tế bào gan ghi nhận được bằng kính hiển vi điện tử ở nhóm dùng liều 300mg/kg. Liều gây độc ở loài chó săn thỏ nhỏ tuổi là trên 300mg/kg và liều "không hiệu lực" là 100mg/kg.

Khả năng sinh sản, sức sinh sản và tính gây quái thai

Nghiên cứu về khả năng và sức sinh sản cho thấy liều hằng ngày 150-160mg/kg/ngày ở chuột cống đực và cái đã không gây ra tác dụng bất lợi đối với vòng kinh, khả năng sinh sản, sự trở dạ đẻ, số lượng và khả năng sống sót của chuột con. Hai nghiên cứu tính gây quái thai ở cả hai loài chuột cống Wistar (đường uống) và Sprague - Dawley (đường uống và tiêm tĩnh mạch), một nghiên cứu ở New Zealand với thỏ trắng và một nghiên cứu ở loài khỉ *Cynomolgus* đã không nhận thấy bất cứ tính gây quái thai nào của clarithromycin. Chỉ trong một nghiên cứu bổ sung trên chuột cống Sprague - Dawley với liều tương tự và các điều kiện tương tự, nhận thấy tần suất rất thấp không có ý nghĩa về mặt thống kê (khoảng 6%) có các dị dạng về tim mạch. Các dị dạng này xuất hiện do biểu hiện tự nhiên về các biến đổi gen ở trong nội bộ quần thể. Hai nghiên cứu ở chuột nhắt cũng nhận thấy một tần suất thay đổi về dị tật khe hở vòm miệng (3-30%) sau khi dùng những liều cao gấp 70 lần liều thường dùng hằng ngày trên lâm sàng ở người (500mg, ngày 2 lần), nhưng mà ở liều cao gấp 35 lần liều tối đa hằng ngày trên lâm sàng ở người, gợi ý độc tính cho mẹ và bào thai, nhưng không gây quái thai.

Clarithromycin cho thấy gây sảy thai ở loài khỉ dùng liều gấp khoảng 10 lần liều thường dùng ngày cho người (500mg, ngày 2 lần), bắt đầu từ ngày thứ 20 khi có thai. Ảnh hưởng này là do độc tính của thuốc cho mẹ ở liều rất cao. Một nghiên cứu bổ sung ở khỉ mang thai với liều cao gấp khoảng 2,5-5 lần liều tối đa hằng ngày 500mg, ngày 2 lần không gây ra một tác hại nào đến quá trình thai nghén.

Một thử nghiệm gây tử vong ở chuột nhắt dùng liều 1000mg/kg/ngày (cao gấp khoảng 70 lần liều lâm sàng tối đa hằng ngày ở người: 500mg, ngày 2 lần) rõ ràng có kết quả âm tính đối với bất cứ hoạt tính gây đột biến gen nào, và trong nghiên cứu Segment I ở chuột cống dùng liều 500mg/kg/ngày (khoảng 35 lần liều lâm sàng tối đa cho người 500mg, ngày 2 lần) trong 80 ngày, chưa thấy xuất hiện bằng chứng rối loạn chức năng sinh sản ở con đực do dùng kéo dài liều rất cao clarithromycin.

Tính gây đột biến gen

Những nghiên cứu để đánh giá khả năng gây đột biến gen của clarithromycin được tiến hành sử dụng cả hai hệ thống thử nghiệm không hoạt hoá và có hoạt hoá microsom gan chuột cống (Ames Test). Kết quả của những nghiên cứu này cho thấy không có chứng cứ khả năng gây đột biến gen với nồng độ thuốc ≤ 25 mcg/dĩa Petri. Ở nồng độ 50mcg thuốc có độc tính cho mọi chủng thử nghiệm.

NHỮNG NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân nhiễm trùng không do *Mycobacterium*

Trong các nghiên cứu lâm sàng, clarithromycin liều 7,5mg/kg 2 lần/ngày cho thấy an toàn và hiệu quả trong điều trị các bệnh nhi bị nhiễm trùng cần phải uống kháng sinh. Nghiên cứu tiến hành đánh giá trên 1200 trẻ em, tuổi từ 6 tháng đến 12 năm, bị viêm tai giữa, viêm họng, nhiễm trùng da và đường hô hấp dưới.

Trong các nghiên cứu này, clarithromycin với liều 7,5 mg/kg 2 lần/ngày cho thấy có hiệu lực vi khuẩn học và lâm sàng tương đương với các thuốc tham chiếu bao gồm có penicillin V, amoxicillin, amoxicillin/clavulanate, erythromycin ethylsuccinate, cefaclor và cefadroxil.

Kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân nhiễm *Mycobacterium*



Một nghiên cứu sơ bộ ở bệnh nhi (một số có nhiễm HIV) bị nhiễm *Mycobacterium* đã chứng minh rằng clarithromycin là điều trị an toàn và hiệu quả khi dùng riêng lẻ hoặc phối hợp với zidovudine hoặc didoxynosine. Hỗn dịch clarithromycin cho trẻ em được dùng với liều 7,5; 15; hoặc 30mg/kg/ngày chia làm 2 lần. Vài thay đổi có ý nghĩa rõ rệt về mặt thống kê trên các thông số được động học được nhận thấy khi clarithromycin được dùng với các dẫn chất chống retrovirus; tuy nhiên, những biến đổi đó nhỏ và không có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Clarithromycin với liều tới 30mg/kg/ngày được dung nạp tốt. Clarithromycin có hiệu quả trong điều trị nhiễm khuẩn *M. avium complex* lan tỏa ở bệnh nhi nhiễm AIDS, với một số bệnh nhi cho thấy hiệu lực tiếp tục duy trì sau hơn 1 năm điều trị.

QUÁ LIỀU

Báo cáo cho thấy rằng uống một số lượng lớn clarithromycin có thể gây ra các triệu chứng ở dạ dày ruột. Một bệnh nhân có tiền sử rối loạn lưỡng cực đã uống 8g clarithromycin và bị rối loạn tâm thần, bệnh paranoia, giảm kali huyết và giảm oxy huyết. Các phản ứng dị ứng đi kèm khi dùng quá liều có thể điều trị bằng cách loại trừ ngay lượng thuốc chưa được hấp thu và các biện pháp trợ sức. Cũng như các macrolide khác, nồng độ clarithromycin trong huyết thanh không bị ảnh hưởng bởi thành phần máu hoặc lọc màng bụng.

BẢO QUẢN

Giữ thuốc ở nhiệt độ phòng không quá 30°C.

Hỗn dịch đã pha có thể sử dụng được trong 14 ngày khi bảo quản ở nhiệt độ phòng (15-30°C) trong chai lọ nút kín. Không để thuốc hỗn dịch đã pha trong tủ lạnh, bảo quản ở nhiệt độ phòng.

ĐÓNG GÓI

Hộp chứa 1 lọ 60 ml và hộp chứa 1 lọ 30 ml.

Dạng thuốc đóng gói

HỖN DỊCH DÀNH CHO TRẺ EM CLARITHROMYCIN được cung ứng dưới dạng chế phẩm hạt cầm định trong chai với dung tích có thể lắc chai được. Khi đã cho thêm vào lượng nước thích hợp để tạo thành hỗn dịch, nồng độ Clarithromycin là 125mg/5ml.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN: Nhà sản xuất

Không dùng thuốc quá hạn sử dụng. Để thuốc ngoài tầm tay trẻ em.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải trong sử dụng thuốc

Sản xuất bởi: **PT. Abbott Indonesia**
Jl. Raya Jakarta Bogor Km. 37, Cimangis, Depok 16415, Indonesia
Cho **Abbott Laboratories**
100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60014, USA.

KhoS 06-12-v03 CCDSS03690712



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Toàn



Vo Thi Hang, Pharm
Regulatory Affairs Manager