

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

TBClinmox 500



1. Tên thuốc: TBClinmox 500

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

3. Thành phần công thức thuốc:

Một viên nén bao phim TBClinmox 500 chứa:

Thành phần hoạt chất: Clarithromycin.....500 mg

Thành phần tá dược: Lycatab, avicel PH101, povidon K30, tween 80, magnesi stearat, croscamellose natri, colloidal silicol dioxid, opadry 03A18373 white vừa đủ1 viên

4. Dạng bào chế: viên nén bao phim.

Mô tả: Viên nén bao phim hình trụ dẹt, hai mặt lõm, màu trắng hoặc trắng ngà, hai mặt viên nhẵn, cạnh viên lảnh lặn.

5. Chỉ định:

TBClinmox 500 được chỉ định trong điều trị nhiễm trùng do một hoặc nhiều vi khuẩn nhạy cảm.

Những chỉ định gồm:

- **Nhiễm trùng đường hô hấp dưới**, ví dụ viêm phế quản cấp tính và mãn tính, viêm phổi (xem mục Cảnh báo, thận trọng và Dược lực học – Các thử nghiệm về tính nhạy cảm)
- **Nhiễm trùng đường hô hấp trên**, ví dụ viêm xoang và viêm họng.
- **Nhiễm trùng da và mô mềm**, ví dụ: viêm nang lông, viêm mô tế bào và viêm quầng (xem mục Cảnh báo, thận trọng và Dược lực học – Các thử nghiệm về tính nhạy cảm)
- Nhiễm vi khuẩn lan tỏa hoặc khu trú do các vi khuẩn *Mycobacterium avium* hoặc *Mycobacterium intracellulare*. Nhiễm khuẩn khu trú do *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, hoặc *Mycobacterium kansasii*
- Clarithromycin được chỉ định để ngăn ngừa nhiễm khuẩn lan tỏa do *Mycobacterium avium* complex (MAC) ở những bệnh nhân nhiễm HIV với số lượng tế bào bạch huyết CD4 ít hơn hoặc bằng $100/\text{mm}^3$
- Clarithromycin dùng kết hợp với chất ức chế acid trong chỉ định điều trị diệt trừ *H.pylori* ở bệnh nhân loét tá tràng tái phát (xem mục Liều dùng và cách dùng).

6. Cách dùng, liều dùng:

• Liều dùng:

Người lớn: Trong những trường hợp nhiễm trùng nặng, liều có thể tăng đến 500 mg mỗi ngày hai lần. Thời gian điều trị thông thường là 5 đến 14 ngày, ngoại trừ trường hợp điều trị viêm phổi mắc phải ở cộng đồng và viêm xoang cần 6 – 14 ngày điều trị.

- Liều dùng ở bệnh nhân nhiễm mycobacteria: liều khuyến cáo đối với người lớn là 500mg, 2 lần/ngày.
- Điều trị các bệnh nhiễm khuẩn MAC ở những bệnh nhân AIDS cần được tiếp tục, khi thấy có lợi về lâm sàng và vi sinh vật. Clarithromycin nên được sử dụng kết hợp với các thuốc kháng vi khuẩn khác.
- Điều trị nhiễm vi khuẩn lao không điển hình (mycobacteria nontuberculous) nên tiếp tục theo quyết định của các bác sĩ.
- Liều dùng cho dự phòng nhiễm khuẩn MAC: liều khuyến cáo của clarithromycin ở người lớn là 500 mg, 2 lần/ngày.

Diệt trừ *H. pylori*:

Ở những bệnh nhân bị loét dạ dày tá tràng do nhiễm *H. pylori*, có thể dùng clarithromycin với liều 500 mg hai lần mỗi ngày kết hợp với các thuốc kháng sinh khác phù hợp và một chất ức chế bơm proton trong 7 – 14 ngày.

Cần tham khảo hướng dẫn chính thức về diệt trừ *H. pylori*

Dưới đây là một số ví dụ về phác đồ diệt trừ *H. pylori*

Phác đồ ba thuốc:

Clarithromycin 500 mg mỗi ngày 2 lần cùng với amoxicilin 1000 mg mỗi ngày 2 lần và một thuốc ức chế bơm proton dùng liều chuẩn mỗi ngày 2 lần, dùng trong 14 ngày.

Phác đồ bốn thuốc: một thuốc ức chế bơm proton mỗi ngày 2 lần cùng với amoxicilin 1000mg mỗi ngày 2 lần, Clarithromycin 500mg mỗi ngày 2 lần và tinidazole 500mg hoặc metronidazole 500mg mỗi ngày 2 lần, dùng trong 14 ngày.

Phác đồ nối tiếp trong 10 ngày:

Một thuốc ức chế bơm proton mỗi ngày 2 lần cùng với amoxicilin 1000mg mỗi ngày 2 lần, dùng trong 5 ngày liên tục.

Một thuốc ức chế bơm proton mỗi ngày 2 lần cùng với Clarithromycin 500mg mỗi ngày 2 lần và tinidazole 500mg mỗi ngày 2 lần, dùng trong 5 ngày.

Suy thận:

Ở những bệnh nhân suy thận với mức thanh thải creatinine <30 ml/phút, cần chỉnh liều nên giảm một nửa tổng liều mỗi ngày, thí dụ 250 mg mỗi ngày một lần, hoặc 250 mg mỗi ngày hai lần trong trường hợp nặng. Không nên kéo dài đợt điều trị quá 14 ngày ở những bệnh nhân này.

Trẻ em:

Việc sử dụng Clarithromycin dạng phóng thích nhanh chưa được nghiên cứu ở trẻ em dưới 12 tuổi. Đối với trẻ em nên sử dụng thuốc dạng hỗn dịch.

Lưu ý: Với các trường hợp liều dùng không phù hợp với dạng bào chế **Viên nén bao phim TBClinmox 500**, khuyến cáo lựa chọn dạng bào chế thích hợp với liều dùng.

• **Cách dùng:**

Thuốc cần được uống với lượng nước vừa phải. Có thể dùng thuốc mà không cần quan tâm đến bữa ăn vì thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc.

7. Chống chỉ định:

- TBClinmox 500 chống chỉ định đối với bệnh nhân đã được biết là mẫn cảm với clarithromycin, hoặc với bất kì kháng sinh macrolid khác, hoặc với bất kì tá dược.
- Bệnh nhân suy gan rất nặng.
- Chống chỉ định dùng đồng thời clarithromycin và các dẫn xuất của ergot.
- Chống chỉ định dùng đồng thời clarithromycin và midazolam dạng uống (xem tương tác thuốc).
- Chống chỉ định dùng đồng thời clarithromycin với các thuốc ức chế enzym 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 mục Cảnh báo và thận trọng).
- Chống chỉ định dùng đồng thời clarithromycin với bất kì thuốc nào sau đây: cisaprid, pimoizid và terfenadin vì clarithromycin làm tăng nồng độ các thuốc này. Điều này có thể dẫn đến QT kéo dài và rối loạn nhịp tim bao gồm nhịp nhanh thất, rung thất và xoắn đỉnh. Hiệu ứng tương tự đã quan sát được khi dùng đồng thời astemizol và những macrolid khác.
- Clarithromycin và ticagrelor hoặc ranolazin.
- Clarithromycin (và các chất ức chế CYP3A4 mạnh khác) cùng với colchicin (xem Cảnh báo và thận trọng, Tương tác thuốc).
- Clarithromycin không nên dùng cho bệnh nhân giảm kali máu, có tiền sử khoảng QT kéo dài (bầm sinh hoặc có tiền sử mắc phải kéo dài khoảng QT) hoặc loạn nhịp thất, bao gồm cả xoắn đỉnh (xem Cảnh báo và thận trọng).

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Sử dụng bất kì liệu pháp kháng sinh nào, ví dụ clarithromycin, để điều trị nhiễm khuẩn *H. pylori* có thể tạo ra các chủng kháng thuốc.

Bác sĩ không nên kê đơn clarithromycin cho phụ nữ có thai mà không cân nhắc kỹ lưỡng về lợi ích và nguy cơ, đặc biệt là trong 3 tháng đầu thai kỳ.

Clarithromycin chủ yếu được chuyển hóa qua gan. Do đó, cần thận trọng khi dùng thuốc kháng sinh này cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan.

Cũng cần thận trọng khi dùng clarithromycin cho bệnh nhân suy thận từ trung bình đến nặng (Xem mục 6. **Cách dùng, liều dùng**).

Rối loạn chức năng gan, bao gồm tăng men gan, viêm gan tế bào gan và/hoặc ứ mật, có hoặc không có vàng da, đã được báo cáo khi dùng clarithromycin. Rối loạn chức năng gan có thể nghiêm trọng và thường có thể hồi phục. Các trường hợp suy gan tử vong (xem mục 12. **Tác dụng không mong muốn của thuốc**) đã được báo cáo. Một số bệnh nhân có thể đã mắc bệnh gan từ trước hoặc có thể đã dùng các sản phẩm thuốc gây độc cho gan khác. Bệnh nhân nên được khuyến ngừng điều trị và liên hệ với bác sĩ nếu các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh gan phát triển như chán ăn, vàng da, nước tiểu sẫm màu, ngứa hoặc đau bụng.

Viêm đại tràng giả mạc đã được báo cáo với hầu hết các tác nhân kháng khuẩn, bao gồm cả macrolid, và có thể có mức độ nghiêm trọng từ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile* (CDAD) đã được báo cáo khi sử dụng hầu hết các tác nhân kháng khuẩn bao gồm clarithromycin và có thể có mức độ nghiêm trọng từ tiêu chảy nhẹ đến viêm đại tràng tử vong. Điều trị bằng các tác nhân kháng khuẩn làm thay đổi hệ vi khuẩn tự nhiên của đại tràng, có thể dẫn đến sự phát triển quá mức của *C. difficile*. CDAD phải được xem xét ở tất cả các bệnh nhân bị tiêu chảy sau khi sử dụng kháng sinh. Cần phải hỏi kỹ tiền sử bệnh vì CDAD đã được báo cáo là xảy ra sau hơn hai tháng sau khi dùng các tác nhân kháng khuẩn. Do đó, nên cân nhắc ngừng điều trị bằng clarithromycin bất kể chỉ định nào. Nên tiến hành xét nghiệm vi khuẩn và bắt đầu điều trị đầy đủ. Nên tránh dùng thuốc ức chế nhu động ruột.

Đã có báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về độc tính của colchicin khi dùng đồng thời clarithromycin và colchicin, đặc biệt là ở người cao tuổi, một số trường hợp xảy ra ở bệnh nhân suy thận. Đã có báo cáo về tử vong ở một số bệnh nhân như vậy. Chống chỉ định dùng đồng thời clarithromycin và colchicin (xem mục 7. **Chống chỉ định**).

Cần thận trọng khi dùng đồng thời clarithromycin và triazolobenzodiazepin, chẳng hạn như triazolam và tiêm tĩnh mạch hoặc qua niêm mạc miệng và midazolam.

Biến cố tim mạch

Kéo dài khoảng QT, phản ánh tác động lên quá trình tái phân cực tim gây ra nguy cơ phát triển loạn nhịp tim và xoắn đỉnh, đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị bằng macrolid bao gồm clarithromycin (xem mục 12. **Tác dụng không mong muốn của thuốc**). Do nguy cơ kéo dài khoảng QT và loạn nhịp thất (bao gồm xoắn đỉnh) tăng lên, việc sử dụng clarithromycin bị chống chỉ định ở

những bệnh nhân đang dùng bất kỳ loại thuốc nào trong số astemizole, cisapride, domperidone, pimozide, ivabradine và terfenadine; ở những bệnh nhân bị rối loạn điện giải như hạ magesi máu hoặc hạ kali máu; và ở những bệnh nhân có tiền sử kéo dài khoảng QT hoặc loạn nhịp thất (xem mục **7. Chống chỉ định**).

Ngoài ra, clarithromycin nên được sử dụng thận trọng trong các trường hợp sau:

- Bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành, suy tim nặng, rối loạn dẫn truyền hoặc nhịp tim chậm có liên quan đến lâm sàng;
- Bệnh nhân đang dùng đồng thời các thuốc khác có liên quan đến kéo dài khoảng QT ngoài các thuốc chống chỉ định

Cần cân nhắc cẩn thận sự cân bằng giữa lợi ích và rủi ro trước khi kê đơn clarithromycin cho bất kỳ bệnh nhân nào đang dùng hydroxychloroquine hoặc chloroquine, vì thuốc có khả năng làm tăng nguy cơ mắc các biến cố tim mạch và tử vong do tim mạch.

Các nghiên cứu dịch tễ học điều tra nguy cơ kết quả tim mạch bất lợi với macrolid đã cho thấy kết quả khác nhau. Một số nghiên cứu quan sát đã xác định được nguy cơ ngắn hạn hiếm gặp về loạn nhịp tim, nhồi máu cơ tim và tử vong do tim mạch liên quan đến macrolid bao gồm clarithromycin. Việc cân nhắc những phát hiện này nên được cân bằng với lợi ích điều trị khi kê đơn clarithromycin.

Viêm phổi: Do tình trạng kháng thuốc macrolid của *Streptococcus pneumoniae* đang tăng lên, điều quan trọng là phải tiến hành thử nghiệm độ nhạy khi kê đơn clarithromycin cho bệnh viêm phổi mắc phải trong cộng đồng. Trong bệnh viêm phổi mắc phải trong bệnh viện, clarithromycin nên được sử dụng kết hợp với các loại kháng sinh thích hợp khác.

Nhiễm trùng da và mô mềm ở mức độ nhẹ đến trung bình: Các nhiễm trùng này thường do *Staphylococcus aureus* và *Streptococcus pyogenes* gây ra, cả hai đều có thể kháng với macrolid. Do đó, điều quan trọng là phải thực hiện thử nghiệm độ nhạy cảm. Trong những trường hợp không thể sử dụng kháng sinh *beta*-lactam (ví dụ như bị dị ứng với thuốc), các loại kháng sinh khác, chẳng hạn như clindamycin, có thể là thuốc được lựa chọn đầu tiên. Hiện tại, macrolid chỉ được coi là có tác dụng trong một số nhiễm trùng da và mô mềm, chẳng hạn như những nhiễm trùng do *Corynebacterium minutissimum*, mụn trứng cá thông thường, bệnh ban đỏ và trong những trường hợp không thể sử dụng phương pháp điều trị bằng penicilin.

Trong trường hợp xảy ra phản ứng quá mẫn cấp tính nghiêm trọng, chẳng hạn như phản vệ, phản ứng có hại trên da nghiêm trọng (SCAR) (ví dụ: hội chứng mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP), hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc và phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS)), cần ngừng ngay liệu pháp clarithromycin và tiến hành điều trị thích hợp khẩn cấp.

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

Thuốc ức chế HMG-CoA Reductase (statin): Chống chỉ định sử dụng đồng thời clarithromycin với lovastatin hoặc simvastatin (xem mục 7. **Chống chỉ định**). Cần thận trọng khi kê đơn clarithromycin với các statin khác. Đã có báo cáo về tình trạng tiêu cơ vân ở những bệnh nhân dùng clarithromycin và statin. Cần theo dõi bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh cơ.

Trong những trường hợp không thể tránh được việc sử dụng đồng thời clarithromycin với statin, nên kê đơn liều statin thấp nhất. Có thể cân nhắc sử dụng statin không phụ thuộc vào quá trình chuyển hóa CYP3A (ví dụ fluvastatin)

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

Thuốc chống đông đường uống: Có nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng và tăng đáng kể Tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (INR) và thời gian prothrombin khi dùng đồng thời clarithromycin với warfarin. Cần thường xuyên theo dõi INR và thời gian prothrombin trong khi bệnh nhân dùng đồng thời clarithromycin và thuốc chống đông đường uống.

Cần thận trọng khi dùng đồng thời clarithromycin với thuốc chống đông đường uống tác dụng trực tiếp như dabigatran, rivaroxaban, apixaban và edoxaban, đặc biệt đối với những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao.

Sử dụng lâu dài có thể, giống như các loại kháng sinh khác, dẫn đến tình trạng nhiễm khuẩn với số lượng vi khuẩn và nấm không nhạy cảm tăng lên. Nếu xảy ra tình trạng bội nhiễm, cần áp dụng liệu pháp điều trị thích hợp.

Cũng cần lưu ý đến khả năng kháng chéo giữa clarithromycin và các thuốc macrolid khác, cũng như giữa lincomycin và clindamycin.

Tá dược:

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trên mỗi đơn vị liều dùng, nghĩa là về cơ bản 'không chứa natri'.

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

Đối với phụ nữ có thai:

Dữ liệu về việc sử dụng clarithromycin trong 3 tháng đầu của hơn 200 phụ nữ có thai cho thấy không có bằng chứng rõ ràng về tác dụng gây quái thai hoặc ảnh hưởng xấu đến sức khỏe của trẻ sơ sinh. Clarithromycin chưa được biết đến việc gây tác hại lên bào thai khi được chỉ định cho phụ nữ mang thai hoặc ảnh hưởng khả năng sinh sản. Cần nhắc kỹ lợi ích/nguy cơ khi dùng cho phụ nữ có thai.

Đối với phụ nữ cho con bú:

Clarithromycin và chất chuyển hóa của nó được bài tiết qua sữa mẹ. Do đó, tiêu chảy và nhiễm nấm có thể xảy ra ở trẻ bú mẹ, nên ngừng cho trẻ bú mẹ khi dùng thuốc. Lợi ích của việc điều trị của người mẹ nên được cân nhắc với các nguy cơ tiềm ẩn cho trẻ sơ sinh.

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Chưa có báo cáo về tác động của thuốc trong khi lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên nên khuyến cáo bệnh nhân về nguy cơ hoa mắt chóng mặt, lẫn lộn, mất phương hướng có thể xảy ra khi sử dụng thuốc.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

• Tương tác thuốc:

Dùng đồng thời clarithromycin với các thuốc sau bị chống chỉ định nghiêm ngặt do tương tác thuốc nghiêm trọng.

Cisaprid, pimoizid, astemizol và terfenadin:

Tăng nồng độ cisaprid đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng đồng thời cisaprid và clarithromycin. Điều này có thể gây kéo dài khoảng QT và loạn nhịp tim bao gồm nhịp nhanh thất, rung thất và xoắn đỉnh. Những biểu hiện tương tự đã được thấy khi dùng đồng thời pimoizid và clarithromycin (xem Chống chỉ định).

Các macrolid làm rối loạn sự chuyển hóa của terfenadin làm tăng nồng độ của terfenadin, đôi khi dẫn đến 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 đồng thời clarithromycin và terfenadin làm tăng 2-3 lần nồng độ trong huyết thanh chất chuyển hóa acid của terfenadin và kéo dài khoảng QT nhưng không phát hiện được bất kì biểu hiện lâm sàng nào. Các biểu hiện tương tự cũng được thấy khi dùng đồng thời astemizol và các macrolid khác.

Alkaloid nấm cựa gà:

Các báo cáo sau lưu hành cho thấy dùng cùng lúc clarithromycin với ergotamin hoặc dihydroergotamin có liên quan đến độc tính do nấm cựa gà cấp đặc trưng với hiện tượng co mạch, thiếu máu cục bộ ở các chi và các mô khác bao gồm cả hệ thần kinh trung ương.

Midazolam dạng uống:

Khi midazolam được dùng phối hợp với viên nén clarithromycin (500 mg/lần x 2 lần/ngày), AUC của midazolam tăng lên 7 lần sau khi dùng midazolam dạng uống.

Thuốc ức chế HMG-CoA reductase (các thuốc statin):

Không được dùng đồng thời clarithromycin với lovastatin hoặc simvastatin vì các thuốc statin này 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 ly giải

cơ vẫn ở bệnh nhân sử dụng clarithromycin cùng với các thốc statin này. Nếu cần thiết phải điều trị bằng clarithromycin, phải ngừng lovastatin hoặc simvastatin trong thời gian điều trị này.

Cần trọng khi kê đơn 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 được đăng ký của thuốc statin. Cần nhắc sử dụng thuốc statin không phụ thuộc vào chuyển hóa CYP3A như fluvastatin. Bệnh nhân cần được theo dõi về các dấu hiệu và triệu chứng các bệnh lý về cơ.

Tác dụng của các thuốc khác lên clarithromycin:

Các thuốc gây kích ứng hệ thống enzyme CYP3A (ví dụ rifampicin, phenytoin, carbamazepin, 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 CYP3A, nồng độ này có thể bị tăng do clarithromycin ức chế hệ CYP3A (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 làm giảm nồng độ clarithromycin trong huyết thanh, cùng với tăng nguy cơ viêm màng mạch nhỏ.

Các thuốc sau được biết hoặc nghi ngờ có ảnh hưởng đến nồng độ tuần hoàn của clarithromycin, điều chỉnh liều clarithromycin hoặc lựa chọn phương pháp điều trị thay thế nên được xem xét

Efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin và rifapentin:

Những thuốc gây kích ứng hệ thống chuyển hóa cytochrom P450 như efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin và rifapentin 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.

Etravirin:

Nồng độ của clarithromycin bị giảm bởi etravirin, 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 *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 etravirin.

Fluconazol:

Sử dụng cùng lúc fluconazol 200 mg/ngày và clarithromycin 500 mg/lần x 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 fluconazol. Không cần điều chỉnh liều của clarithromycin.

Ritonavir:

Một nghiên cứu được động học chứng tỏ rằng dùng đồng thời ritonavir 200 mg mỗi 8 giờ và clarithromycin 500 mg mỗi 12 giờ 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 cùng ritonavir. Đã thấy ức chế hoàn toàn sự tạo thành 14-OH-clarithromycin. Vì clarithromycin có khoảng điều trị lớn, nên không cần thiết giảm liều ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Tuy nhiên với bệnh nhân suy thận, cần điều chỉnh liều như sau: độ thanh thải creatinin từ 30 – 60 ml/phút, giảm liều clarithromycin 50%. Với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút, giảm liều clarithromycin 75%. Không nên dùng clarithromycin liều lớn hơn 1 g/ngày cùng 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 hai chiều).

Tác dụng của clarithromycin lên các thuốc khác:

Thuốc chống loạn nhịp:

Đã có các báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về xoắn đỉnh xảy ra khi dùng cùng lúc clarithromycin với quinidin hoặc disopyramid. Nên kiểm tra điện tâm đồ về độ dài khoảng QT trong thời gian sử dụng cùng lúc clarithromycin với những thuốc này. Cần theo dõi nồng độ trong huyết thanh của các thuốc này trong khi dùng clarithromycin.

Đã có các báo cáo hậu mãi về hạ đường huyết khi sử dụng đồng thời clarithromycin với disopyramid. Do vậy, cần theo dõi đường huyết khi đang sử dụng đồng thời 2 thuốc này.

Các thuốc hạ đường huyết dạng uống / insulin:

Clarithromycin ức chế CYP3A và có thể liên quan đến hoặc gây ra hạ đường huyết khi sử dụng đồng thời với một số thuốc hạ đường huyết như nateglinid và repaglinid. Cần kiểm soát chặt chẽ đường huyết.

Những tương tác qua CYP3A4:

Sử dụng đồng thời clarithromycin được biết là một chất ức chế CYP3A4, với một thuốc chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4 có thể liên quan đến sự tăng nồng độ của thuốc, điều đó có thể làm tăng hoặc kéo dài cả tác dụng điều trị và tác dụng bất lợi của thuốc dùng cùng. Nên thận trọng khi sử dụng clarithromycin trên những bệnh nhân đang điều trị bằng những thuốc được biết là chất nền của enzym CYP3A4, đặc biệt nếu chất nền CYP3A4 có độ an toàn hẹp (ví dụ carbamazepin) và /hoặc chất nền được chuyển hóa chủ yếu bởi enzym này. Điều chỉnh liều có thể được xem xét và khi có thể, nồng độ trong huyết thanh của các thuốc chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4 nên được kiểm tra chặt chẽ ở những bệnh nhân đang sử dụng đồng thời clarithromycin.

Các thuốc hoặc nhóm thuốc sau đây được biết hoặc nghi ngờ là chuyển hóa bởi isozym CYP3A4: alprazolam, astemizol, carbamazepin, cilostazol, cisaprid, cyclosporin, disopyramid, những alkaloid của nấm cựa gà, lovastatin, methylprednisolon, midazolam, omeprazol, các thuốc chống đông máu dùng uống (ví dụ warfarin), các thuốc chống loạn thần không điển hình (ví dụ quetiapin), pimozid, quinidin, rifabutin, sildenafil, simvastatin, tacrolimus, terfenadin, triazolam và vinblastin, tuy nhiên danh sách này không hoàn chỉnh. Các tương tác thuốc với cơ chế tương tự thông qua các isozym khác trong hệ thống cytochrom P450 bao gồm phenytoin, theophylin và valproat.

Omeprazol:

Sử dụng clarithromycin (500 mg mỗi 8 giờ) cùng với omeprazol (40 mg/ngày) trên người lớn khỏe mạnh, nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định của omeprazol 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 omeprazol và là 5,7 khi dùng chung omeprazol với clarithromycin.

Sildenafil, tadalafil và vardenafil

Mỗi chất ức chế enzym 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 enzym phosphodiesterase. Nên giảm liều của những thuốc này khi dùng đồng thời với clarithromycin.

Theophylin, carbamazepine:

Kết quả của các nghiên cứu lâm sàng cho thấy mặc dù tăng ở mức độ khiêm tốn nhưng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) nồng độ của theophylin hoặc carbamazepin trong tuần hoàn khi dùng chung một trong những thuốc này với clarithromycin.

Tolterodin:

Con đường chuyển hóa chủ yếu của tolterodin 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 tolterodin trong huyết thanh. Sự giảm liều tolterodin có thể cần thiết khi có mặt các chất ức chế CYP3A4 như là clarithromycin ở nhóm có chuyển hóa CYP2D6 kém.

Triazolobenzodiazepin (ví dụ: alprazolam, midazolam, triazolam)

Khi dùng cùng lúc midazolam với clarithromycin (500 mg, 2 lần/ngày), AUC của midazolam tăng 2,7 lần khi dùng đường tiêm tĩnh mạch. Nếu dùng midazolam đường tiêm cùng lúc với clarithromycin, nên theo dõi bệnh nhân chặt chẽ để có thể điều chỉnh liều. Dạng thuốc midazolam giải phóng qua đường niêm mạc miệng, là đường có thể không chuyển hóa lần đầu qua gan, sẽ có nhiều khả năng gặp

tương tác thuốc tương tự như tương tác gặp phải đối với midazolam dạng tiêm tĩnh mạch hơn là tương tác gặp phải khi dùng midazolam dạng uống. Cần lưu ý tương tự đối với các benzodiazepin khác chuyển hóa qua CYP3A4, bao gồm triazolam và alprazolam. Đối với các benzodiazepin 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

Colchicin

Colchicin 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 colchicin, sự ức chế CYP3A4 và/hay Pgp do clarithromycin có thể dẫn đến tăng phơi nhiễm với colchicin, cần kiểm tra bệnh nhân về những triệu chứng lâm sàng do ngộ độc colchicin. Nên giảm liều colchicin khi sử dụng đồng thời với clarithromycin ở những bệnh nhân có chức năng thận và gan bình thường. Chống chỉ định sử dụng đồng thời clarithromycin và colchicin ở những bệnh nhân suy thận hoặc suy gan (xem Chống chỉ định, 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 giám sát 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.

Zidovudin:

Uống cùng lúc viên nén clarithromycin và zidovudin cho các bệnh nhân người lớn nhiễm HIV có thể dẫn đến giảm nồng độ zidovudin ở trạng thái ổn định. Vì clarithromycin ảnh hưởng đến hấp thu của zidovudin khi uống cùng lúc, có thể tránh được tương tác này bằng cách dùng clarithromycin và zidovudin cách nhau 4 giờ. Tương tác này không xảy ra ở bệnh nhân nhiễm HIV dùng hỗn dịch clarithromycin với zidovudin hoặc dideoxyinosin. Tương tác này hiếm khi xảy ra khi dùng clarithromycin đường tiêm truyền tĩnh mạch.

Phenytoin và valproat

Đã có các báo cáo tự phát hoặc được công bố về tương tác của các thuốc ức chế hệ CYP3A, bao gồm cả clarithromycin với các thuốc cho rằng không bị chuyển hóa bởi CYP3A (ví dụ phenytoin và

valproat), 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 cảm ứng và là chất ức chế của CYP3A4, và có bằng chứng về sự tương tác thuốc 2 chiều. Dùng cùng lúc clarithromycin (500 mg 2 lần/ngày) với atazanavir (400 mg 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 30 ml/phút, liều clarithromycin nên giảm 75% và nên dùng dạng thuốc hợp lý. Không nên dùng cùng lúc clarithromycin liều >1000 mg/ngày với những thuốc ức chế protease.

Các thuốc chẹn kênh calci:

Thận trọng khi sử dụng đồng thời clarithromycin với các thuốc chẹn kênh calci chuyển hóa qua CYP3A4 (như verapamil, amlodipin, diltiazem) do nguy cơ hạ huyết áp. Nồng độ trong huyết tương của clarithromycin và các thuốc chẹn kênh calcium có thể tăng do tương tác thuốc. Đã quan sát thấy hạ huyết áp, loạn nhịp tim chậm và nhiễm acid lactic ở các bệnh nhân sử dụng đồng thời clarithromycin và verapamil.

Itraconazol:

Cả clarithromycin và itraconazol đều là chất cảm ứng và chất ức chế CYP3A4, dẫn đến một tương tác thuốc 2 chiều. Clarithromycin có thể làm tăng nồng độ huyết tương của itraconazol, trong khi đó itraconazol có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của clarithromycin. Những bệnh nhân đang sử dụng cùng lúc clarithromycin và itraconazol 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 cảm ứng 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 x 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 Tương tác thuốc).

• **Tương kỵ của thuốc:**

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

a. Tóm tắt hồ sơ an toàn

Các tác dụng không mong muốn thường gặp và phổ biến nhất liên quan đến điều trị bằng clarithromycin đối với cả người lớn và trẻ em là đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn và rối loạn vị giác. Những phản ứng bất lợi này thường nhẹ và đã được biết như là tác dụng bất lợi của kháng sinh nhóm macrolid.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ gặp tác dụng bất lợi trên đường tiêu hóa giữa nhóm bệnh nhân có hoặc không nhiễm vi khuẩn lao trước đó.

b. Bảng tóm tắt các phản ứng có hại

Bảng dưới đây nêu ra những tác dụng bất lợi được báo cáo 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 cơ quan và tần suất xuất hiện, quy ước như sau: rất phổ biến ($\geq 1/10$), phổ biến ($\geq 1/100$ đến $<1/10$), không phổ biến ($\geq 1/1.000$ đến $<1/100$) 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.

<i>Tác dụng bất lợi theo hệ thống cơ quan cơ thể</i>	<i>Rất phổ biến</i>	<i>Phổ biến</i>	<i>Không phổ biến</i>	<i>Không rõ*</i>
	$\geq 1/10$	$\geq 1/100$ đến $<1/10$	$\geq 1/1000$ đến $<1/100$	Không thể đánh giá từ dữ liệu sẵn có
Nhiễm trùng và nhiễm khuẩn			Viêm mô tế bào ¹ , bệnh nấm candida, viêm dạ dày ruột ² , nhiễm trùng ³ , nhiễm trùng âm đạo	Viêm đại tràng giả mạc, bệnh hồng ban
Hệ máu và bạch huyết			Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính ⁴ , tăng tiểu cầu ³ , tăng bạch cầu ái toan ⁴	Giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ miễn dịch			Phản ứng phản vệ ¹ , quá mẫn	Phản ứng phản vệ, phù mạch

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng			Chán ăn, giảm sự ngon miệng.	
Rối loạn tâm thần		Mất ngủ	Lo lắng, căng thẳng ³	Rối loạn tâm thần, trạng thái lú lẫn ⁵ , mất nhân cách, trầm cảm, mất phương hướng, ảo giác, giấc mơ bất thường, hưng cảm
Rối loạn hệ thần kinh		Rối loạn vị giác, đau đầu.	Mất ý thức ¹ , loạn động ¹ , chóng mặt, buồn ngủ ⁵ , run rẩy	Co giật, mất cảm giác, liệt khứu giác, mất khứu giác, dị cảm
Rối loạn tai và mê đạo			Chóng mặt, khiếm thính, ù tai	Điếc
Rối loạn tim mạch			Ngừng tim ¹ , rung nhĩ ¹ , điện tâm đồ - QT kéo dài, ngoại tâm thu ¹ , hồi hộp	Xoắn đỉnh, nhịp nhanh thất, rung thất
Rối loạn mạch máu		Giãn mạch ¹		Xuất huyết
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất			Hen suyễn ¹ , chảy máu cam ² , thuyên tắc phổi ¹	
Rối loạn đường tiêu hóa		Tiêu chảy, nôn, khó tiêu, buồn nôn, đau bụng	Viêm thực quản ¹ , bệnh trào ngược dạ dày thực quản ² , viêm dạ dày, đau trực tràng ² , viêm miệng, viêm lưỡi, chướng bụng ⁴ , táo bón, khô miệng, ợ hơi, đầy hơi,	Viêm tụy cấp, đổi màu lưỡi, đổi màu răng.
Rối loạn gan mật		Xét nghiệm chức năng gan bất thường	Cholestasis ⁴ , viêm gan ⁴ , alanine aminotransferase tăng, aspartate aminotransferase tăng, gammaglutamyltransferase tăng ⁴	Suy gan, vàng da tế bào gan

Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban, tăng tiết mồ hôi	Viêm da bóng nước ¹ , ngứa, mề đay, phát ban dạng sẩn dát ³	Phản ứng có hại nghiêm trọng trên da (SCAR) (ví dụ: Viêm mủ toàn thân cấp tính (AGEP), hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, phát ban do thuốc kèm theo tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS)), mụn trứng cá
Rối loạn cơ xương và mô liên kết			Co thắt cơ ³ , cứng cơ xương ¹ , đau nhức cơ ²	Tiêu cơ vân ^{2,6} , bệnh cơ
Rối loạn thận và tiết niệu			Creatinin máu tăng ¹ , urê máu tăng ¹	Suy thận, viêm thận kẽ
Rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc	Viêm tĩnh mạch tại chỗ tiêm ¹	Đau tại chỗ tiêm ¹ , viêm tại chỗ tiêm ¹	Mệt mỏi ⁴ , sốt ³ , suy nhược, đau ngực ⁴ , ớn lạnh ⁴ , mệt mỏi ⁴	
Các xét nghiệm			Tỷ lệ albumin globulin bất thường ¹ , phosphatase kiềm trong máu tăng ⁴ , lactate dehydrogenase trong máu tăng ⁴	Chỉ số INR tăng, thời gian prothrombin kéo dài, thay đổi màu nước tiểu

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

² Phản ứng bất lợi được báo cáo chỉ với dạng bào chế viên nén giải phóng kéo dài

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

^{5,6} Xem phần c

** Vì những phản ứng này được báo cáo tự nguyện từ một quần thể có quy mô không xác định nên không phải lúc nào cũng có thể ước tính tần suất đáng tin cậy hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với phơi nhiễm thuốc. Ước tính trên 1 tỷ bệnh nhân trong thời gian điều trị với clarithromycin.*

c. Mô tả các phản ứng bất lợi

Viêm tĩnh mạch tại vị trí tiêm, đau tại vị trí tiêm và tình trạng viêm tại vị trí tiêm là những triệu chứng đặc trưng của dạng thuốc tiêm tĩnh mạch clarithromycin.

Trong một số báo cáo về tình trạng tiêu cơ vân, clarithromycin được dùng đồng thời với statin, fibrate, colchicine hoặc allopurinol.

Đã có báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về tương tác thuốc và tác động lên hệ thần kinh trung ương (CNS) (ví dụ buồn ngủ và lú lẫn) khi dùng đồng thời clarithromycin và triazolam. Đề xuất theo dõi bệnh nhân để phát hiện tác dụng dược lý tăng lên trên hệ thần kinh trung ương.

Có một số báo cáo hiếm hoi của viên nén clarithromycin ER trong phân, nhiều báo cáo trong số đó xảy ra ở những bệnh nhân có rối loạn giải phẫu (bao gồm cả phẫu thuật mở thông hồi tràng hoặc phẫu thuật làm hậu môn nhân tạo) hoặc rối loạn chức năng đường tiêu hóa với thời gian vận chuyển GI ngắn hơn. Trong một số báo cáo, viên thuốc còn sót lại khi bị tiêu chảy. Khuyến cáo rằng những bệnh nhân gặp phải tình trạng viên thuốc còn sót lại trong phân và nếu không cải thiện nên chuyển sang một dạng bào chế clarithromycin khác (ví dụ như hỗn dịch) hoặc một loại kháng sinh khác.

Đối tượng đặc biệt: Phản ứng có hại ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch (xem phần e).

d. Trẻ em

Các thử nghiệm lâm sàng đã được tiến hành bằng cách sử dụng hỗn dịch clarithromycin cho trẻ em từ 6 tháng đến 12 tuổi. Do đó, trẻ em dưới 12 tuổi nên sử dụng hỗn dịch clarithromycin dành cho trẻ em. Tần suất, phân loại và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng bất lợi ở trẻ em được coi là tương tự như ở người lớn.

e. Các đối tượng đặc biệt khác

Bệnh nhân suy giảm miễn dịch

Ở những bệnh nhân AIDS và bệnh nhân suy giảm miễn dịch khác được điều trị bằng clarithromycin liều cao trong thời gian dài để điều trị nhiễm vi khuẩn lao, thường khó phân biệt các tác dụng phụ liên quan đến việc dùng clarithromycin với các triệu chứng của bệnh HIV hoặc bệnh lý mắc kèm.

Ở bệnh nhân trưởng thành, các phản ứng bất lợi được báo cáo phổ biến nhất ở những bệnh nhân được điều trị bằng tổng liều hàng ngày là 1000 mg và 2000 mg clarithromycin bao gồm: buồn nôn, nôn, rối loạn vị giác, đau bụng, tiêu chảy, phát ban, đầy hơi, nhức đầu, táo bón, rối loạn thính giác, tăng Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT) và Glutamic Pyruvate Transaminase (SGPT) trong huyết thanh. Các tác dụng không mong muốn có tần suất thấp khác bao gồm khó thở, mất ngủ và khô miệng. Tỷ lệ mắc bệnh tương đương nhau đối với những bệnh nhân được điều trị bằng 1000 mg và 2000 mg, nhưng nhìn chung phổ biến hơn khoảng 3 đến 4 lần đối với những bệnh nhân dùng tổng liều hàng ngày là 4000 mg clarithromycin.

Ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch này, kết quả xét nghiệm thu được bằng cách phân tích các giá trị đó nằm ngoài mức bất thường nghiêm trọng (tức là giới hạn cực cao hoặc cực thấp) đối với xét nghiệm được chỉ định. Dựa trên cơ sở của tiêu chuẩn này, có khoảng 2% đến 3% trong số những bệnh nhân dùng 1000mg hoặc 2000mg clarithromycin mỗi ngày có nồng độ SGOT và SGPT tăng cao bất thường nghiêm trọng và số lượng bạch cầu và tiểu cầu thấp một cách bất thường. Một tỷ lệ nhỏ bệnh

nhân cũng tăng chỉ số BUN. Tỷ lệ mắc các giá trị bất thường đối với những bệnh nhân dùng 4000mg/ngày cho tất cả các thông số được ghi nhận cao hơn ngoại trừ chỉ số bạch cầu trong máu.

*** Hướng dẫn xử trí ADR:**

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia.

Địa chỉ: 13 – 15 Lê Thánh Tông – Hoàn Kiếm – Hà Nội.

Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642;

Email: di.pvcenter@gmail.com

13. Quá liều và cách xử trí:

Quá liều clarithromycin có thể gây ra triệu chứng dạ dày-ruột. Các triệu chứng của quá liều tương ứng với các thông tin của tác dụng không mong muốn. Một bệnh nhân có tiền sử rối loạn lưỡng cực, khi dùng liều 8 g clarithromycin cho thấy có tình trạng biến đổi tâm thần, hành vi hoang tưởng, thiếu oxy máu.

Xử trí:

Không có thuốc giải độc đặc hiệu về quá liều. Nồng độ clarithromycin không thể được giảm bằng cách thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc.

Các triệu chứng quá liều nên được xử lý bằng cách rửa dạ dày và các biện pháp hỗ trợ. Các phản ứng dị ứng cấp tính nặng rất hiếm khi được nhìn thấy, ví dụ sốc phản vệ. Khi có những dấu hiệu đầu tiên của phản ứng quá mẫn với clarithromycin, cần ngưng điều trị ngay, và những biện pháp xử lý cần thiết nên được bắt đầu ngay.

14. Đặc tính dược lực học:

Nhóm điều trị: Kháng vi khuẩn tác dụng toàn thân, macrolid.

Mã ATC: J01FA09

Vi sinh học

Clarithromycin là một dẫn chất bán tổng hợp của erythromycin A. Thuốc có hoạt tính kháng khuẩn bằng cách kết hợp với tiểu đơn vị ribosome 50S của những vi khuẩn nhạy cảm và ức chế tổng hợp protein. Thuốc có hiệu lực cao chống lại nhiều vi khuẩn gram dương và gram âm ái khí và kỵ khí. Nồng độ ức chế tối thiểu (MICs) của clarithromycin nói chung thấp hơn hai lần so với MICs của erythromycin. Chất chuyển hóa 14-hydroxy của clarithromycin cũng có hoạt tính kháng khuẩn. MICs của chất chuyển hóa này bằng hoặc hai lần cao hơn MICs của phức hợp mẹ, ngoại trừ với *H.influenza* trong đó chất chuyển hóa 14-hydroxy có hoạt tính cao gấp hai lần phức hợp mẹ.

Trong *in vitro*, **TBClinmox 500** thường có hoạt tính chống lại những vi khuẩn sau:

Vi khuẩn gram dương hiếu khí

Staphylococcus aureus; *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus pyogenes*; *Listeria monocytogenes*; *Streptococcus agalactiae*; *Streptococci* (group C, F, G), *Viridans group streptococci*

Vi khuẩn gram âm hiếu khí

Haemophilus influenzae, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*

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

Những vi sinh vật khác

Mycoplasma pneumoniae, *Chlamydia trachomatis*; *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium leprae*; *Mycobacterium kansasii*; *Mycobacterium chelonae*; *Mycobacterium fortuitum*; *Mycobacterium intracellulare*; *Chlamydia pneumoniae*

Vi khuẩn Gram dương kỵ khí

Clostridium perfringens; *Peptococcus niger*; *Propionibacterium acnes*

Vi khuẩn Gram âm kỵ khí *Bacteroides melaninogenicus*

Xoắn khuẩn: *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*

Campylobacter: *Campylobacter jejuni*

Helicobacter pylori

Hoạt tính của Clarithromycin với *Helicobacter pylori* ở pH trung tính cao hơn ở pH acid.

15. Đặc tính dược động học:

Hấp thu

Động học của clarithromycin dùng uống đã được nghiên cứu ở các loài động vật và ở người lớn. Các nghiên cứu này cho thấy clarithromycin được hấp thu nhanh với sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 50%. Ít thấy có sự tích tụ hay sự tích tụ bất thường nào và khuynh hướng chuyển hoá không thay đổi ở bất kỳ loại nào sau khi dùng nhiều liều. Ăn ngay trước khi dùng thuốc sẽ làm tăng sinh khả dụng của clarithromycin trung bình khoảng 25%. Nói chung, sự gia tăng này nhỏ và ít có ý nghĩa lâm sàng với các phác đồ liều dùng đang được khuyến cáo. Như vậy, clarithromycin có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Phân bố, biến đổi sinh học và thải trừ

In vitro

Kết quả của các nghiên cứu *in vitro* cho thấy sự gắn kết của clarithromycin với protein trong huyết tương người trung bình khoảng 70% ở các nồng độ 0,45-4,5 mcg/ml. Sự giảm tỷ lệ gắn kết xuống 41% ở nồng độ 45 mcg/ml gợi ý rằng các vị trí gắn kết có thể bị bão hoà, nhưng điều này chỉ xảy ra ở các nồng độ cao hơn nhiều nồng độ điều trị.

In vivo

Kết quả nghiên cứu ở động vật cho thấy nồng độ clarithromycin trong tất cả các mô, ngoại trừ hệ thần kinh trung ương, cao hơn nhiều lần nồng độ thuốc trong hệ tuần hoàn. Nồng độ thuốc cao nhất được thấy trong mô phổi và gan, ở đó tỷ lệ giữa nồng độ thuốc trong mô so với huyết tương từ 10 đến 20.

Những đối tượng bình thường

Ở liều 250 mg x 2 lần/ngày, nồng độ đỉnh trong huyết tương ở trạng thái ổn định ở ngày thứ 2-3 đạt trung bình 1 mcg/ml với clarithromycin và 0,6 mcg/ml với 14-hydroxy clarithromycin, trong khi thời gian bán thải của clarithromycin là 3-4 giờ và của 14-hydroxy clarithromycin là 5-6 giờ. Với liều 500 mg, 2 lần/ngày, C_{max} của clarithromycin và chất chuyển hóa ở trạng thái ổn định đạt được ở liều thứ năm. Sau liều thứ năm và thứ bảy, C_{max} của clarithromycin ở trạng thái ổn định là 2,7 mcg/ml và 2,9 mcg/ml; của chất chuyển hóa trung bình là 0,88 mcg/ml và 0,83 mcg/ml. Thời gian bán thải của thuốc mẹ ở liều 500 mg là 4,5-4,8 giờ, trong khi của 14-hydroxy clarithromycin là 6,9-8,7 giờ. Ở trạng thái ổn định nồng độ của 14-OH-clarithromycin không tăng tương ứng với liều của clarithromycin, và thời gian bán hủy biểu kiến của cả clarithromycin và chất chuyển hoá có khuynh hướng dài hơn ở các liều cao hơn. Kiểu dược động học không tuyến tính của clarithromycin cùng với việc giảm tạo thành các sản phẩm của quá trình 14-hydroxylation và N-demethylation ở liều cao cho thấy rằng sự chuyển hóa không tuyến tính của clarithromycin trở nên rõ rệt hơn ở liều cao.

Ở người lớn uống liều duy nhất 250 mg hay 1200 mg clarithromycin sự bài tiết qua nước tiểu chiếm khoảng 37,9% ở liều thấp và 46% ở liều cao. Thải trừ qua phân chiếm khoảng 40,2% và 29,1%.

Bệnh nhân

Clarithromycin và chất chuyển hóa 14-OH phân bố một cách dễ dàng vào các mô và dịch của cơ thể. Những dữ liệu hạn chế thu được từ số lượng nhỏ bệnh nhân cho thấy clarithromycin không đạt được nồng độ có ý nghĩa trong dịch não tủy sau liều uống (có nghĩa là chỉ 1-2 % nồng độ trong huyết thanh ở trong dịch não tủy ở những bệnh nhân có hàng rào máu-dịch não tủy bình thường). Nồng độ trong các mô thường cao gấp 2 lần so với nồng độ trong huyết thanh. Ví dụ về nồng độ trong các 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

Suy gan

Trong một nghiên cứu so sánh giữa một nhóm người khỏe mạnh với một nhóm bệnh nhân bị suy gan được dùng 250 mg clarithromycin 2 lần/ngày trong 2 ngày và một liều đơn 250 mg ở ngày thứ 3, nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định và sự đào thải của clarithromycin không có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm. Ngược lại, nồng độ ở trạng thái ổn định của chất chuyển hóa 14-OH thấp hơn

rõ rệt ở nhóm bệnh nhân suy gan. Sự giảm đào thải các chất chuyển hóa này của hợp chất mẹ bởi quá trình 14-hydroxylation được bù đắp phần nào bởi sự tăng đào thải qua thận của thuốc mẹ, do đó nồng độ của thuốc mẹ ở trạng thái ổn định giữa 2 nhóm là tương đương. Kết quả này cho thấy không cần điều chỉnh liều ở những người bị suy gan mức độ từ vừa đến nặng nhưng có chức năng thận bình thường.

Suy thận

Một nghiên cứu được tiến hành nhằm đánh giá và so sánh dữ liệu dược động học khi dùng nhiều liều 500 mg đường uống clarithromycin ở người có chức năng thận bình thường và những người bị suy thận. Nồng độ trong huyết tương, thời gian bán thải, C_{max} và C_{min} cho cả clarithromycin và chất chuyển hóa 14-OH cao hơn và AUC lớn hơn ở những bệnh nhân suy thận. Hằng số tốc độ thải trừ (K_e) và sự bài tiết qua nước tiểu thấp hơn. Mức độ khác biệt của những thông số này có liên quan đến mức độ suy thận, suy thận càng nặng sự khác biệt càng lớn (xem Liều dùng và cách dùng).

Người cao tuổi

Một nghiên cứu được tiến hành nhằm đánh giá và so sánh độ an toàn và các dữ liệu dược động học khi dùng nhiều liều 500 mg clarithromycin đường uống cho những đàn ông và những phụ nữ cao tuổi khỏe mạnh so với những nam giới và phụ nữ trẻ tuổi khỏe mạnh. Ở nhóm cao tuổi, nồng độ tuần hoàn trong huyết tương cao hơn và sự đào thải chậm hơn so với nhóm trẻ tuổi cho cả chất mẹ và chất chuyển hóa 14-OH. Tuy nhiên, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm khi sự bài tiết qua thận tương quan với độ thanh thải creatinin. Điều này cho thấy bất kỳ sự ảnh hưởng nào đến sự chuyển hóa clarithromycin đều liên quan đến chức năng của thận và không liên quan gì đến tuổi tác.

Nhiễm Mycobacterium avium

Sau khi dùng liều 500 mg clarithromycin mỗi 12 giờ trên bệnh nhân trưởng thành nhiễm HIV, nồng độ ở trạng thái ổn định của clarithromycin và 14-OH-clarithromycin tương tự như ở người bình thường. Tuy nhiên ở liều cao hơn cần để điều trị nhiễm *Mycobacterium avium*, nồng độ clarithromycin cao hơn rất nhiều so với khi dùng liều bình thường. Ở bệnh nhân trưởng thành nhiễm HIV đang sử dụng liều 1000-2000 mg/ngày chia 2 lần, C_{max} của clarithromycin ở trạng thái ổn định từ 2-4 mcg/mL và 5-10 mcg/mL theo thứ tự. Thời gian bán thải dài hơn khi dùng liều cao hơn so với liều bình thường trên người bình thường. Nồng độ cao hơn trong huyết tương và thời gian bán thải dài hơn với những liều này phù hợp với dược động học không tuyến tính đã được biết của clarithromycin.

Dùng đồng thời với Omeprazole

Một nghiên cứu dược động học đã được tiến hành với clarithromycin 500 mg ngày 3 lần và omeprazole 40 mg ngày 1 lần. Khi sử dụng một mình clarithromycin liều 500 mg mỗi 8 giờ, giá trị C_{max} trung bình vào khoảng 3,8 mcg/mL và C_{min} trung bình vào khoảng 1,8 mcg/mL. Giá trị trung bình AUC₀₋₈

của clarithromycin là 22,9 mcg/giờ/mL. T_{max} và thời gian bán thải lần lượt là 2,1 giờ và 5,3 giờ khi dùng clarithromycin liều 500 mg ngày 3 lần.

Trong cùng nghiên cứu khi dùng clarithromycin liều 500 mg ngày 3 lần cùng lúc với omeprazol 40mg ngày 1 lần, thời gian bán thải và AUC_{0-24} của omeprazol tăng lên. Đối với tất cả các đối tượng khi dùng kết hợp với clarithromycin, giá trị AUC_{0-24} trung bình của omeprazol cao hơn 89% và $T_{1/2}$ cao hơn 34% so với khi dùng một mình omeprazol. Khi dùng kết hợp với omeprazol, giá trị C_{max} , C_{min} , và AUC_{0-8} ở trạng thái ổn định của clarithromycin tăng lên 10%, 27%, và 15% theo thứ tự, cao hơn giá trị đạt được khi dùng clarithromycin với giả dược.

Ở trạng thái ổn định, nồng độ của clarithromycin trong màng nhầy dạ dày sau khi uống 6 giờ ở nhóm clarithromycin/omeprazol cao hơn 25 lần so với nhóm dùng một mình clarithromycin. Nồng độ clarithromycin trung bình trong mô dạ dày sau khi uống 6 giờ ở nhóm clarithromycin/omeprazol cao hơn 2 lần so với nhóm dùng clarithromycin với giả dược.

16. Quy cách đóng gói:

Viên nén bao phim TBClinmox 500:

Hộp 02 vỉ (nhôm – PVC) x 5 viên, có kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 10 vỉ (nhôm – PVC) x 5 viên, có kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Bảo quản: Dưới 30°C, nơi khô, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: Tiêu chuẩn cơ sở.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

Sản xuất tại:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM PHARBACO THÁI BÌNH

Địa chỉ: Lô CN01 – Cụm công nghiệp An Ninh, Xã An Ninh, Huyện Tiên Hải, Tỉnh Thái Bình, Việt Nam

Được chuyển giao công nghệ từ:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG I – PHARBACO

Địa chỉ: 160 Tôn Đức Thắng, phường Hàng Bột, quận Đống Đa, thành phố Hà Nội

