

nguy cơ bệnh lý về cơ, kể cả lý giải cơ vân. Đã có các báo cáo về lý giải cơ vân 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 được đăng ký của thuốc statin. Cần nhắc sử dụng thuốc statin không phụ thuộc vào chuyển hóa CYP3A4 (ví dụ 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 enzym CYP3A (ví dụ: ritampicin, 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 giảm nồng độ clarithromycin trong huyết thanh, cùng với tăng nguy cơ viêm màng mạch mao.

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, ritampicin, rifabutin và rifapentin

Những thuốc gây kích ứng hệ thống chuyển hóa cytochrom P450 như efavirenz, nevirapin, ritampicin, 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, quá 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 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 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: Với bệnh nhân có 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 trong khi sử dụng đồng thời clarithromycin với disopyramid.

Các thuốc hạ đường huyết đang 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 khác nhóm thuốc sau đây được biết hoặc nghi ngờ là chuyển hóa bởi isozym CYP3A4: alprazolam, astemizol, carbamazepin, clobazam, cisaprid, cyclosporin, disopyramid, những alkaloid của nấm của 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, theophyllin 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%, AUC₀₋₂₄ 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 mỗi chất 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.

Theophyllin, carbamazepin

Kết quả của các nghiên cứu lâm sàng cho thấy mức độ tăng ở mức độ khiêm tốn nhưng có ý nghĩa thống kê (p < 0,05) nồng độ của theophyllin 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 tương. 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 bỏ qua thải trừ liên hệ thống, sẽ có nhiều khả năng gặp tương tác thuốc tương tự như trong tương tác gặp phải đối với midazolam dạng tiêm tĩnh mạch là tương tác gặp phải khi dùng midazolam dạng uống. 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 ở trẻ bú sữa mẹ và lá lẩn) 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 Pgp. Khi dùng clarithromycin cùng lúc với colchicin, sự ức chế CYP3A4 và macrolid khác ức chế CYP3A4 và Pgp. Khi dùng clarithromycin cùng lúc với colchicin, cần kiểm tra bệnh nhân về những triệu 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 bệnh nhân có chức năng thận và gan bình thường. Chống chỉ định sử dụng đồng thời clarithromycin và bệnh nhân có chức năng thận suy thận hoặc suy gan (xem Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

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 giảm 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 nhi 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 từ 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

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 (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 calcium

Thận trọng khi sử dụng đồng thời clarithromycin với các thuốc chẹn dòng calcium 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 nền 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 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 chỉnh liều khi dùng đồng thời 2 thuốc này trong một thời gian ngắn 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, tương kỵ của thuốc).

Tương kỵ: không áp dụng đối với thuốc viên.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI 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.

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. 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 KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng không mong muốn phổ biến liên quan tới điều trị clarithromycin là đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn và ngứa dị ứng. Những phản ứng bất lợi này thường nhẹ và đã được biết như là tác dụng bất lợi của các thuốc macrolid.

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 (> 1/10), thường gặp (> 1/100 - < 1/10), ít gặp (> 1/1000 - < 1/100) và không rõ (phần ứng ghi nhận được từ dữ liệu 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 (2) lợi hoặc bất thường có quan hệ nhân quả	Rối thường xuyên	Thường xuyên	Không thường xuyên	Không rõ*
	≥ 1/10	≥ 1/100 < 1/10	> 1/1000 < 1/100	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 ¹ , nhiễm trùng ¹ , nhiễm trùng âm đạo	Viêm đại tràng giả mạc, nhiễm trùng da gây sốt cao cấp tính
Hệ máu và bạch huyết			Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu đa nhân trung tính ¹ , tăng tiểu cầu ¹ , 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 mẫn cảm, phù bạch huyết
Rối loạn về chuyển hóa và dinh dưỡng			Chán ăn, giảm sự ngon miệng	
Rối loạn tâm thần		Mất ngủ	Lo âu, căng thẳng	Loạn thần kinh, tình trạng lú lẫn, mất nhân cách, trầm cảm, mất phương hướng, ảo giác, mơ bất thường, hưng cảm
Rối loạn hệ thần kinh		Loạn vị giác, đau đầu	Chứng mất ý thức, loạn vận động ¹ , chóng mặt, ngủ lơ mơ ¹ , run	Chứng co giật, mất vị giác, loạn khứu giác, mất khứu giác, cảm giác khác thường
Rối loạn tai và tai trong			Chóng mặt, nghe kém, ù tai	Điếc
Rối loạn tim mạch			Ngưng tim ¹ , rung nhĩ ¹ , kéo dài khoảng QT, ngoại tâm thu ¹ , đánh trống ngực	Xoắn đỉnh, nhịp nhanh thất, rối loạn nhịp tâm thất
Rối loạn mạch		Giãn mạch ¹		Xuất huyết
Rối loạn hô hấp, lồng ngực, trung thất			Hen phế quản ¹ , chảy máu mũi ¹ , 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 ¹ , viêm dạ dày, đau trực tràng cách hồi ¹ , viêm miệng, viêm lưỡi, trường bụng ¹ , 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	Ú mật ¹ , viêm gan ¹ , tăng alanine aminotransferase, tăng aspartate aminotransferase, 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 ¹	Phản ứng cơ hai nghiệm trong trên da (SCAR) (ví dụ: ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP), 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
Rối loạn cơ xương và mô liên kết			Co thắt cơ ¹ , cứng cơ ¹ , đau cơ	Ly giải cơ vân ¹ , bệnh lý cơ
Rối loạn thận và tiết niệu			Tăng creatinin máu ¹ , tăng ure huyết ¹	Suy thận, viêm thận kẽ
Các rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc	Viêm tĩnh mạch tại vị trí tiêm ¹	Đau tại vị trí tiêm ¹ , viêm tại vị trí tiêm ¹	Khó chịu ¹ , sốt ¹ , suy nhược, đau ngực ¹ , ớn lạnh ¹ , mệt mỏi ¹	
Các xét nghiệm			Bất thường tỷ lệ albumin/globulin ¹ , tăng phosphatase kiềm máu ¹ , tăng men lactate dehydrogenase máu ¹	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 cơ sở 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 trong thời gian điều trị với clarithromycin
 ** Trong một số báo cáo về globin cơ niệu kịch phát, clarithromycin đã được sử dụng đồng thời với các thuốc khác được biết có liên quan tới globin cơ niệu kịch phát 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

Tần suất, loại và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng bất lợi ở trẻ em được coi là giống như ở người lớn.

Bệnh nhân suy giảm miễn dịch

Ở bệnh nhân AIDS và những bệnh nhân suy giảm miễn dịch khác được điều trị với liều cao clarithromycin trong thời gian dài cho nhiễm mycobacterium, 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.

Ở bệnh nhân người lớn, tác dụng bất lợi được báo cáo hay gặp nhất khi cho bệnh nhân dùng liều tổng 1000 mg/ ngày là: buồn nôn, nôn, rối loạn vị giác, đau bụng, tiêu chảy, mẩn ngứa, đấy hơi, đau đầu, táo bón, rối loạn thính giác, tăng SGOT và SGPT. Các tác dụng không mong muốn có tần số gặp thấp bao gồm khó thở, mất ngủ và khô miệng.

Những tác dụng bất lợi ít gặp hơn bao gồm: khó thở, mất ngủ và khô miệng. Ở bệnh nhân bị suy giảm chức năng miễn dịch, những kết quả xét nghiệm thu được bằng cách phân tích những giá trị đo bên ngoài các nồng độ rất bất thường (có nghĩa là quá cao hay quá thấp) trong thử nghiệm đặc thù. Dựa vào cơ sở của tiêu chuẩn này, có khoảng 2 - 3% những bệnh nhân đang dùng clarithromycin liều 1000 mg hàng ngày này có nồng độ SGOT và SGPT tăng bất thường một cách nghiêm trọng, và có số lượng tiểu cầu và bạch cầu thấp một cách bất thường. Một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân cũng tăng chỉ số BUN.

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

ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỢI HỌC

Kháng vi khuẩn tác dụng toàn thân, macrolid. Mã ATC: J01FA09

Nhóm điều trị: Kháng vi khuẩn

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 ribosom 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 hiếu 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. influenzae* trong đó chất chuyển hóa 14-hydroxy có hoạt tính cao gấp hai lần phức hợp mẹ. Trong *in vitro*, Clabact 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.

CÁC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Động học của clarithromycin đúng ứng 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 khuyến khích chuyển hóa 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 hòa. Những 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 dữ liệu bình thường

Ở liều 250 mg 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 hủy của clarithromycin là 3 - 4 giờ và của 14-hydroxy clarithromycin là 5 - 6 giờ. Với liều 500 mg, 2 lần/ngày, Cmax của clarithromycin và chất chuyển hóa 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 hóa có khuyến khích 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 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 ở các chất chuyển hóa này của hợp chất mẹ bởi quá trình 14-hydroxylation nhân suy gan. Sự giảm đào thải ở các chất chuyển hóa này của hợp chất mẹ bởi quá trình 14-hydroxylation nhân suy gan. Sự giảm đào thải ở các chất chuyển hóa này của hợp chất mẹ bởi quá trình 14-hydroxylation nhân suy gan. Sự giảm đào thải ở các chất chuyển hóa này của hợp chất mẹ bởi quá trình 14-hydroxylation nhân suy gan.

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, Cmax và Cmin 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_{elim}) 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 dữ liệu dược động học khi dùng nhiều liều 500 mg clarithromycin đường uống cho những đàn ông và 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 với những nam giới và phụ nữ trẻ tuổi khỏe mạnh 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 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 nhiều so với khi dùng liều bình thường, Cmax của clarithromycin ở trạng thái ổn định từ 2 - 4 mcg/ml và 1000 - 2000 mg/ngày chia 2 lần, Cmax của clarithromycin ở trạng thái ổn định từ 2 - 4 mcg/ml và 1000 - 2000 mg/ngày chia 2 lần, Cmax của clarithromycin ở trạng thái ổn định từ 2 - 4 mcg/ml và 1000 - 2000 mg/ngày chia 2 lần. Thời gian bán thải dài hơn khi dùng liều cao hơn so với liều bình thường trên 5 - 10 mcg/ml theo thứ tự. Thời gian bán thải dài hơn khi dùng liều cao hơn so với liều bình thường trên 5 - 10 mcg/ml theo thứ tự. Thời gian bán thải dài hơn khi dùng liều cao hơn so với liều bình thường trên 5 - 10 mcg/ml theo thứ tự. Thời gian bán thải dài hơn khi dùng liều cao hơn so với liều bình thường trên 5 - 10 mcg/ml theo thứ tự.

Đồng thời với omeprazol

Nghiên cứu được tiến hành đã được tiến hành với clarithromycin 500 mg ngày 3 lần và omeprazol 40 mg ngày 1 lần. Khi sử dụng một mình clarithromycin liều 500 mg mỗi 8 giờ, giá trị Cmax trung bình vào khoảng 3,8 mcg/ml và Cmin trung bình khoảng 1,8 mcg/ml. Giá trị trung bình AUC₀₋₂₄ của clarithromycin là 22,9 mcg/ml. Tmax và thời gian bán thải lần lượt là 2,1 giờ và 5,3 giờ khi dùng clarithromycin liều 500 mg ngày 3 lần.

Khi dùng cùng nghiên cứu khi dùng clarithromycin liều 500 mg ngày 3 lần cùng lúc với omeprazol 40 mg ngày 1 lần, thời gian bán thải và AUC₀₋₂₄ của omeprazol tăng lên. Đối với tất cả các đối tượng khi dùng kết hợp với clarithromycin, giá trị AUC₀₋₂₄ 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 Cmax, Cmin và AUC₀₋₂₄ 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 giá được.

Ở trạng thái ổn định, nồng độ của clarithromycin trong màng nhầy dạ dày sau khi uống 6 giờ ở nhóm dùng 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 giá được.

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Độc tính cấp, bán mạn tính và mạn tính

Các nghiên cứu được tiến hành trên chuột nhắt, chuột cống, chó và/hoặc khỉ được dùng clarithromycin đường uống. Thời gian uống thay đổi từ một liều duy nhất cho đến liều nhắc lại trong 6 tháng liên tiếp. Trong những nghiên cứu cấp trên chuột nhắt và chuột cống, sau khi đưa vào dạ dày một liều đơn 5 g/kg trọng lượng cơ thể, có một chuột cống bị chết nhưng không có chuột nhắt nào bị chết. Do đó liều trung bình gây chết cao hơn 5 g/kg, liều cao nhất có thể dùng được.

Không thấy có tác dụng bất lợi xảy ra trên động vật khi dùng clarithromycin liều 100 mg/kg/ngày trong 14 ngày liên tiếp hoặc 35 mg/kg/ngày trong 1 tháng, 35 mg/kg/ngày trong 3 tháng hoặc 8 mg/kg/ngày trong 6 tháng. Chó nhạy cảm hơn với clarithromycin, dùng nạp được liều 50 mg/kg/ngày trong 14 ngày, 10 mg/kg/ngày trong 1 và 3 tháng, và 4 mg/kg/ngày trong 6 tháng mà không thấy tác dụng bất lợi nào.

Những dấu hiệu lâm sàng chính ở liều gây độc trong những nghiên cứu trên bao gồm nôn, yếu mệt, giảm tiêu thực thùy ăn và giảm sự tăng cân, tiết nước bọt, mất nước, hiệu động thái quá. Hai trong 10 con khỉ dùng liều 400 mg/kg/ngày đã bị chết trong ngày điều trị thứ 8; màu vàng của phân bị mất đi ở một số con khỉ sống sót khi sử dụng liều 400 mg/kg/ngày trong 28 ngày.

Bộ phận bị nhiễm độc chủ yếu ở tất cả các loài là gan. Sự tăng độc tính trên gan ở tất cả các loài có thể được phát hiện bởi sự tăng nồng độ trong huyết thanh của phosphatase kiềm, các men gan alanin và aspartat aminotransferase, enzym gamma - glutaryl transferase và/hoặc lactic dehydrogenase. Khi ngừng sử dụng thuốc các thông số này sẽ trở về giá trị bình thường. Ngoài ra trong những nghiên cứu khác, những tổ chức ít chịu ảnh hưởng hơn là dạ dày, tuyến ức và mô bạch huyết khác và thận. Sung huyết khác và chảy nước mắt sau khi dùng liều đơn với liều điều trị chỉ xảy ra ở chó. Ở liều 400 mg/kg/ngày, một số chó và khỉ xuất hiện tình trạng đục và/hoặc phù giác mạc.

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

Những nghiên cứu về khả năng sinh sản và sự sinh sản cho thấy với liều hàng ngày 150 đến 160 mg/kg/ngày trên chuột cống đực và cái không gây nên tác dụng bất lợi nào đến chu kỳ động dục, khả năng sinh sản, quá trình sinh đẻ, số lượng và khả năng sống sót của chuột con. Hai nghiên cứu về tính gây quái thai trên chó chuột cống Wistar (đường uống) và Sprague-Dawley (đường uống và tiêm tĩnh mạch), một nghiên cứu trên thỏ trắng New Zealand và một nghiên cứu trên một loài linh trưởng (khỉ cynomolgus) không phát hiện thấy tính gây quái thai gây ra bởi clarithromycin. Chỉ trong một nghiên cứu bổ sung trên chuột cống Sprague-Dawley ở liều tương tự và ở những điều kiện tương tự cần thiết, xuất hiện một tỉ lệ rất thấp không có ý nghĩa thống kê (khoảng 6%) những bất thường tim mạch. Những bất thường này xuất hiện là do biểu hiện tự phát những thay đổi di truyền trong bầy đàn. Hai nghiên cứu trên chuột nhắt cũng cho thấy một xác suất hỗ hãm ếch (3 đến 30%) sau liều cao hơn 70 lần liều thường dùng hàng ngày trên người (500 mg, 2 lần/ngày) nhưng ở liều cao hơn 35 lần liều tối đa dùng hàng ngày thì có độc tính cho khỉ mẹ và bào thai, nhưng không gây quái thai.

Clarithromycin làm sảy thai trên khỉ khi dùng liều khoảng 10 lần cao hơn giới hạn trên của liều thường dùng hàng ngày trên người (500 mg, 2 lần/ngày), bắt đầu từ ngày có thai thứ 20. Kết quả này cho thấy ở liều rất cao, thuốc có độc tính lên khỉ mẹ mang thai. Một nghiên cứu khác trên khỉ mang thai với liều 2,5 đến 5 lần cao hơn liều cao nhất dự định dùng hàng ngày không gây nên bất kỳ sự nguy hiểm nào đến bào thai.

Một thử nghiệm về khả năng gây chết trên chuột nhắt dùng liều 1000 mg/kg/ngày (khoảng 70 lần cao hơn liều dùng tối đa dùng trên lâm sàng ở người) cho thấy rõ ràng không có sự đột biến nào, và trong nghiên cứu Segment 1 ở chuột cống sử dụng liều đến 500 mg/kg/ngày (khoảng 35 lần cao hơn so với liều tối đa dùng trên lâm sàng hàng ngày ở người) trong 80 ngày, không thấy dấu hiệu về rối loạn chức năng sinh sản của chuột đực khi dùng clarithromycin liều rất cao trong thời gian dài.

Tính gây đột biến

Những nghiên cứu về khả năng gây đột biến của clarithromycin được tiến hành bằng cách sử dụng cả hệ thống thử xét nghiệm không hoạt hóa và hoạt hóa microsom của gan chuột cống (thử nghiệm Ames). Kết quả của những nghiên cứu này cho thấy không có bằng chứng nào về khả năng gây đột biến ở nồng độ ≤ 25 mcg/đĩa petri. Ở nồng độ 50 mcg thuốc có độc tính với tất cả các chủng được thử nghiệm.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng: Những báo cáo cho thấy việc uống lượng lớn clarithromycin có thể gây ra những triệu chứng về tiêu hóa. Một bệnh nhân có bệnh sử rối loạn lượng cơ khi uống phải 8 gam clarithromycin và cho thấy tình trạng lâm thần bị thay đổi, trạng thái hoang tưởng, kali máu giảm và oxy máu giảm.

Điều trị: Nên điều trị những phản ứng dị ứng dị ứng dị kèm khi dùng quá liều bằng cách rửa dạ dày và điều trị hỗ trợ. Giống như những macrolid khác, nồng độ clarithromycin trong huyết thanh không bị ảnh hưởng bởi liều máu hoặc thẩm phân phúc mạc.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 2 vỉ x 10 viên.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

TIÊU CHUẨN: TCCS.

Sản xuất tại:
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC HẬU GIANG - Chi nhánh nhà máy dược phẩm DHG tại Hậu Giang
Tân Phú Thạnh - giai đoạn 1, xã Tân Phú Thạnh, huyện Châu Thành A, tỉnh Hậu Giang
Lô B2 - B3, Khu công nghiệp Tân Phú Thạnh - giai đoạn 1, xã Tân Phú Thạnh, huyện Châu Thành A, tỉnh Hậu Giang
ĐT: (0293) 3953454 • Fax: (0293) 3953555

Mọi thắc mắc về sản phẩm,
xin vui lòng liên hệ
0292.3899000

E-mail: dhgpharma@dhgpharma.com.vn
www.dhgpharma.com.vn