https://nhathuocngocanh.com/

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 29/10/18

NN-25780 BS 2

(3/101)

3/101

ABBOTT LABORATORIES (SINGAPORE) PRIVATE LIMITED SINGAPORE
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI T.P HÀ NỘI

KLACID®
250 mg Clarithromycin
1 x 10 film coated tablets

KLACID®
250 mg Clarithromycin

Lot/ Số lô SX:
Mfg/ NSX:
Exp/ HD:

KLACID®
250 mg Clarithromycin
For oral administration
Each film coated tablet contains: Clarithromycin 250 mg.
Package size: Box of 1 blister of 10 tablets
Indication, contraindication, method of administration, posology, cautions and other informations:
please see the package insert
Storage: Store at temperature below 30°C, protect from light.
READ CAREFULLY THE PACKAGE INSERT BEFORE USE
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN
Manufactured by: AbbVie S.r.l, S.R. 148 Pontina Km. 52 SNC-04011 Campoverde di Aprilia-LT- Italy
MA holder in Vietnam: Abbott Laboratories (Singapore) Private Limited, 3 Fraser Street, # 23-28 DUO Tower, Singapore 189352

SĐK:

Abbott

Thuốc uống.
Mỗi viên nén bao phim chứa: Clarithromycin 250 mg.
Quy cách: hộp 1 v�ỉ x 10 viên
Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng, liều dùng, thận trọng và các thông tin khác:
xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.
Bảo quản: ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.
ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM
Sản xuất bởi: AbbVie S.r.l, S.R. 148 Pontina Km. 52 SNC-04011 Campoverde di Aprilia-LT- Italy (Ý)
Chủ sở hữu giấy phép tại Việt Nam:
Abbott Laboratories (Singapore) Private Limited
3 Fraser Street, # 23-28 DUO Tower, Singapore 189352
DNNK:

20025981

KLACID®
250 mg Clarithromycin

℞ THUỐC KÊ ĐƠN

KLACID®
250 mg Clarithromycin

1 x 10
Film coated
tablets

KLACID®
250 mg Clarithromycin

8 002660 025593

https://nhathuocngocanh.com/

ABBOTT LABORATORIES (SINGAPORE) PRIVATE LIMITED SINGAPORE
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI T.P HÀ NỘI

KLACID®
250 mg Clarithromycin

℞ THUỐC KÊ ĐƠN

KLACID®
250 mg Clarithromycin

1 x 12
Film coated
tablets

KLACID®
250 mg Clarithromycin
1 x 12 film coated tablets

KLACID®
250 mg Clarithromycin

1000009225

KLACID®
250 mg Clarithromycin
For oral administration
Each film coated tablet contains: Clarithromycin 250 mg.
Package size: Box of 1 blister of 12 tablets
Indication, contraindication, method of administration, posology, cautions and other informations:
please see the package insert
Storage: Store at temperature below 30°C, protect from light
READ CAREFULLY THE PACKAGE INSERT BEFORE USE
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN
Manufactured by: AbbVie S.r.l, S.R.1 48 Pontina Km. 52
SNC-04011 Campoverde di Aprilia-LT- Italy
MA holder in Vietnam: Abbott Laboratories (Singapore) Private Limited, 3 Fraser Street, # 23-28 DUO Tower, Singapore 189352

Abbott

Thuốc uống.
Mỗi viên nén bao phim chứa: Clarithromycin 250 mg.
Quy cách: hộp 1 vỉ x 12 viên
Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng, liều dùng, thận trọng và các thông tin khác:
xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.
Bảo quản: ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.
ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM
Sản xuất bởi: AbbVie S.r.l, S.R. 148 Pontina Km. 52 SNC-04011 Campoverde di Aprilia-LT- Italy (Ý)
Chủ sở hữu giấy phép tại Việt Nam:
Abbott Laboratories (Singapore) Private Limited
3 Fraser Street, # 23-28 DUO Tower, Singapore 189352
SĐK:
DNNK:

Lot/ Số lô SX:
Mfg/ NSX:
Exp/ HD:

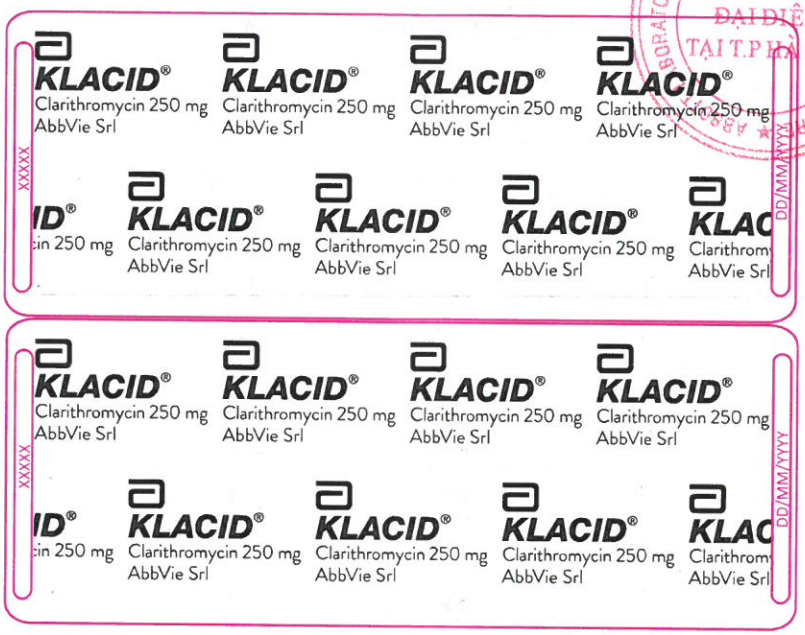
1242

https://nhathuocngocanh.com/

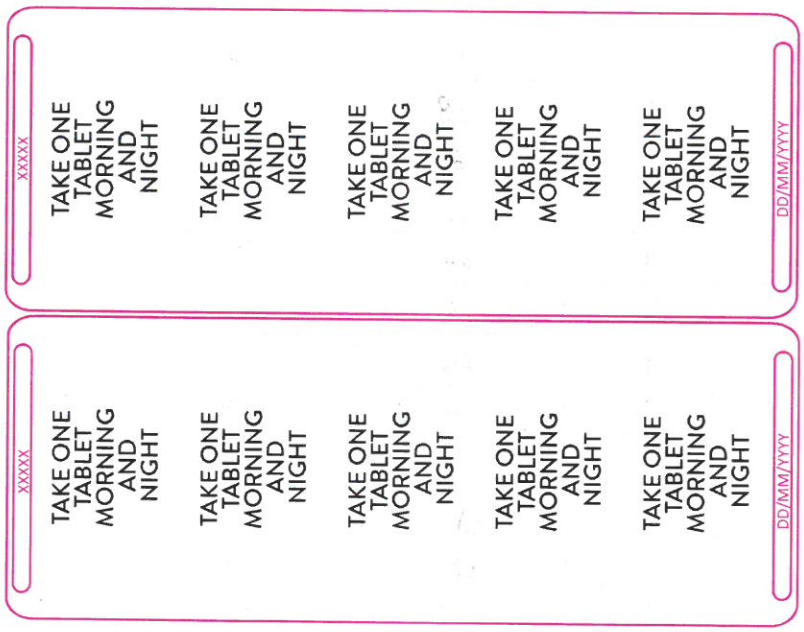
Lot no. and expiry date are impressed onto the foil strips

Số lô SX (XXXXX), Hạn dùng (DD/MM/YYYY) được dập nổi trên vỉ

External side bright



Internal side opaque



https://nhathuocngocanh.com/

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® 250mg

Viên nén Clarithromycin

THÀNH PHẦN

Viên nén bao film, hình trái xoan màu vàng chứa 250 mg clarithromycin
Tá dược: Sodium croscarmellose, pregelatinized starch, microcrystalline cellulose, E-104 (quinoline yellow), silica gel, povidone, stearic acid, magnesium stearate, talc, hypromellose, propylene glycol, sorbitan mono-oleate, vanillin, E-171(titanium dioxide), hydroxypropyl cellulose, sorbic acid

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

Klacid 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 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 phức tạp do *Mycobacterium avium* (MAC) ở những bệnh nhân nhiễm HIV với số lượng CD4 lymphocyte ít hơn hoặc bằng 100 / 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)
- Điều trị nhiễm trùng răng.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Người lớn: Liều clarithromycin được khuyến cáo thường dùng ở người lớn và trẻ em trên 12 tuổi là một viên 250mg 2 lần/ngày. Trong những trường hợp nhiễm trùng nặng 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 trùng 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 lao 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 trùng MAC: liều khuyến cáo của clarithromycin ở người lớn là 500 mg, 2 lần/ ngày.
- Trong điều trị các bệnh nhiễm trùng răng, liều lượng của clarithromycin là một viên 250 mg, 2 lần/ngày dùng trong 5 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 500mg 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 amoxicillin 1000 mg mỗi ngày 2 lần và một thuốc ức chế bơm proton dùng liều chuẩn mỗi ngày 2 lần trong 7 ngày.
Phác đồ kết hợp: một thuốc ức chế bơm proton mỗi ngày 2 lần cùng với amoxicillin 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 liên tục trong 10 ngày:
Một thuốc ức chế bơm proton mỗi ngày 2 lần cùng với amoxicillin 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.

https://nhathuocngocanh.com/

Trẻ em

Việc sử dụng Clarithromycin dạng phóng thích nhanh chưa được nghiên cứu ở trẻ em dưới 12 tuổi.

Sử dụng Klacid dạng hỗn dịch dành cho trẻ em.

Có thể dùng Klacid mà không cần quan tâm đến các bữa ăn vì thức ăn không ảnh hưởng gì đến sinh khả dụng của thuốc

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định ở những bệnh nhân quá mẫn cảm với những kháng sinh thuộc nhóm macrolide hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc (xem danh sách tá dược).

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 các alkaloid nấm cựa gà (ví dụ ergotamine hoặc dihydroergotamine) do có thể gây ngộ độc nấm cựa gà (xem Tương tác thuốc).

Chống chỉ định dùng clarithromycin cùng với midazolam dạng uống (xem Tương tác thuốc).

Không nên sử dụng clarithromycin cho bệnh nhân có tiền sử khoảng QT kéo dài (bẩm 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, Tương tác thuốc).

Không được sử dụng clarithromycin cho bệnh nhân giảm kali máu (nguy cơ kéo dài khoảng QT).

Không nên sử dụng clarithromycin cho bệnh nhân suy gan nặng có kèm suy thận.

Clarithromycin không nên 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 mục Cảnh báo và thận trọng).

Không nên sử dụng Clarithromycin (và các chất ức chế CYP3A4 mạnh khác) cùng với colchicine (xem Cảnh báo và thận trọng, Tương tác thuốc).

Chống chỉ định sử dụng đồng thời clarithromycin với ticagrelor hoặc ranolazine.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

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

Không nên kê toa clarithromycin cho phụ nữ có thai trước khi cân nhắc kỹ lưỡng về lợi ích và nguy cơ, đặc biệt trong 3 tháng đầu thai kỳ.

Giống như các kháng sinh khác, việc sử dụng clarithromycin dài hạn có thể gây nên sự tăng sinh của vi nấm và vi khuẩn không nhạy cảm với thuốc. Nếu xảy ra bội nhiễm, nên tiến hành trị liệu thích hợp.

Clarithromycin được bài tiết chủ yếu qua gan, do vậy nên thận trọng khi sử dụng kháng sinh này ở những bệnh nhân suy chức năng gan. Cũng nên thận trọng khi sử dụng cho những bệnh nhân suy thận từ vừa đến nặng.

Cẩn 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, đó 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.

Viêm ruột kết giả mạc đã được báo cáo với hầu hết các thuốc kháng khuẩn, bao gồm các macrolid, và tình trạng có thể từ 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 chí 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.

Colchicine

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 xảy ra ở những bệnh nhân suy thận. Đã có tử vong ở một số trường hợp này (xem Tương tác thuốc). Chống chỉ định sử dụng đồng thời colchicine và clarithromycin (xem Chống chỉ định).

Cẩn trọng khi dùng clarithromycin cùng với các thuốc triazolobenzodiazepine, như triazolam, và midazolam dạng tiêm bắp và dạng uống (xem Tương tác thuốc).

Kéo dài khoảng QT

Hiện tượng kéo dài quá trình tái phân cực ở tim và khoảng QT, dẫn đến nguy cơ khởi phát cơn loạn nhịp tim và xoắn đỉnh, đã được ghi nhận khi điều trị bằng thuốc nhóm macrolides bao gồm clarithromycin (xem Tác dụng bất lợi). Do vậy, vì các tình huống sau đây cơ thể dẫn đến tăng nguy cơ loạn nhịp tâm thất (bao gồm cả xoắn đỉnh), nên thận trọng khi sử dụng clarithromycin ở các bệnh nhân sau đây.

- Bệnh nhân có bệnh động mạch vành, suy tim nặng, rối loạn dẫn truyền hoặc nhịp tim chậm có ý nghĩa về mặt lâm sàng
- Bệnh nhân có rối loạn điện giải như giảm magnesi máu. Không được sử dụng clarithromycin cho bệnh nhân giảm kali máu (xem Chống chỉ định);
- Bệnh nhân đang sử dụng đồng thời các thuốc gây kéo dài khoảng QT khác (xem Tương tác thuốc).

https://nhathuocngocanh.com/

- Chống chỉ định sử dụng đồng thời clarithromycin với astemizole, cisapride, pimozide và terfenadine (xem Chống chỉ định);
- Không được sử dụng clarithromycin ở những bệnh nhân có khoảng QT kéo dài bẩm sinh hoặc mắc phải hoặc có tiền sử loạn nhịp tâm thất (xem Chống chỉ định).

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*, 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 sốc phản vệ, phản ứng có hại nghiêm trọng trên da (SCAR) (ví dụ: ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP)), hội chứng Stevens-Jonhnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc và DRESS, ngay lập tức ngừng sử dụng clarithromycin và khẩn trương điều trị thích hợp.

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

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

Các thuốc ức chế HMG-CoA reductase (các thuốc statin)

Chống chỉ định sử dụng đồng thời clarithromycin với lovastatin hoặc simvastatin (xem Chống chỉ định). Cần thận trọng khi kê toa clarithromycin cùng với các thuốc statin khác. Đã có báo cáo về ly giải cơ vân ở những bệnh nhân sử dụng đồng thời clarithromycin với các thuốc statin. Bệnh nhân cần được theo dõi về các dấu hiệu và triệu chứng các bệnh lý về cơ. Trường hợp buộc phải sử dụng đồng thời clarithromycin và các thuốc statin, khuyến cáo kê liều thấp nhất được đăng ký của thuốc statin. Cân nhắc sử dụng thuốc statin không phụ thuộc vào chuyển hóa CYP3A (ví dụ như fluvastatin).

Các thuốc hạ đường huyết dạng uống/Insulin

Sử dụng đồng thời clarithromycin và các thuốc hạ đường huyết dạng uống (như các sulphonyluria) và/hoặc insulin có thể làm giảm đáng kể đường huyết. 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.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Dùng các thuốc sau bị chống chỉ định nghiêm ngặt do tương tác thuốc nghiêm trọng.

Cisapride, pimozide, astemizole và terfenadine

Tăng nồng độ cisapride đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng đồng thời cisapride 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 pimozide và clarithromycin (xem Chống chỉ định).

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

Alkaloid nấm cựa gà

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

Midazolam dạng uống

Khi midazolam được dùng phối hợp với viên nén clarithromycin (500 mg hai lần mỗi ngày), AUC của midazolam tăng gấp 7 lần sau khi uống. Chống chỉ định dùng đồng thời midazolam dạng uống cùng với clarithromycin. (xem Chống chỉ định)

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

https://nhathuocngocanh.com/

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 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.
Cẩn 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. Cân nhắc sử dụng thuốc statin không phụ thuộc vào chuyển hóa CYP3A (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: 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 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 nho.
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, nevirapine, rifampicin, rifabutin và rifapentin
Những thuốc gây kích 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 etravirin, tuy nhiên, nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tính, 14-OH-clarithromycin lại tăng. Do chất chuyển hóa có hoạt tính14-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 dược 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 quinidine hoặc disopyramide. 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 disopyramide. Do vậy, cần theo dõi đường huyết trong khi sử dụng đồng thời clarithromycin với disopyramide.
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 nateglinide và repaglinide. Cần kiểm soát chặt chẽ đường huyết.

Những tương tác qua CYP3A4

https://nhathuocngocanh.com/

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, carbamazepine) 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 isozyme CYP3A4: alprazolam, astemizole, carbamazepine, cilostazol, cisapride, cyclosporine, disopyramide, những alkaloid của nấm cựa gà, lovastatin, methylprednisolone, midazolam, omeprazole, các thuốc chống đông máu dùng uống (ví dụ warfarin), các thuốc chống loạn thần không điển hình (ví dụ: quetiapine), pimozide, quinidine, rifabutin, sildenafil, simvastatin, tacrolimus, terfenadine, triazolam và vinblastine, tuy nhiên danh sách này không hoàn chỉnh. Các tương tác thuốc với 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 (Cmax 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 5,7 khi dùng chung omeprazole 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.

Theophyllin, 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 ($p \leq 0,05$) nồng độ của theophylline hoặc carbamazepine trong tuần hoàn khi dùng chung một trong những thuốc này với clarithromycin.

Tolterodine
Con đường chuyển hóa chủ yếu của tolterodine là qua 2D6 isoform của cytochrome 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 ở nhóm có chuyển hóa CYP2D6 kém.

Triazolobenzodiazepine (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 tiền hệ thống, 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. 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/hay 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. Nên giảm liều colchicine 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 colchicine ở những bệnh nhân suy thận hoặc suy gan (xem Chống chỉ đinh, 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

https://nhathuocngocanh.com/

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 viên nén clarithromycin và zidovudine cho 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, có thể tránh được tương tác này bằng cách dùng clarithromycin và zidovudine cách nhau 4 giờ. Tương tác này không xảy ra ở bệnh nhân nhi nhiễm HIV dùng hỗn dịch clarithromycin với zidovudine hoặc dideoxylnosine. Tương tác này hiếm khi xảy ra khi dùng clarithromycin đường tiêm tĩnh mạch.

Phenytoin và valproate

Đó 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 valproate). Cần xác định nồng độ huyết thanh của các thuốc này khi sử dụng cùng với clarithromycin. Đó 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 (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, amlodipine, 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.

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 Tương tác thuốc).

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.

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, lẫn lộn, mất phương hướng có thể xảy ra khi sử dụng thuốc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các tác dụng không mong muốn 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.

https://nhathuocngocanh.com/

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 (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*	*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[2], nhiễm trùng[3], 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[4], tăng tiểu cầu[3], tăng bạch cầu ái toan[4]	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[7], 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			Ngừng tim[1], rung nhĩ[1], kéo dài khoảng QT, ngoại tâm thu[1], đánh trống ngực.	Xoắn đỉnh, nhịp nhanh thất, rung 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, khó tiêu, buồn nôn, đau bụng	Viêm thực quản[1], trào ngược dạ dày thực quản[2], viêm dạ dày, đau trực tràng cách hồi[2], 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	Ứ mật[4], viêm gan[4], tăng alanine aminotransferase, tăng aspartate aminotransferase, tăng gamma-glutamiyltransferase.	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]	Phản ứng có hại nghiêm trọng trên da (SCAR) (v.d: 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), trứng cá
Rối loạn cơ xương và			Co thắt cơ[3], cứng cơ[1], đau	Ly giải cơ vân[2]**, bệnh lý cơ

https://nhathuocngocanh.com/

mô liên kết			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[4], sốt[3], suy nhược, đau ngực[4], ớn lạnh[4], mệt mỏi[4]	
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 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, đầy 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 đó 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 BUN.

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

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

DƯỢC LỰC HỌC

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

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.influenzae* trong đó chất chuyển hóa 14-hydroxy có hoạt tính cao gấp hai lần phức hợp mẹ.

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

Vi khuẩn gram dương hiếu khí

Staphylococcus aureus; Streptococcus pneumoniae; Strepptococcus 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 kansaii; Mycobacterium chelonae; Mycobacterium fortuitum; Mycobacterium intracellulare, Chlamydia pneumoniae

Vi khuẩn Gram dương kỵ khí

https://nhathuocngocanh.com/

Clostridium perfrigens; 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.

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 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, 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 của14-OH-clarithromycin không tăng tương ứng với liều của clarithromycin, và thời gian bán huỷ 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)
Amiđan	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_{elim})và sự bài tiết qua nước tiểu thấp hơn. Mức độ khác biệt của

https://nhathuocngocanh.com/

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 creatinine. Điều này cho thấy bất kỳ sự ảnh hưởng nào đến sự chuyển hóa clarithomycine 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 AUC_{0-8} 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 omeprazole 40mg ngày 1 lần, thời gian bán thải và AUC_{0-24} của omeprazole tăng lên. Đối với tất cả các đối tượng khi dùng kết hợp với clarithromycin, giá trị AUC_{0-24} trung bình của omeprazole cao hơn 89% và $T_{1/2}$ cao hơn 34% so với khi dùng một mình omeprazole. Khi dùng kết hợp với omeprazole, 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/omeprazole 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/omeprazole cao hơn 2 lần so với nhóm dùng clarithromycin với giả dược.

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Độc tính cấp, bán mãn tính và mãn 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. Tương tự, không có tác dụng bất lợi trên chuột cống khi sử dụng liều 75 mg/kg/ngày cho 1 tháng, 35 mg/kg/ngày trong 3 tháng, hoặc 8 mg/kg/ngày trong 6 tháng. Chó nhạy cảm hơn với clarithromycin, dung 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 có 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 thụ thức ăn và giảm sự tăng cân, tiết nước bọt, mất nước, hiếu 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 sớm nồng độ trong huyết thanh của phosphatase kiềm, các men gan alanine và aspartate aminotransferase, enzym gamma-glutamyl 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. Xung huyết kết mạc và chảy nước mắt sau khi dùng liều gần với liều điều trị chỉ xảy ra ở chó. Ở liều lớn 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 cả 2 loài 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

https://nhathuocngocanh.com/

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 tỷ 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 hở hàm 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 sẩy 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 I 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

Triệu chứng: Những báo cáo cho thấy việc uống lượng lớn clarithromycin có thể gây ra những triệu chứng về tiêu hoá. Một bệnh nhân có bệnh sử rối loạn lưỡng cực khi uống phải 8 gam clarithromycin và cho thấy tình trạng tâm thần bị thay đổi, trạng thái hoang tưởng, ka-li máu giảm và o-xy máu giảm.

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

BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C. Tránh ánh sáng.
Không dùng thuốc quá hạn sử dụng. Để thuốc ngoài tầm tay trẻ em.

Quy cách đóng gói: Hộp 1 vỉ x 12 viên và hộp 1 vỉ x 10 viên

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất.

Sản xuất bởi: **Abbvie S.r.l,** S.R. 148 Pontina Km. 52 SNC, 04011 Campoverde di Aprilia - LT- Italy (Ý)

KLA250. 01-17, SOLID 1000297883v7.0

Abbott

BỘ Y TẾ CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh