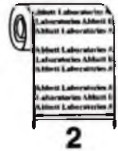




BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÀ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 18/08/2016

8/98



Bright Side



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

*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® MR

Viên nén giải phóng biến đổi clarithromycin 500 mg



TRÌNH BÀY

Viên nén bao phim, hình trái xoan màu vàng chứa 500 mg clarithromycin ở dạng giải phóng biến đổi.

Tá dược: Acid citric khan, Natri Alginate, Natri Calci Alginate, Lactose, Povidone K30, bột tan, Stearic acid, Magnesium stearate, Methylhydroxypropyl Cellulose 6 CPS, Polyethylene Glycol 400, Polyethylene Glycol 8000, Titanium dioxide E171, Quinoline Yellow Aluminium Lake E104, Sorbic acid.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

Klacid MR được chỉ định để điều trị các nhiễm trùng gây ra bởi các vi khuẩn nhạy cảm.

Những chỉ định bao gồm:

- ❖ **Nhiễm trùng đường hô hấp dưới:** ví dụ viêm phế quản cấp tính và mãn tính, viêm phổi.
- ❖ **Nhiễm trùng đường hô hấp trên:** ví dụ viêm xoang và viêm họng.
- ❖ Klacid MR cũng được chỉ định trong **những nhiễm trùng da và mô mềm** mức độ từ nhẹ đến trung bình, ví dụ viêm nang lông, viêm mô tế bào và viêm quầng,

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Người lớn: Liều khuyến cáo thường dùng cho Klacid MR ở người lớn là 1 viên 500 mg mỗi ngày, uống cùng với thức ăn. Trong những trường hợp nhiễm trùng nặng hơn, liều dùng có thể tăng đến 2 viên 500 mg mỗi ngày. Thời gian điều trị thông thường là 7 – 14 ngày.

Trẻ em trên 12 tuổi: sử dụng như người lớn.

Trẻ em dưới 12 tuổi: sử dụng Klacid dạng hỗn dịch dành cho trẻ em.

Klacid MR không được dùng cho các bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinine < 30 ml/phút). Klacid dạng phóng thích nhanh có thể dùng cho các bệnh nhân này (xem **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**).

Không nghiền hoặc nhai viên Klacid MR.

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 được sử dụng clarithromycin cho bệnh nhân có tiền sử khoảng QT kéo dài 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 được sử dụng clarithromycin cho bệnh nhân suy gan nặng có kèm suy thận.

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

Clarithromycin (và các chất ức chế CYP3A4 mạnh khác) không được sử dụng cùng với colchicine (xem **CẢNH BÁO** và **THẬN TRỌNG**, **TƯƠNG TÁC THUỐC**).

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

Ở liều không thể giảm hơn 500 mg ngày một lần, clarithromycin dạng giải phóng biến đổi chống chỉ định cho những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine nhỏ hơn 30 ml/phút. Có thể sử dụng clarithromycin dạng phóng thích nhanh cho những bệnh nhân này.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

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.

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

Đã có báo cáo về rối loạn chức năng gan, bao gồm tăng men gan, viêm tế bào gan và/hoặc viêm gan ứ mật, có hoặc không có vàng da khi sử dụng clarithromycin. Rối loạn chức năng gan có thể nghiêm trọng và thường hồi phục được. Trong một số trường hợp, đã có báo cáo tử vong do suy gan, thường liên quan tới các bệnh lý nặng có sẵn.

và/hoặc các thuốc sử dụng đồng thời. Ngừng sử dụng clarithromycin nếu xuất hiện dấu hiệu và triệu chứng viêm gan, như chán ăn, vàng da, nước tiểu sẫm màu, ngứa, hoặc đau bụng.

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.

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.

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).

Cần trọng khi dùng clarithromycin cùng với các thuốc triazolobenzodiazepine, như triazolam, và midazolam đường tiêm bắp (xem TƯƠNG TÁC THUỐC).

Cần trọng khi sử dụng đồng thời clarithromycin với các thuốc có ảnh hưởng đến thính giác khác, đặc biệt là các aminoglycoside. Cần theo dõi chức năng thính giác và tiền đình trong và sau khi điều trị.

Do nguy cơ kéo dài khoảng QT, clarithromycin nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có bệnh động mạch vành, suy tim nặng, thiếu magnesium, nhịp tim chậm (<50 lần/phút), hoặc khi sử dụng đồng thời với các thuốc gây kéo dài khoảng QT khác (xem TƯƠNG TÁC THUỐC). 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 hội chứng Stevens-Johnson, sốc phản vệ, hoại tử biểu bì nhiễm độc và DRESS, ngay lập tức ngừng sử dụng clarithromycin và khởi đầu điều trị thích hợp.

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

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 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.

Tá dược

Clarithromycin viên nén giải phóng biến đổi có chứa lactose. Các bệnh nhân với di truyền hiếm không dung nạp được galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng dạng bào chế này.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Dùng các thuốc sau bị chống chỉ định nghiêm ngặt do khả năng 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 pimozone 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 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 hậu thị trường 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).

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 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 CYP3A (ví dụ như fluvastatin). Bệnh nhân cần được theo dõi về các dấu hiệu và triệu chứng các bệnh lý về cơ.

Tác động 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 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, nevirapine, rifampicin, rifabutin và rifapentine

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

Etravirine

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

Fluconazole

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

Ritonavir

Một nghiên cứu 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 1g/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

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 enzyme 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 enzyme 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), pimozone, 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 (C_{max} tăng 30%, AUC_{0-24} tăng 89% và thời gian bán thải tăng 34%) khi dùng cùng lúc với clarithromycin. Độ pH dịch vị trung bình 24 giờ là 5,2 khi sử dụng một mình omeprazole và là 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.

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

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

Những tương tác thuốc khác

Aminoglycoside

Cần trọng khi sử dụng đồng thời clarithromycin với các thuốc có ảnh hưởng đến thính giác khác, đặc biệt là các aminoglycoside. Xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG.

Colchicine

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

sàng do ngộ độc colchicine. 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 Thận trọng).

Digoxin

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

Zidovudine

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

Phenytoin và Valproate

Đã có các báo cáo tự phát hoặc được công bố về tương tác của các thuốc ức chế hệ CYP3A4, 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. Đã có báo cáo về tăng nồng độ huyết tương của các thuốc trên.

Tương tác thuốc hai chiều

Atazanavir

Cả clarithromycin và atazanavir đều là chất nền và là chất ức chế của CYP3A4, và có bằng chứng về sự tương tác thuốc 2 chiều. Dùng cùng lúc clarithromycin (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 chặn dòng Calcium

Thận trọng khi sử dụng đồng thời clarithromycin với các thuốc chặn 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 chặn dòng 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 viên nang gelatin mềm có thể không giống như khi dùng viên nang gelatin cứng của saquinavir. Những quan sát từ những nghiên cứu tương tác thuốc được thực hiện chỉ với saquinavir có thể không giống những tác dụng thấy được khi điều trị với saquinavir/ritonavir. Khi dùng chung saquinavir và ritonavir, nên lưu ý tác dụng tiềm ẩn của ritonavir lên clarithromycin (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, TƯƠNG TÁC THUỐC).

THAI NGHÉN VÀ CHO CON BÚ

Tính an toàn của clarithromycin trong thời kỳ mang thai và nuôi con bằng sữa mẹ chưa được nghiên cứu. Vì vậy không nên sử dụng clarithromycin trong thời kỳ mang thai hoặc cho con bú trừ khi lợi ích lớn hơn nguy cơ. Một vài công trình nghiên cứu trên động vật gợi ý về tác dụng độc với bào thai nhưng chỉ ở những liều rõ ràng có độc đối với mẹ. Clarithromycin được xác định có trong sữa của những động vật đang cho con bú và 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 BẤT LỢI

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

Tác dụng bất lợi theo hệ thống cơ quan cơ thể	Rất thường xuyên	Thường xuyên	Không thường xuyên	Không rõ*
	$\geq 1/10$	$\geq 1/100 - < 1/10$	$\geq 1/1000 - < 1/100$	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 ¹ , 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 ³	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, cảm giác nhát miệng	Chứng mất ý thức ¹ , loạn vận động ¹ , chóng mặt, ngủ lơ mơ, run	Chứng co giật, mất vị giác, loạn khứu giác, mất khứu giác, dị cảm
Rối loạn tai và tai trong			Chóng mặt, nghe kém, ù tai	Điếc
Rối loạn tim mạch			Ngừng tim ¹ , rung nhĩ ¹ , kéo dài khoảng QT, ngoại tâm thu ¹ , đánh trống ngực.	Xoắn đỉnh, nhịp nhanh thất
Rối loạn mạch		Giãn mạch ¹		Xuất huyết
Rối loạn hô hấp, lồng ngực, trung thất			Hen phế quản ¹ , chảy máu mũi ² , nghẽn mạch phổi ¹	
Rối loạn đường tiêu hóa		Tiêu chảy, nôn, 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 men gan (SGOT, SGPT), tăng gamma-glutamyltransferase ⁴ .	Suy gan, vàng da
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban, tăng tiết mồ hôi	Viêm da bóng nước ¹ , ngứa, mề đay, ban sẩn ³	Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, phát ban do phản ứng thuốc kèm chứng tăng bạch

				cầu ưa acid và triệu chứng toàn thân (DRESS), trứng cá
Rối loạn cơ xương và mô liên kết			Cơ thất cơ ¹ , cứng cơ ¹ , đau cơ ²	Ly giải cơ vân ^{2,4} , 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 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 ly giải cơ vân, clarithromycin đã được sử dụng đồng thời với các thuốc khác được biết có liên quan tới ly giải cơ vân như các thuốc statin, fibrat, colchicin hoặc allopurinol.

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

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

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

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

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

DƯỢC LỰC HỌC

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

Mã ATC: J01FA09.

Vì 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

Staphylococcus aureus (nhạy cảm với methicillin); *Streptococcus pyogenes* (liên cầu tan huyết β nhóm A); liên cầu tan huyết α (nhóm viridans); *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*; *Streptococcus agalactiae*; *Listeria monocytogenes*.

Vi khuẩn gram âm

Haemophilus influenzae, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*.

Mycoplasma

Mycoplasma pneumoniae; *Ureaplasma urealyticum*.

Những vi sinh vật khác

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

Vi khuẩn kỵ khí

Clostridium perfringens; *Peptococcus species*; *Peptostreptococcus species*; *Propionibacterium acnes*.

Clarithromycin cũng có hoạt tính diệt khuẩn chống lại nhiều chủng vi khuẩn. Những vi khuẩn này gồm *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* và *Campylobacter spp.*

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Dược động học của clarithromycin giải phóng biến đổi dùng đường uống đã được nghiên cứu ở người lớn và được so sánh với viên clarithromycin 250 và 500 mg dạng phóng thích nhanh. Mức độ hấp thu là tương đương khi tổng liều dùng hàng ngày là như nhau. Sinh khả dụng tuyệt đối là khoảng 50%. Ít thấy có sự tích tụ hay sự tích tụ bất thường nào và khuynh hướng chuyển hóa không thay đổi ở bất kỳ loại nào sau khi dùng nhiều liều. Dựa trên phát

hiện về sự hấp thu tương đương này, các dữ liệu *in vivo* và *in vitro* sau đây có thể dùng cho dạng thuốc giải phóng biến đổi.

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, nhưng điều này chỉ xảy ra ở các nồng độ cao hơn nhiều nồng độ điều trị.

In vivo: 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 các bệnh nhân dùng clarithromycin 500 mg dạng giải phóng biến đổi một lần mỗi ngày, nồng độ đỉnh trong huyết tương ở trạng thái ổn định của clarithromycin là 1,3 mcg/ml và của 14-hydroxy clarithromycin là 0,48 mcg/ml. Thời gian bán thải của thuốc mẹ khoảng 5,3 giờ và của chất chuyển hóa khoảng 7,7 giờ. Khi liều tăng đến 1000 mg (2 x 500 mg) dùng một lần mỗi ngày, nồng độ tối đa ở trạng thái ổn định của clarithromycin là 2,4 mcg/ml và của chất chuyển hóa là 0,67 mcg/ml. Thời gian bán thải của clarithromycin ở liều 1000 mg khoảng 5,8 giờ, trong khi đó của 14-OH-clarithromycin vào khoảng 8,9 giờ. Thời gian tối đa đạt được của cả liều 500 mg và 1000 mg vào khoảng 6 giờ. Ở trạng thái ổn định nồng độ của 14-OH-clarithromycin không tăng tương ứng với liều của clarithromycin. Thời gian bán hủy biểu kiến của cả clarithromycin và chất chuyển hóa có khuynh hướng dài hơn ở các liều cao hơn. Dược động học không tuyến tính của clarithromycin cùng với việc giảm hình 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. Bài tiết theo nước tiểu chiếm khoảng 40% liều clarithromycin. Thải trừ qua phân chiếm khoảng 30%.

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 một 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 đến 2% nồng độ trong huyết thanh có trong dịch não tủy ở những bệnh nhân có hàng rào máu não-dịch não tủy bình thường). Nồng độ trong các mô thường cao gấp vài lần so với nồng độ trong huyết thanh.

Suy gan

Trong một nghiên cứu so sánh giữa một nhóm người khỏe mạnh với một nhóm gồm những bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan được dùng 250 mg clarithromycin phóng thích ngay 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 clarithromycin không có sự khác biệt đáng kể giữa 2 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 hợp chất mẹ bởi 14-hydroxylation được bù đắp phần nào bởi sự tăng đào thải thuốc mẹ qua thận, 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 suy gan mức độ từ trung bình 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 clarithromycin phóng thích ngay đường uống nhiều liều 500 mg ở những người có chức năng thận bình thường và những người có chức năng thận bị giảm. Nồng độ trong huyết tương, thời gian bán thải, nồng độ tối đa (C_{max}) và nồng độ tối thiểu (C_{min}) của cả clarithromycin và chất chuyển hóa 14-OH cao hơn và vùng dưới đường cong nồng độ (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. Sự khác biệt của những thông số này có liên quan đến mức độ suy thận, mức độ càng nặng sự khác biệt càng lớn (xem Chống chỉ định, Liều dùng và Cách sử dụng).

Người cao tuổi

Một nghiên cứu cũng được tiến hành nhằm đánh giá và so sánh độ an toàn cũng như các dữ liệu dược động học khi dùng nhiều liều clarithromycin 500 mg dạng phóng thích nhanh đường uống ở 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 lưu hành trong huyết tương cao hơn và sự đào thải qua thận chậm hơn so với nhóm trẻ tuổi với cả hai clarithromycin và chất chuyển hóa 14-OH. Tuy nhiên, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm khi độ thanh thải qua nước tiểu tương quan với độ thanh thải creatinine. Điều này cho thấy bất kỳ sự ảnh hưởng nào đến chuyển hóa clarithromycin đều liên quan đến chức năng của thận và không liên quan gì đến tuổi tác.

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 khi được dùng clarithromycin đường uống. Thời gian uống thay đổi từ liều đơn cho đến liều nhắc lại hàng ngày 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, hiệu động thái quá. Hai trong 10 con khi 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 khi 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 khi 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 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 tìm thấy. 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 cống nhất 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 khi 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 khi 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 cống nhất 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 đơn 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 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 thử nghiệm.

QUÁ LIỀU

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 lưỡng cực đã uống 8 gram clarithromycin và cho thấy tình trạng tâm thần bị thay đổi, hoang tưởng, ka-li máu giảm và o-xy máu giảm. 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 macrolid 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.

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

Đóng gói: Hộp 1 vỉ 5 viên.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất.

Sản xuất bởi: **Aesica Queenborough Limited**, North road, Queenborough, Kent, ME11 5EL, UK (Anh quốc)

Cho: **Abbott Laboratories**

KlaMR 08-14, SOLID 1000297883v2.0



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng
Abbott