





BỆNH VIỆN ĐA KHOA
ĐÔNG HUNG
DONG HUNG GENERAL HOSPITAL

TƯƠNG TÁC GIỮA STATIN VÀ CLARITHROMYCIN



- Chống chỉ định phối hợp **clarithromycin** với **simvastatin/lovastatin** (Tương tác thuốc theo Quyết định số 5948/QĐ-BYT ngày 29/12/2021 của Bộ Y tế)



- Kháng sinh **Clarithromycin** ức chế **CYP3A4** cực mạnh. Khi dùng chung với statin, clarithromycin khóa chặt con đường thải trừ của **Statin** khiến nồng độ statin trong máu tăng vọt đột ngột lên ngưỡng độc tính.



- Phối hợp kháng sinh **Macrolid** với statin làm tăng nguy cơ mắc bệnh tiêu cơ vân cấp.

KHI BỆNH NHÂN ĐANG DÙNG STATIN CẦN ĐIỀU TRỊ BẰNG CLARITHROMYCIN, CÓ THỂ CÂN NHẮC:



Tạm ngừng statin
trong thời gian
dùng clarithromycin.



Chuyển sang
rosuvastatin hoặc
pitavastatin – nguy cơ
tương tác thấp hơn.



Lựa chọn kháng sinh khác
nếu phù hợp với
tình trạng bệnh.



Azithromycin hầu như không gây
tương tác đáng kể với statin và có
thể là lựa chọn thay thế trong những
trường hợp phù hợp.



Pravastatin, fluvastatin và **rosuvastatin**
ít phụ thuộc CYP3A4 nên nguy cơ
tương tác với macrolid thấp hơn.

CÁC YẾU TỐ LÀM TĂNG NGUY CƠ MẮC BIẾN CHỨNG TIÊU CƠ VÂN KHI DÙNG STATIN



Các thuốc dùng đồng thời: Amiodaron,
Itraconazol, Nhóm Fibrat (Fenofibrat),
Kháng sinh Macrolid (Clarithromycin,
Azithromycin).



Các bệnh mắc kèm: Suy thận, suy gan,
tiểu đường, suy giáp, rối loạn chuyển hóa.



Tuổi: >70



BIẾN CHỨNG NGHIÊM TRỌNG:

- ✓ Đau cơ
- ✓ Yếu cơ
- ✓ Nước tiểu sẫm màu
- ✓ Suy thận cấp
- ✓ Có thể tử vong



Việc kê đơn và lựa chọn thuốc cần dựa trên đánh giá toàn diện tình trạng bệnh lý,
thuốc đang sử dụng và cân nhắc lợi ích – nguy cơ cho từng người bệnh.



Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Thành phần hoạt chất: Clarithromycin 500 mg

Thành phần tá dược: Avicel M101, croscarmellose sodium, HPMC 2910, polysorbat 80 (sepitrap 80), acid stearic, magnesi stearat, aerosil, PVP K30, HPMC 606, HPMC 615, PEG 6000, titan dioxyd, màu quinolin, talc.

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim

Mô tả sản phẩm: Viên nén bao phim hình bầu dục, màu vàng, hai mặt trơn, cạnh và thành viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH: Clabact 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 mạn tính, viêm phổi (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc; Đặc tính 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 và thận trọng khi dùng thuốc; Đặc tính dược lực học - Các thử nghiệm về tính nhạy cảm).
- Nhiễm vi khuẩn lan tỏa hoặc khu trú do các vi khuẩn *Mycobacterium avium* hoặc *Mycobacterium intracellulare*. Nhiễm khuẩn khu trú do *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, hoặc *Mycobacterium kansasii*.
- Clarithromycin được chỉ định để ngăn ngừa nhiễm khuẩn lan tỏa do *Mycobacterium avium* complex (MAC) ở những bệnh nhân nhiễm HIV với số lượng tế bào bạch huyết CD4 ít hơn hoặc bằng 100/mm³.
- 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).

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

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

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

Diệt trừ *H. pylori*:

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

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

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

Phác đồ ba thuốc:

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

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

Phác đồ nối tiếp trong 10 ngày:

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

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

Suy thận:

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

Trẻ em:

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

Sử dụng clarithromycin dạng hỗn dịch dành cho trẻ em.

Có thể dùng clarithromycin 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 macrolid hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc (xem Thành phần tá dược).

Chống chỉ định sử dụng đồng thời clarithromycin với các thuốc sau đây: astemizol, cisaprid, pimizid, terfenadin 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, tương kỵ của thuốc).

Chống chỉ định sử dụng clarithromycin cùng các alkaloid nấm cựa gà (ví dụ ergotamin hoặc dihydroergotamin) do có thể gây ngộ độc nấm cựa gà (xem Tương tác, tương kỵ của thuốc).

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

Không nên sử dụng clarithromycin cho bệnh nhân có tiền sử khoảng QT kéo dài (bất thường 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 khi dùng thuốc; Tương tác, tương kỵ của 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 enzym HMG-CoA reductase (các thuốc statin) mà chuyển hóa phần lớn bởi CYP3A4 (lovastatin hoặc simvastatin), do tăng nguy cơ các bệnh về cơ, kể cả ly giải cơ vân (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Không nên sử dụng clarithromycin (và các chất ức chế CYP3A4 mạnh khác) cùng với colchicin (xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc; Tương tác, tương kỵ của thuốc).

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

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC 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 giảm chức năng gan. Cũng nên thận trọng khi sử dụng cho những bệnh nhân suy thận từ vừa đến nặng.

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 ú mật, có hoặc không có vàng da khi sử dụng clarithromycin. Rối loạn chức năng gan có thể nghiêm trọng và

R_x Clabact 500

Clarithromycin 500 mg

thường hồi phục được. Trong một số trường hợp đã 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.

Colchicin

Đã có các báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về ngộ độc colchicin khi dùng đồng thời clarithromycin và colchicin, 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, tương kỵ của thuốc). Chống chỉ định sử dụng đồng thời colchicin và clarithromycin (xem Chống chỉ định).

Cần trọng khi dùng clarithromycin cùng với các thuốc triazolobenzodiazepin, như triazolam, và midazolam dạng tiêm bắp và dạng uống (xem Tương tác, tương kỵ của 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 macrolid bao gồm clarithromycin (xem Tác dụng không mong muốn của thuốc). 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 kali 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, tương kỵ của thuốc)
- Chống chỉ định sử dụng đồng thời clarithromycin với astemizol, cisaprid, pimizid và terfenadin (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 macrolid. 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 macrolid 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 penicilin.

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-Johnson, 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 enzym CYP3A4 (xem Tương tác, tương kỵ của 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. Cần 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, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

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

Cisaprid, pimizid, astemizol và terfenadin

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

Các macrolid làm rối loạn sự chuyển hóa của terfenadin làm tăng nồng độ của terfenadin, đôi khi dẫn đến loạn nhịp tim như kéo dài khoảng QT, nhịp nhanh thất, rung thất và xoắn đỉnh (xem Chống chỉ định). Trong một nghiên cứu trên 14 người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời clarithromycin và terfenadin làm tăng 2 - 3 lần nồng độ trong huyết thanh chất chuyển hóa acid của terfenadin và kéo dài khoảng QT nhưng không phát hiện được bất kỳ các biểu hiện lâm sàng nào. Các biểu hiện tương tự cũng được thấy khi dùng đồng thời astemizol và các macrolid khác.

Alkaloid nấm cựa gà

Các báo cáo sau lưu hành cho thấy dùng cùng lúc clarithromycin với ergotamin hoặc dihydroergotamin có liên quan đến độc tính do nấm cựa gà cấp đặc trưng 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 lên 7 lần sau khi dùng midazolam dạng 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)

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 dụng của các thuốc khác lên clarithromycin

Các thuốc gây kích ứng hệ thống enzym CYP3A (ví dụ: rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, St. John's Wort) có thể làm tăng chuyển hóa của clarithromycin. Điều này có thể làm cho nồng độ clarithromycin thấp dưới ngưỡng điều trị, làm giảm hiệu lực điều trị của thuốc. Hơn nữa, có thể cần theo dõi nồng độ huyết tương của các thuốc gây kích ứng hệ CYP3A, nồng độ này có thể bị tăng do clarithromycin ức chế hệ CYP3A (xem thông tin sản phẩm liên quan khi dùng các thuốc ức chế hệ CYP3A4). Sử dụng cùng lúc clarithromycin và rifabutin làm tăng nồng độ rifabutin và giảm nồng độ clarithromycin trong huyết thanh, cùng với tăng nguy cơ viêm màng mạch nhỏ. Các thuốc sau được biết hoặc nghi ngờ có ảnh hưởng đến nồng độ tuần hoàn của clarithromycin; điều chỉnh liều clarithromycin hoặc lựa chọn phương pháp điều trị thay thế nên được xem xét.

Efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin và rifapentin

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

Etravirin

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

Fluconazol

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

Ritonavir

Một nghiên cứu được động học chứng tỏ rằng dùng đồng thời ritonavir 200 mg mỗi 8 giờ và clarithromycin 500 mg mỗi 12 giờ ức chế rõ rệt sự chuyển hóa của clarithromycin. Cmax của clarithromycin tăng 31%, Cmin tăng 182% và AUC tăng 77% khi dùng cùng ritonavir. Đã thấy ức chế hoàn toàn sự tạo thành 14-OH-clarithromycin. Vì clarithromycin có khoảng điều trị lớn, nên không cần thiết giảm liều ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Tuy nhiên với bệnh nhân suy thận, cần điều chỉnh liều như sau: Với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin từ 30 - 60 ml/ phút, giảm liều clarithromycin 50%. Với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 30 ml/ phút, giảm liều clarithromycin 75%. Không nên dùng clarithromycin liều lớn hơn 1 g/ ngày cùng với ritonavir.

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

Tác dụng của clarithromycin lên các thuốc khác

Thuốc chống loạn nhịp

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

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

Các thuốc hạ đường huyết đang uống/ insulin

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

Những tương tác qua CYP3A4

Sử dụng đồng thời clarithromycin, được biết là một chất ức chế CYP3A4, với một thuốc chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4 có thể liên quan đến sự tăng nồng độ của thuốc, điều đó có thể làm tăng hoặc kéo dài cả tác dụng điều trị và tác dụng bất lợi của thuốc dùng cùng. Nên thận trọng khi sử dụng clarithromycin trên những bệnh nhân đang điều trị bằng những thuốc được biết là chất nền của enzym CYP3A4, đặc biệt nếu chất nền CYP3A4 có độ an toàn hẹp (ví dụ: carbamazepin) và/ hoặc chất nền được chuyển hóa chủ yếu bởi enzym này. Điều chỉnh liều có thể được xem xét và khi có thể, nồng độ trong huyết thanh của các thuốc chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4 nên được kiểm tra chặt chẽ ở những bệnh nhân đang sử dụng đồng thời clarithromycin. Các thuốc hoặc nhóm thuốc sau đây được biết hoặc nghi ngờ là chuyển hóa bởi isozym CYP3A4: alprazolam, astemizol, carbamazepin, cilostazol, cisaprid, cyclosporin, disopyramid, những alkaloid của nấm cựa gà, lovastatin, methylprednisolon, midazolam, omeprazol, các thuốc chống đông máu dùng uống (ví dụ: warfarin), các thuốc chống loạn thần không điển hình (ví dụ: quetiapin), pimoziđ, quinidin, rifabutin, sildenafil, simvastatin, tacrolimus, terfenadin, triazolam và vinblastin, tuy nhiên danh sách này không hoàn chỉnh. Các tương tác thuốc với cơ chế tương tự thông qua các isozym khác trong hệ thống cytochrom P450 bao gồm phenytoin, theophylin và valproat.

Omeprazol

Sử dụng clarithromycin (500 mg mỗi 8 giờ) cùng với omeprazol (40 mg/ ngày) trên người lớn khỏe mạnh. Nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định của omeprazol tăng lên (Cmax tăng 30%, AUC₀₋₂₄ tăng 89% và thời gian bán thải tăng 34%) khi dùng cùng lúc với clarithromycin. Độ pH dịch vị trung bình 24 giờ là 5,2 khi sử dụng một mình omeprazol và là 5,7 khi dùng chung omeprazol với clarithromycin.

Sildenafil, tadalafil và vardenafil

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

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

Theophylin, carbamazepin

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

Tolterodin

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

Triazolobenzodiazepin (ví dụ: alprazolam, midazolam, triazolam)

Khi dùng cùng lúc midazolam với clarithromycin (500 mg, 2 lần/ ngày), AUC của midazolam tăng 2,7 lần khi dùng đường tiêm tĩnh mạch. Nếu dùng midazolam đường tiêm cùng lúc với clarithromycin, nên theo dõi bệnh nhân chặt chẽ để có thể điều chỉnh liều. Dạng thuốc midazolam giải phóng qua đường niêm mạc miệng, là đường có thể bỏ qua thải trừ tiền hệ thống, sẽ có nhiều khả năng gặp tương tác thuốc tương tự như trong tương tác gặp phải đối với midazolam dạng tiêm tĩnh mạch hơn là tương tác gặp phải khi dùng midazolam dạng uống. Lưu ý tương tự đối với các benzodiazepin khác chuyển hóa qua CYP3A4, bao gồm triazolam và alprazolam. Đối với các benzodiazepin mà sự đào thải không phụ thuộc vào CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam), sự tương tác quan trọng có ý nghĩa lâm sàng hầu như không xảy ra khi dùng cùng clarithromycin.

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

Những tương tác thuốc khác:

Colchicin

Colchicin là chất nền cho cả CYP3A4 và protein vận chuyển P-glycoprotein (Pgp). Clarithromycin và các macrolid khác ức chế CYP3A4 và Pgp. Khi dùng clarithromycin cùng lúc với colchicin, sự ức chế CYP3A4 và/ hay Pgp do clarithromycin có thể dẫn đến tăng phơi nhiễm với colchicin. Cần kiểm tra bệnh nhân về những triệu chứng lâm sàng do ngộ độc colchicin. Nên giảm liều colchicin khi sử dụng đồng thời với clarithromycin ở những bệnh nhân có chức năng thận và gan bình thường. Chống chỉ định sử dụng đồng thời clarithromycin và colchicin ở những bệnh nhân suy thận hoặc suy gan (xem Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Digoxin

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

Zidovudin

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

Phenytoin và valproat

Đã có các báo cáo tự phát hoặc được công bố về tương tác của các thuốc ức chế hệ CYP3A, bao gồm cả clarithromycin với các thuốc cho rằng không bị chuyển hóa bởi CYP3A (ví dụ phenytoin và valproat). Cần xác định nồng độ huyết thanh của các thuốc này khi sử dụng cùng với clarithromycin. Đã có báo cáo về tăng nồng độ huyết tương của các thuốc trên.

Tương tác thuốc hai chiều

Atazanavir

Cả clarithromycin và atazanavir đều là chất nền và là chất ức chế của CYP3A4, và có bằng chứng về sự tương tác thuốc 2 chiều. Dùng cùng lúc clarithromycin (500 mg 2 lần/ ngày) với atazanavir (400 mg ngày một lần) làm tăng sự phơi nhiễm với clarithromycin lên 2 lần và giảm 70% sự phơi nhiễm với 14-OH-clarithromycin, tăng 28% AUC của atazanavir. Do clarithromycin có khoảng điều trị rộng nên sự giảm liều clarithromycin là không cần thiết ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Ở những bệnh nhân suy thận mức độ trung bình (độ thanh thải creatinin 30 đến 60 ml/ phút), liều của clarithromycin nên giảm 50%. Đối với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 30 ml/ phút, liều clarithromycin nên giảm 75% và nên dùng dạng thuốc hợp lý. Không nên dùng cùng lúc clarithromycin liều ≥ 1000 mg/ ngày với những thuốc ức chế protease.

Các thuốc chẹn kênh calcium

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

Itraconazol

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

Saquinavir

Cả clarithromycin và saquinavir đều là chất nền và là chất ức chế của CYP3A4, và đã có bằng chứng về sự tương tác 2 chiều. Dùng kết hợp clarithromycin (500 mg 2 lần/ ngày) và saquinavir (viên nang gelatin mềm, 1200 mg 3 lần/ ngày) cho 12 người tình nguyện khỏe mạnh làm tăng AUC ở trạng thái ổn định lên 177% và Cmax lên 187% so với dùng riêng saquinavir. Giá trị AUC và Cmax của clarithromycin vào khoảng 40% cao hơn so với dùng riêng clarithromycin. Không cần chỉnh liều khi dùng đồng thời 2 thuốc này trong một thời gian 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, tương kỵ của thuốc).

Tương kỵ: không áp dụng đối với thuốc viên.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

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

Phụ nữ cho con bú

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

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

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

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

Bảng dưới đây nêu ra những tác dụng bất lợi được báo cáo ở những bệnh nhân đang sử dụng clarithromycin trong những nghiên cứu lâm sàng và báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường. Những tác dụng bất lợi này được sắp xếp theo hệ thống của cơ thể và tần suất xuất hiện, quy ước như sau: rất thường gặp (≥ 1/10), thường gặp (≥ 1/100 - < 1/10), ít gặp (≥ 1/1000 - < 1/100) và không rõ (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.

CLARITHROMYCIN

(Nguồn: Dược thư quốc gia)

Tên chung quốc tế: Clarithromycin.

Mã ATC: J01FA09.

Loại thuốc: Kháng sinh macrolid bán tổng hợp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên bao phim: 250 mg và **500 mg**.

Viên nén, viên bao phim tác dụng kéo dài: 500 mg.

Hỗn dịch uống: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml.

Thuốc tiêm truyền (dạng thuốc tiêm bột): Lọ 500 mg.

Chỉ định

Điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp như viêm amidan, viêm tai giữa, viêm xoang cấp, viêm phế quản mạn có đợt cấp, viêm phổi cộng đồng; nhiễm khuẩn da và các mô mềm do vi khuẩn nhạy cảm.

Dự phòng và điều trị nhiễm Mycobacteria avium complex (MAC) ở người nhiễm HIV nặng.

Điều trị nhiễm Legionella pneumophila: Thuốc được lựa chọn là macrolid (thường là azithromycin) hoặc fluoroquinolon; ho gà, bệnh phong; Toxoplasma.

Dự phòng viêm màng tim nhiễm khuẩn khi dị ứng với penicilin. Clarithromycin được dùng phối hợp với một thuốc ức chế bơm proton hoặc một thuốc đối kháng thụ thể histamin H₂ và với một thuốc kháng khuẩn khác để diệt trừ Helicobacter pylori trong điều trị bệnh loét dạ dày - tá tràng đang tiến triển: Thí dụ: Phối hợp với amoxicilin và lansoprazol hoặc omeprazol (liều pháp 3 thuốc). Clarithromycin có thể được lựa chọn dùng với pyrimethamin trong điều trị bệnh do nhiễm Toxoplasmosis.

Chống chỉ định

Dị ứng với các macrolid hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc. Chống chỉ định tuyệt đối dùng chung với terfenadin, đặc biệt trong trường hợp bị bệnh tim như loạn nhịp, nhịp chậm, khoảng QT kéo dài, bệnh thiếu máu cơ tim cục bộ hoặc mất cân bằng điện giải. Chống chỉ định dùng đồng thời với các alcaloid nấm cựa gà (ergotamin, dihydroergotamin), astemizol, pimizid, cisaprid, dabigatran etexilat.

Thận trọng

Ở người bệnh có tổn thương gan nhưng chức năng thận bình thường thường không cần điều chỉnh liều clarithromycin. Tuy nhiên, ở người bệnh có tổn thương thận nặng nhưng có hoặc không có tổn thương gan, phải giảm liều hoặc kéo dài khoảng cách giữa các lần cho thuốc.

Cần sử dụng thận trọng cho người bệnh bị suy thận hoặc suy gan. Cần điều chỉnh liều cho người bệnh suy thận nặng. Sử dụng thận trọng cho người bệnh bị nhược cơ. Độc tính colchicin (bao gồm cả nguy hiểm đến tính mạng) đã xảy ra khi dùng đồng thời với clarithromycin.

Dùng clarithromycin dài ngày có thể làm các vi khuẩn không nhạy cảm với thuốc phát triển quá mức, đặc biệt nhiễm *Clostridium difficile* gây ỉa chảy và viêm kết tràng. Nhất thiết phải theo dõi người bệnh và làm kháng sinh đồ thường xuyên để có biện pháp điều trị thích hợp theo kháng sinh đồ. Tránh sử dụng hoặc sử dụng thận trọng đối với người bệnh có khoảng thời gian QT kéo dài hoặc loạn nhịp thất, bệnh tim đã có từ trước. Dùng thận trọng cho người bệnh bị bệnh động mạch vành.

Tránh sử dụng viên giải phóng chậm cho người bệnh đã biết bị hẹp đường tiêu hóa. An toàn và tác dụng của clarithromycin đối trẻ dưới 6 tháng tuổi chưa được đánh giá. Độ an toàn của thuốc cho trẻ em trên 20 tháng tuổi bị nhiễm *M. avium* phức hợp cũng chưa được đánh giá. Không nên cho trẻ em dùng viên nén tác dụng kéo dài.

Thời kỳ mang thai

Clarithromycin qua được nhau thai. Mặc dù không có các bằng chứng về ngộ độc thai và quái thai trong các nghiên cứu trên động vật, hiện cũng chưa có các nghiên cứu thỏa đáng và được kiểm tra chặt chẽ về việc dùng clarithromycin cho người mang thai hoặc khi sinh đẻ; vì vậy, không dùng clarithromycin cho người mang thai, trừ khi không còn liệu pháp nào thay thế và phải theo dõi thật cẩn thận.

Thời kỳ cho con bú

Sử dụng thận trọng khi dùng clarithromycin cho người cho con bú.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Clarithromycin có thể dùng uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch. Viên nén và hỗn dịch, cho uống không cần chú ý tới bữa ăn. Hỗn dịch clarithromycin có thể cho uống với sữa. Viên nén giải phóng chậm nên uống cùng thức ăn.

Dạng cốm clarithromycin để pha hỗn dịch uống: Pha bằng cách thêm một lượng nước vào lọ thuốc để tạo thành hỗn dịch chứa 125 hoặc 250 mg clarithromycin/5 ml. Nước nên chia làm 2 lần thêm và lắc kỹ sau mỗi lần thêm. Lắc mạnh hỗn dịch trước khi dùng. Thuốc tiêm truyền: Đối với tiêm truyền tĩnh mạch không liên tục, pha loãng dung dịch hoàn nguyên với dung dịch tiêm glucose 5% hoặc dung dịch tiêm natri clorid 0,9% để được dung dịch có chứa 2 mg/ml clarithromycin và tiêm vào tĩnh mạch lớn trong thời gian 60 phút.

Thời gian điều trị clarithromycin còn tùy thuộc vào loại nhiễm khuẩn và mức độ nặng nhẹ của bệnh và thường kéo dài 7 - 14 ngày.

Liều lượng

Người lớn: Uống 250 - 500 mg/lần, cách 12 giờ một lần hoặc viên giải phóng chậm 1 000 mg (2 viên 500 mg)/lần, 1 lần/ngày; trong 7 - 14 ngày. Tiêm truyền: 500 mg/lần, 2 lần/ngày. Tiêm truyền trong 2 - 5 ngày, sau đó có thể chuyển sang uống.

Trẻ em

Trẻ em từ sáu tháng tuổi trở nên: Uống 7,5 mg/kg/lần, cách 12 giờ một lần (tối đa 500 mg/lần). Một số gợi ý về liều lượng cho một số bệnh cụ thể:

Trẻ em: Viêm phổi cộng đồng, viêm xoang, viêm phế quản, viêm da và cấu trúc da: 15 mg/kg/ngày, chia 2 lần, 12 giờ một lần; trong 10 - 12 ngày.

Nhiễm Mycobacteria (phòng và điều trị): 7,5 mg/kg (tối 500 mg), hai lần một ngày. Độ an toàn của clarithromycin đối với MAC (*Mycobacterium avium complex*) chưa được nghiên cứu cho trẻ dưới 20 tháng tuổi.

Ho gà: Trẻ từ 1 - 5 tháng tuổi: 15 mg/kg/ngày, chia 2 lần, cách 12 giờ một lần, trong 7 ngày. Trẻ từ 6 tháng tuổi trở lên: 15 mg/kg/ ngày, chia 2 lần, 12 giờ một lần (liều tối đa 1 g/ngày).

Dự phòng đối với viêm màng trong tim: Ngăn ngừa nhiễm khuẩn viêm màng trong tim cho trẻ phải phẫu thuật răng, đường hô hấp, thực quản: 15 mg/kg, 30 - 60 phút trước khi tiến hành.

Người lớn: Viêm phế quản mạn tính, đợt cấp tính nặng: 250 - 500 mg/lần, cách 12 giờ một lần hoặc viên giải phóng chậm 1 000 mg (2 viên 500 mg)/ lần, 1 lần/ngày; trong 7 - 14 ngày.

Viêm xoang cấp tính: 500 mg/lần, cách 12 giờ một lần hoặc viên giải phóng chậm 1 000 mg (2 viên 500 mg)/lần, 1 lần/ngày; trong 14 ngày.

Nhiễm Mycobacteria (phòng và điều trị): 500 mg, 2 lần/ngày (kết hợp với thuốc khác như ethambutol, rifampin). Nhiễm *Helicobacter pylori* và loét tá tràng: Dùng trị liệu pháp phối hợp 3 hoặc 4 thuốc: Bismuth subsalicylat, amoxicilin, kháng thụ thể H₂ hoặc thuốc ức chế bơm proton: Với liều 500 mg/lần, cách 8 giờ - 12 giờ một lần, trong 10 - 14 ngày. Viêm amidan, viêm họng: 250 mg/lần, cách 12 giờ/lần trong 10 ngày. Viêm phổi: 250 mg/lần, cách 12 giờ một lần hoặc 1 000 mg, viên giải phóng chậm, ngày một lần, trong 7 ngày.

Dự phòng đối với viêm màng trong tim: Khi làm thủ thuật ở răng, đường hô hấp, thực quản: Dùng một liều đơn 500 mg, 1 giờ trước khi tiến hành.

Viêm da và cấu trúc da: 250 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 7 - 14 ngày.

Nhiễm *Mycobacterium avium*: Điều trị viêm da do nhiễm *Mycobacterium avium*: 500 mg, ngày 2 lần, trong ít nhất 3 tháng. Điều chỉnh liều cho người suy thận Các chỉ số được động học ở người cao tuổi và người lớn trẻ tuổi tương tự như nhau. Không cần điều chỉnh liều clarithromycin ở người suy gan và người có chức năng thận bình thường. Điều chỉnh liều ở người suy thận được gợi ý như sau: Clcr < 30 ml/phút: Dùng 1/2 liều bình thường hoặc kéo dài gấp đôi khoảng cách giữa các lần cho thuốc.

Trường hợp phối hợp với ritonavir:

Clcr : 30 - 60 ml/phút: Giảm 50 % liều dùng.

Clcr < 30 - 60 ml/phút: Giảm 75% liều dùng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Clarithromycin dung nạp tốt, trên lâm sàng các ADR hầu như chỉ ở mức nhẹ hoặc thoáng qua; chỉ khoảng 1% tác dụng nghiêm trọng được báo cáo. Các ADR theo đường uống của clarithromycin tương tự hoặc nhẹ hơn erythromycin. ADR theo đường uống chủ yếu trên đường tiêu hóa.

Thường gặp, ADR >1/100 (1% - 10%)

Tiêu hóa: Vị giác bất thường, ỉa chảy, buồn nôn, nôn, đau dạ dày, chứng khó tiêu. Rối loạn tiêu hóa, đặc biệt là ở người bệnh trẻ với tần xuất 5%. Cũng có thể bị viêm đại tràng màng giả từ nhẹ đến đe dọa tính mạng.

Toàn thân: Phản ứng quá mẫn như ngứa, mề đay, ban da, kích ứng.

TKTW: Đau đầu. Da: Phát ban. Gan: Tăng thời gian prothrombin.

Thận: Tăng BUN.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Các triệu chứng ứ mật (đau bụng trên, đôi khi đau nhiều), buồn nôn, nôn.

Gan: Chức năng gan bất thường, bilirubin huyết thanh tăng và thường kèm theo vàng da, sốt phát ban và tăng bạch cầu ưa eosin.

Thính giác: Điếc (nếu dùng liều cao) thần kinh thính giác có thể hồi phục.

Các tác dụng phụ khác (<1%)

Viêm ruột do Clostridium difficile, tăng phosphatase kiềm, phản vệ, biếng ăn, lo âu, tăng lú lẫn, mất phương hướng, tăng GGT, viêm lưỡi, ảo giác, giảm thính lực, suy gan, viêm gan, hạ glucose máu, mất ngủ, kéo dài thời gian QT, động kinh, tăng creatinin huyết thanh, hội chứng Stevens-Johnson, viêm dạ dày, giảm tiểu cầu, đổi màu lưỡi, đổi màu răng, tăng men gan, run, loạn nhịp thất, chóng mặt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng clarithromycin và cần hỗ trợ chức năng sống, nếu đã dùng liều rất cao.

Tương tác thuốc

Các kháng sinh macrolid có khả năng ức chế chuyển hóa các thuốc khác trong gan. Tương tác này có thể làm tăng nồng độ huyết thanh của các thuốc khác và khi phối hợp cần giám sát chặt nồng độ các thuốc.

Chống chỉ định dùng đồng thời clarithromycin với các thuốc sau: Alfuzosin, cisaprid, pimozid, dabigatran etexilat, disopyramid, nilotinib, ranolazin, rivaroxaban, salmeterol, silodosin, tetrabenazin, thioridazin, topotecan, ziprasidon, các alkaloid nấm cựa gà (ergotamin, dihydroergotamin), astemizol.

Clarithromycin có thể làm tăng tác dụng độc của các thuốc sau: Alfentanil, alfuzosin, alosetron, các thuốc chống nấm, benzodiazepin, thuốc chẹn kênh calci, carbamazepin, glycosid tim, ciclesonid, cilostazol, cisaprid, clozapin, colchicin, corticosteroid, cyclosporin, chất nền CYP3A4, dabigatran etexilat, disopyramid, eletriptan, eplerenon, các alkaloid nấm cựa gà, các chất ức chế HMG-CoA reductase, fentanyl, fesoterodin, ixabepilon, maraviroc, nilotinib, pimoizid, quinidin, ranolazin, repaglinid, các dẫn xuất của rifamycin, rivaroxaban, salmeterol, silodosin, sirolimus, sorafenib, tacrolimus, temsirolimus, tetrabenazin, dẫn xuất của theophyllin, thoridazin, topotecan, chất đối kháng vitamin K, ziprasidon, zopiclon.

Tác dụng của clarithromycin có thể tăng lên khi dùng đồng thời với các thuốc sau: Alfuzosin, thuốc chống nấm, ciprofloxacin, các chất ức chế CYP3A4, dasatinib, gadobutrol, nilotinib, các chất ức chế protease.

Clarithromycin có thể làm giảm tác dụng của các thuốc sau: Clopidogrel, vắc xin thương hàn.

Tác dụng của clarithromycin có thể bị giảm khi dùng với các thuốc sau: Các tác nhân gây cảm ứng CYP3A4, deferasirox, etravirin, các chất ức chế protease.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén và cốm để pha hỗn dịch uống ở nhiệt độ từ 15 - 30 o C, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng. Hỗn dịch cốm đã hoàn nguyên không để đông lạnh; hỗn dịch ổn định trong 14 ngày khi bảo quản ở nhiệt độ phòng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các triệu chứng nặng về tiêu hóa như buồn nôn, nôn, đau bụng, ỉa chảy.

Xử trí: Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Thăm phân máu không tác dụng.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clarithromycin là kháng sinh macrolid bán tổng hợp. Clarithromycin thường có tác dụng kìm khuẩn đối với nhiều vi khuẩn Gram dương và một số vi khuẩn Gram âm. Thuốc có thể có tác dụng diệt khuẩn ở liều cao hoặc đối với những chủng rất nhạy cảm. Clarithromycin ức chế sự tổng hợp protein ở vi khuẩn nhạy cảm bằng cách gắn với tiểu đơn vị 50S ribosom, vì vậy ngăn chặn sự di chuyển của aminocyl transfer-RNA và ức chế sự tổng hợp polypeptid. Vị trí tác dụng của clarithromycin cũng là vị trí tác dụng của erythromycin, clindamycin, lincomycin và cloramphenicol.

Phổ kháng khuẩn: In vitro, clarithromycin có tác dụng tương tự hoặc mạnh hơn erythromycin đối với các vi khuẩn nhạy cảm với erythromycin và cũng có hoạt tính chống một số vi sinh (như Mycobacteria không điển hình, Toxoplasma).

Vi khuẩn nhạy cảm: Vi khuẩn hiếu khí Gram dương: Clarithromycin có tác dụng in vitro mạnh hơn erythromycin đối với các vi khuẩn nhạy cảm streptococci và staphylococci. Clarithromycin cũng có tác dụng trên một vài trực khuẩn hiếu khí Gram dương như Listeria monocytogenes và một số Corynebacterium.

Vi khuẩn hiếu khí Gram âm: In vitro, clarithromycin có hoạt tính đối với một số vi khuẩn Gram âm như *Neisseria gonorrhoeae* và *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Pasteurella multocida*. Clarithromycin có tác dụng in vitro mạnh hơn erythromycin với *Legionella* spp., *Campylobacter* spp. *Bordetella pertussis*. Clarithromycin có tác dụng với hầu hết các chủng *Helicobacter pylori*; thuốc có tác dụng trên *Helicobacter pylori* mạnh hơn các macrolid khác. Clarithromycin có tác dụng mạnh hơn erythromycin và azithromycin đối với *Mycobacteria* bao gồm *Mycobacterium avium* phức hợp, và *M. leprae*.

Các vi khuẩn hiếu khí khác: Clarithromycin có tác dụng với *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis* và một số chủng của *C. pneumoniae*. Vi khuẩn kỵ khí: In vitro, clarithromycin có hoạt tính với hầu hết các chủng *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium perfringens*, *Propionibacterium acnes*, các chủng *Prevotella* spp., *Bacteroides fragilis*. Các vi khuẩn khác nhạy cảm với thuốc bao gồm *Toxoplasma gondii*.

Gardnerella vaginalis, *Borrelia burgdorferi* và *Cryptosporidis*. Chất chuyển hóa 14-hydroxy clarithromycin có hoạt tính và có thể hiệp đồng in vitro với thuốc mẹ để làm tăng đáng kể hoạt tính của clarithromycin trên lâm sàng đối với *Haemophilus influenzae*, *Legionella* spp. Kháng thuốc: Kháng các kháng sinh macrolid thường liên quan đến thay đổi ở vị trí đích gắn với kháng sinh, nhưng kháng thuốc cũng còn do sự tăng cường đẩy kháng sinh ra ngoài của vi khuẩn. Sự kháng thuốc có thể qua trung gian nhiễm sắc thể hoặc plasmid. Vi khuẩn kháng macrolid tạo ra một enzym làm methyl hóa adenin còn dư lại ở RNA của ribosom và cuối cùng ức chế kháng sinh gắn vào ribosom. Các vi khuẩn kháng erythromycin thường kháng tất cả các macrolid vì những thuốc này đều kích thích enzym methylase. Kháng erythromycin của *Streptococcus pneumoniae* thường kháng chéo với clarithromycin.

Các chủng vi khuẩn kháng penicillin cũng kháng cao với clarithromycin và đã phân lập được *Helicobacter pylori* kháng thuốc. Do sự kháng thuốc phát triển nhanh với *M. avium* khi dùng riêng clarithromycin nên liệu pháp điều trị kết hợp thường được khuyến cáo. Hầu hết các enterococci như *Enterococcus faecalis* đã kháng cả clarithromycin và erythromycin. Kháng thuốc đã xảy ra với các vi khuẩn như: *Staphylococcus* kháng oxacilin, *Staphylococcus coagulase* âm tính (*S. epidermidis*). Enterobacteriaceae (*Salmonella enteritidis*; *Yersinia enterocolitica*, *Shigella* và *Vibrio* spp.

Dược động học Clarithromycin khi uống được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và chịu sự chuyển hóa đầu tiên ở mức độ cao, sinh khả dụng tuyệt đối của clarithromycin khoảng 55%. Mức hấp thụ gần như không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được khoảng 2 - 3 giờ sau khi uống. Nồng độ ổn định đạt được trong khoảng 3 - 4 ngày; nồng độ đỉnh của clarithromycin và chất chuyển hóa chính 14-hydroxy clarithromycin theo thứ tự khoảng 1 và 0,6 microgam/ml, sau khi uống viên nén 250 mg, cách 12 giờ một lần. Cho cùng liều dưới dạng hỗn dịch lúc đói tạo nồng độ ổn định trong huyết tương khoảng 2 microgam/ml đối với clarithromycin và khoảng 0,7 microgam/ml đối với 14-hydroxyclearithromycin.

Dược động học của clarithromycin không tuyến tính và phụ thuộc liều. Các liều lớn có thể tạo nên các nồng độ đỉnh tăng không theo tỷ lệ thuận do chuyển hóa thuốc bị bão hòa. Sự phụ thuộc không tuyến tính sẽ không đáng kể nếu dùng liều khuyến cáo là 250 - 500 mg, cách 8 giờ hoặc

12 giờ một lần. Chất chuyển hóa chính là 14-hydroxy clarithromycin cũng có hoạt tính và có thể tăng cường hoạt tính của clarithromycin in vitro.

Clarithromycin và chất chuyển hóa chính 14-hydroxy clarithromycin được phân bố rộng rãi và nồng độ trong mô vượt nồng độ trong huyết thanh do một phần thuốc được thu nạp vào trong tế bào. Khoảng 42 - 72% nồng độ thuốc gắn với protein huyết tương. Ở nồng độ điều trị thông thường, clarithromycin được phát hiện có trong sữa mẹ và trong dịch não tủy nhưng hiệu quả trong điều trị viêm màng não còn chưa rõ. Thuốc chuyển hóa nhiều ở gan và thải ra phân qua đường mật (5 - 10% thuốc mẹ).

Một phần đáng kể được thải qua nước tiểu. Khoảng 20 và 30% theo thứ tự ứng với liều 250 mg và 500 mg dạng viên nén và khoảng 40% với liều 250 mg dạng hỗn dịch được thải qua nước tiểu dưới dạng không bị chuyển hóa. 14-hydroxy clarithromycin cũng như các chất chuyển hóa khác được thải qua nước tiểu 10 -15% liều. Nửa đời của clarithromycin và 14-hydroxy clarithromycin khoảng 3 - 4 giờ và 5 - 6 giờ theo thứ tự khi người bệnh uống 250 mg clarithromycin, cách 12 giờ một lần; khoảng 5 - 7 giờ và 7 - 9 giờ khi người bệnh uống liều 500 mg, cách 8 - 12 giờ một lần.

Nửa đời thải trừ bị kéo dài ở người bệnh suy thận. Tình hình vi khuẩn kháng các kháng sinh nhóm macrolid ở Việt Nam có chiều hướng tăng nhanh. Các vi khuẩn kháng erythromycin thường cũng kháng với các macrolid khác bao gồm clarithromycin.