

Tài liệu thông tin cho cán bộ y tế

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.

Các triệu chứng của bệnh như cơ trầm trọng hơn ở những bệnh nhân điều trị bằng clarithromycin.

Clarithromycin thải trừ chủ yếu qua gan, cần thận trọng khi dùng cho bệnh nhân bị tổn thương chức năng gan, bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến nặng.

Colchicine

Đã có các báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về ngộ độc colchicine khi dùng đồng thời với clarithromycin, 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.

Nếu cần phải dùng đồng thời với colchicine cần theo dõi chặt chẽ các triệu chứng ngộ độc colchicine ở bệnh nhân, liều colchicine nên được giảm khi sử dụng đồng thời với clarithromycin. CCD dùng đồng thời colchicine và clarithromycin cho bệnh nhân suy thận hoặc suy gan (xem CCD)

Cần trọng khi sử dụng clarithromycin cùng với các thuốc triazolobenzodiazepine, như triazolam, và midazolam đường tiêm bắp. (xem Tương Tác Thuốc)

Thận trọng sử dụng ở bệnh nhân có bệnh động mạch vành, suy tim nặng, thiếu magnesium, nhịp tim chậm (<50 lần/phút), sử dụng đồng thời với các thuốc gây kéo dài khoảng QT khác. Không dùng cho bệnh nhân có khoảng QT kéo dài bẩm sinh hoặc mắc phải hoặc có tiền sử loạn nhịp tâm thất. (xem CCD)

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* (viêm da mạn tái phát), 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, DRESS và ban xuất huyết Henoch-Schonlein, 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 Phai lưu ý khả năng kháng chéo giữa clarithromycin và các macrolid khác cũng như với lincomycin và clindamycin.

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. Clarithromycin ức chế enzyme CYP3A, có thể gây hạ đường huyết khi dùng phối hợp với các thuốc giảm đường huyết như nateglinide, pioglitazone, repaglinide và rosiglitazone. 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.

Thuốc ức chế enzym HMG-CoA Reductase (các thuốc statin)

Không được dùng đồng thời clarithromycin với lovastatin hoặc simvastatin vì các thuốc statin 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 cơ niệu kịch phát. Đã có các báo cáo về cơ niệu kịch phát 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 của thuốc statin, cân nhắc sử dụng thuốc statin không phụ thuộc vào chuyển hóa CYP3A (vd. Fluvastatin).

Tá được

Clarithromycin có thể pha hỗn dịch uống dành cho trẻ em có chứa đường sucrose. Các bệnh nhân với di truyền hiếm không dung nạp được fructose, kém hấp thu glucose-galactose hoặc thiếu hụt sucrose-isomaltase không nên sử dụng dạng bào chế này. Khi kê đơn cho bệnh nhân tiểu đường, cần tính đến hàm lượng sucrose có trong thuốc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Việc sử dụng những thuốc sau bị CCD nghiêm ngặt do khả năng có những tác động nghiêm trọng của sự tương tác thuốc.

Cisapride, pimozide, astemizole và terfenadine

Tăng nồng độ cisapride đã được ghi nhận khi dùng clarithromycin cùng với cisapride. Điều này dẫn đến kéo dài khoảng QT và loạn nhịp tim bao gồm: nhịp nhanh thất, rung thất và xoắn đỉnh. Những ảnh hưởng tương tự cũng đã thấy ở những bệnh nhân dùng clarithromycin cùng với pimozide.

Đã có báo cáo các macrolid ảnh hưởng đến chuyển hóa của terfenadine làm tăng nồng độ của terfenadine mà đôi khi liên quan đến chứng loạn nhịp tim như kéo dài khoảng QT, nhịp nhanh thất, rung thất và xoắn đỉnh. (Xem CCD)

Alkaloid nấm cựa gà

Dùng đồng thời clarithromycin với ergotamine hoặc dihydroergotamine có liên quan với độc tính cấp của nấm cựa gà đặc trưng bởi hiện tượng co thắt mạch, bệnh thiếu máu cục bộ chi và những mô khác bao gồm cả hệ thống thần kinh trung ương. Chống chỉ định dùng cùng lúc clarithromycin với những chế phẩm này các alkaloid nấm cựa gà (xem CCD).

Những tác động của các thuốc khác lên clarithromycin

Các thuốc gây kích ứng hệ thống enzyme 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. 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.

Những thuốc khác được biết hoặc nghi ngờ ảnh hưởng đến nồng độ tuần hoàn của clarithromycin đôi khi có thể cần phải điều chỉnh liều hoặc lựa chọn phương pháp điều trị thay thế thích hợp.

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 minh rằng khi dùng cùng lúc ritonavir 200mg mỗi 8 giờ và clarithromycin 500mg mỗi 12 giờ, chuyển hóa của clarithromycin giảm một cách rõ rệt. Khi dùng clarithromycin chung với ritonavir, C_{max} tăng 31%, C_{min} tăng 182% và AUC tăng 77%. Ước chế hoàn toàn sự tạo thành 14-OH-clarithromycin. Do phổ điều trị của clarithromycin rộng nên không cần thiết phải giảm liều ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Tuy nhiên, đối với những bệnh nhân bị suy thận, cần cân nhắc điều chỉnh liều như sau: nếu hệ số thanh thải creatinine trong khoảng từ 30 đến 60 ml/phút, liều clarithromycin nên giảm 50%, nếu bệnh nhân có hệ số thanh thải creatinine nhỏ hơn 30 ml/phút, liều cần phải giảm 75%. Không sử dụng quá 1000mg clarithromycin một ngày khi dùng chung 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).

Ảnh hưởng của Clarithromycin lên những thuốc khác

Các thuốc chống loạn nhịp

Những báo cáo hậu thị trường cho thấy xoắn đỉnh xuất hiện khi dùng đồng thời clarithromycin với quinidine hoặc disopyramide. Nên kiểm tra điện tim đồ khoảng QTc trong quá trình sử dụng clarithromycin cùng lúc với những thuốc này. Trong quá trình điều trị bằng clarithromycin nên kiểm tra nồng độ trong huyết thanh của những thuốc này.

Tương tác qua CYP3A

Sử dụng đồng thời clarithromycin, được biết là chất ức chế CYP3A, và một thuốc chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A có thể làm tăng nồng độ do vậy có thể làm tăng hoặc kéo dài các tác dụng điều trị lẫn tác dụng bất lợi của thuốc dùng cùng. Nên lưu ý khi sử dụng clarithro-