

Tài liệu thông tin cho cán bộ y tế

mycin trên những bệnh nhân đang điều trị bằng những thuốc khác được biết là chất nền của enzym CYP3A, đặc biệt nếu chất nền CYP3A có khoảng an toàn hẹp (ví dụ, carbamazepin) và/hoặc chất nền này được chuyển hóa chủ yếu bởi enzym này. Nên lưu ý điều chỉnh liều, và theo dõi chặt chẽ nồng độ huyết thanh của những thuốc được chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A ở những bệnh nhân đang đồng thời sử dụng clarithromycin.

Những thuốc hoặc nhóm thuốc sau được biết hoặc nghi ngờ được chuyển hóa qua cùng isozyme CYP3A: alprazolam, astemizole, carbamazepin, cilostazol, cisapride, cyclosporine, disopyramide, các alkaloid nấm cựa gà, lovastatin, methylprednisolone, midazolam, omeprazole, thuốc chống đông máu dạng uống (ví dụ warfarin), pimozide, quinidine, rifabutin, sildenafil, simvastatin, tacrolimus, terfenadine, triazolam và vinblastine. Những thuốc tương tác theo các 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%, 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 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.

Theophylline, carbamazepine

Kết quả các nghiên cứu lâm sàng chứng minh rằng nồng độ của carbamazepin và theophyllin trong huyết tương tăng khiêm tốn nhưng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) khi dùng cùng lúc với clarithromycin.

Tolterodine

Con đường chuyển hóa chủ yếu của tolterodine là qua 2D6 isoform của cytochrom P450 (CYP2D6). Tuy nhiên, ở những người không có CYP2D6, đường chuyển hóa nhận biết được là qua CYP3A. Ở những người này, sự ức chế CYP3A 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 CYP3A như là clarithromycin.

Triazolobenzodiazepin (ví dụ: alprazolam, midazolam, triazolam)

Khi dùng cùng lúc midazolam với clarithromycin (500mg, 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 CYP3A, bao gồm triazolam và alprazolam. Đối với các benzodiazepine mà sự đào thải không phụ thuộc vào CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), sự tương tác quan trọng có ý nghĩa lâm sàng hầu như không xảy ra khi dùng cùng clarithromycin.

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

Những tương tác thuốc khác**Colchicine**

Colchicine là chất nền cho cả CYP3A và protein vận chuyển P-glycoprotein (Pgp). Clarithromycin và các macrolid khác ức chế CYP3A và Pgp. Khi dùng clarithromycin cùng lúc với colchicine, sự ức chế CYP3A 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 bệnh nhân có chức năng thận và gan bình thường. C_{CD} sử dụng đồng thời với colchicine ở bệnh nhân suy thận và suy gan (xem Cảnh báo và Thận trọng).

Digoxin

Digoxin là chất nền cho chất vận chuyển P-glycoprotein (Pgp). Clarithromycin ức chế Pgp. Khi dùng chung clarithromycin và digoxin, sự ức chế Pgp bởi clarithromycin có thể làm tăng sự phơi nhiễm digoxin. Đã có báo cáo 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 nhi 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 báo cáo tự phát hoặc được công bố về tương tác của các thuốc ức chế hệ CYP3A, bao gồm cả clarithromycin với các thuốc cho rằng không bị chuyển hóa bởi CYP3A (ví dụ phenytoin và valproate). Cần xác định nồng độ huyết thanh của các thuốc này khi sử dụng cùng với clarithromycin. 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 CYP3A, và có bằng chứng về sự tương tác thuốc 2 chiều. Dùng cùng lúc clarithromycin (500mg 2 lần/ngày) với atazanavir (400mg 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 30ml/phút, liều clarithromycin nên giảm 75% và nên dùng dạng thuốc hợp lý. Không nên dùng kết hợp clarithromycin liều 1000 mg/ngày với những thuốc ức chế protease.

Các thuốc chẹn dòng Calcium

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

Itraconazole

Cả clarithromycin và itraconazole đều là chất nền và chất ức chế CYP3A, 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 CYP3A, và đã có bằng chứng về sự tương tác 2 chiều. Dùng kết hợp clarithromycin (500 mg 2 lần/ngày) và saquinavir (viên nang gelatin mềm, 1200 mg 3 lần/ngày) cho 12 người tình nguyện khỏe mạnh làm tăng AUC ở trạng thái ổn định lên 177% và C_{max} lên 187% so với dùng riêng saquinavir. Giá trị AUC và C_{max} của clarithromycin vào khoảng 40% cao hơn so với dùng riêng clarithromycin. Không cần điều chỉnh liều khi dùng đồng thời 2 thuốc này trong một thời gian nhất định ở liều/ dạng thuốc nghiên cứu. Những quan sát từ những nghiên cứu về tương tác thuốc sử dụng dạng viên nang gelatin mềm có thể không giống như khi dùng viên nang gelatin cứng của saquinavir. Những quan sát từ những nghiên cứu tương tác thuốc được thực hiện chỉ với saquinavir có thể không giống những tác dụng thấy được khi điều trị với saquinavir/ritonavir. Khi dùng chung saquinavir và ritonavir, nên lưu ý tác dụng tiềm ẩn của ritonavir lên clarithromycin.

Verapamil

Hạ huyết áp, nhịp tim chậm và nhiễm acid lactic đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng clarithromycin kết hợp với verapamil

THAI NGHÉN VÀ CHO CON BÚ**Phụ nữ có thai**

Không nên sử dụng clarithromycin trong thời kỳ mang thai hoặc cho con bú trừ khi lợi ích lớn hơn nguy cơ.

Phụ nữ cho con bú

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

TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC TRONG KHÍ 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, lú lẫn, mất phương hướng có thể xảy ra khi sử dụng thuốc.

TÁC DỤNG BẤT LỢI

Các tác dụng bất lợi phụ 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.

26/12/2013