

Số: 141/SAHTT-26CL

SỞ Y TẾ TỈNH HÀ TĨNH

Số: 18906

ĐẾN Ngày 22.5.2026

Chuyên:.....

Số và ký hiệu HS:.....

CÔNG VĂN THÔNG BÁO TỔ CHỨC HỘI THẢO GIỚI THIỆU THUỐC

Kính gửi: Quý Sở Y Tế

1. Tên cơ sở tổ chức hội thảo giới thiệu thuốc:

CÔNG TY TNHH THƯƠNG MẠI VÀ DƯỢC PHẨM SANG

- Địa chỉ: 11/9 Ngô Quang Huy, Phường An Khánh, Thành phố Hồ Chí Minh
- Số điện thoại: 028.39101913 - Fax: 028.39106396
- Họ tên của người liên hệ khi cần: Trần Lý Thùy Dương - Số điện thoại di động: 0907158063  
Số điện thoại: 028.39101913 - Ext:144 - Email: duong.tlt@sangpharma.com
- Danh mục thuốc tại buổi hội thảo giới thiệu thuốc:

Số TT	Tên thuốc	Số giấy đăng ký lưu hành thuốc
1.	Betaserc 24mg	300110779724 (VN-21651-19)
2.	Klacid	899110399323 (VN-16101-13)

- Thành phần tham dự: 100 Cán bộ y tế, dược sĩ tham dự trực tiếp & 150 Cán bộ y tế, dược sĩ tham dự trực tuyến thuộc chuỗi Nhà thuốc FPT Long Châu
- Địa điểm và thời gian tổ chức: Từ 11h40 đến 12h30, ngày 28/05/2026 - tại Trung tâm đào tạo FPT Long Châu –Tòa nhà Golden King, số 15 Nguyễn Lương Bằng, P.Tân Mỹ (Quận.7), TP.Hồ Chí Minh và trực tuyến toàn quốc qua Webex.
- Tài liệu kèm theo:
  - Chương trình hội thảo giới thiệu thuốc và Lý lịch khoa học của báo cáo viên
  - Bài báo cáo sử dụng tại hội thảo
- Cam kết của cơ sở:  
Cơ sở đã nghiên cứu và cam kết tuân thủ đầy đủ các quy định của có liên quan trong lĩnh vực dược./.

TP. Hồ Chí Minh, ngày 18 tháng 05 năm 2026



Lê Quỳnh Liên

THE UNIVERSITY OF CHICAGO  
LIBRARY  
540 EAST 57TH STREET  
CHICAGO, ILL. 60637



# HỘI THẢO GIỚI THIỆU THUỐC

Thời gian: 11:40 – 12:10, ngày 28 tháng 05 năm 2026

Địa điểm:

- *Tham dự trực tiếp: Trung Tâm Đào Tạo FPT Long Châu*

*Tòa nhà Golden King, số 15 Nguyễn Lương Bằng, phường Tân Mỹ (quận 7 cũ), TP.HCM*

- *Tham dự trực tuyến qua Webex*

Số lượng: 100 Cán bộ y tế, dược sĩ tham dự trực tiếp & 150 Cán bộ y tế, dược sĩ tham dự trực tuyến thuộc chuỗi Nhà thuốc FPT Long Châu

## CHƯƠNG TRÌNH

11:40 – 11:45 **KHAI MẠC HỘI THẢO**

*Đại diện Sang Pharma*

11:45 – 11:55 **GIỚI THIỆU SẢN PHẨM BETASERC – CÔNG TY ABBOTT**

**DS. Nguyễn Văn Bo**

*Công ty TNHH và thương mại Dược phẩm Sang*

11:55 – 12:05 **GIỚI THIỆU SẢN PHẨM KLACID – CÔNG TY ABBOTT**

**DS. Nguyễn Văn Bo**

*Công ty TNHH và thương mại Dược phẩm Sang*

12:05 – 12:10 **THẢO LUẬN & BẾ MẠC**



# TÓM TẮT LÝ LỊCH KHOA HỌC



## I. LÝ LỊCH SƠ LƯỢC

Họ và tên: **NGUYỄN VĂN BƠ**

Giới tính: NAM

Năm sinh: 1992

Nơi sinh: KIÊN GIANG

Dân tộc: Kinh

Chức vụ: Chuyên viên sản phẩm

Đơn vị công tác: Công ty TNHH Abbott Healthcare Việt Nam

Địa chỉ: Tòa nhà Mê Linh point, Số 2 Ngô Đức Kế, Quận 1, Tp.HCM

## II. QUÁ TRÌNH ĐÀO TẠO

Hệ đào tạo: Chính quy

Thời gian: 2018-2021

Nơi học: Trường Cao Đẳng Công Nghệ Sài Gòn

Ngành học: Dược sĩ Cao Đẳng

Hệ đào tạo: Chính quy

Thời gian: 2023 - 2026

Nơi học: Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

Ngành học: Dược sĩ Đại học

## III. QUÁ TRÌNH CÔNG TÁC CHUYÊN MÔN KỂ TỪ KHI TỐT NGHIỆP ĐẠI HỌC

Thời gian	Nơi công tác	Công việc đảm nhận
2013-Nay	Công ty TNHH Abbott Healthcare Việt Nam	Chuyên viên sản phẩm





# Giới thiệu sản phẩm Betaserc 24mg

Thông tin chi tiết về sản phẩm xem từ trang 2 tới trang 13

Người trình bày *DS. Nguyễn Văn Bo*

## **Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng**

### **THÀNH PHẦN, DẠNG BẢO CHẾ**

Thành phần hoạt chất: 24mg betahistine dihydrochloride tương ứng với 15.63 mg betahistine

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể, mannitol (E421), acid citric monohydrate, silican khan dạng keo và bột talc.

Betaserc® 24 mg là viên nén tròn, hai mặt lõm, có khía, màu trắng, xiên góc. Viên có đường kính 10 nm, khối lượng khoảng 375 mg. Ở một mặt viên nén có khía và khắc số 289 ở một bên của khía. Viên nén này dùng đường uống. Viên nén 24 mg có thể được chia làm hai nửa bằng nhau. Tuy nhiên, mục đích của đường khía chỉ để tạo điều kiện cho việc bẻ vỡ viên thuốc giúp uống thuốc dễ dàng chứ không phải để chia viên nén thành 2 liều tương đương.

### **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 5 vỉ x 10 viên và hộp 5 vỉ x 20 viên.

Vỉ làm bằng PVC/PVDC và nhôm.



## ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Tài liệu thông tin thuốc

Nhóm dược lý: Sản phẩm chống chóng mặt. Mã ATC: N07CA01

(N: hệ thần kinh trung ương)

Mới chỉ được hiểu một phần về cơ chế tác dụng của betahistine. Có một số giả thuyết hợp lý đã được xác nhận bằng các nghiên cứu trên động vật và dữ liệu ở người.

- Betahistine tác động lên hệ histamine:

Betahistine đóng cả hai vai trò như kháng đồng vận một phần ở thụ thể histamine  $H_1$ ; đối vận ở thụ thể histamine  $H_3$  ở mô thần kinh và có hoạt tính không đáng kể thụ thể  $H_2$ . Betahistine làm tăng sự bài tiết và nồng độ histamine nhờ phong bế các thụ thể  $H_3$  tiền synáp và gây sự điều hòa giảm thụ thể  $H_3$ .

- Betahistine có thể làm tăng tuần hoàn máu đến vùng ốc tai cũng như đến toàn bộ não bộ: Thí nghiệm dược lý trên động vật cho thấy có cải thiện tuần hoàn máu ở vãn mạch của tai trong, có thể do làm giãn cơ vòng trước mao mạch của vi tuần hoàn tai trong. Betahistine cũng được cho thấy tăng tuần hoàn máu não ở người.

3

## ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Tài liệu thông tin thuốc

- Betahistine tạo thuận lợi cho sự bù trừ tiền đình:

Betahistine thúc đẩy sự hồi phục của tiền đình sau phẫu thuật thần kinh một bên ở động vật nhờ tạo thuận lợi và tăng tiến sự bù trừ tiền đình trung ương. Tác dụng này có đặc điểm là điều hòa sự bài tiết và nồng độ histamine qua trung gian của sự đối vận ở thụ thể  $H_3$ . Ở người, thời gian hồi phục sau phẫu thuật cắt dây thần kinh cũng giảm khi được điều trị với betahistine.

- Betahistine làm thay đổi sự phóng xung thần kinh trong nhân tiền đình:

Betahistine cũng có tác dụng ức chế phụ thuộc liều lượng lên đuôi gia của nơron ở nhân tiền đình bên và nhân tiền đình giữa.

*In vitro*: betahistine tạo điều kiện cho việc dẫn truyền histamine do tác dụng đồng vận một phần trên thụ thể  $H_1$  và tác dụng đối vận trên thụ thể  $H_3$ .

Đối với động vật, betahistine làm giảm hoạt động điện của nơron đa synáp của nhân tiền đình sau tiêm tĩnh mạch.

4

## ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Tài liệu thông tin thuốc

Betahistine không có tác dụng an thần. Những tính chất dược lực học đã chứng minh ở động vật có thể đóng góp vào lợi ích điều trị của betahistine trên hệ tiền đình.

### Hiệu quả và an toàn lâm sàng:

Hiệu quả của betahistine đã được cho thấy trong các nghiên cứu ở bệnh nhân bị chóng mặt tiền đình và bệnh Ménière và đã được chứng minh bằng việc cải thiện tình trạng bệnh và tần suất các cơn chóng mặt.

## ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

### Hấp thu:

Khi uống betahistine hấp thu dễ dàng và hầu như hoàn toàn qua tất cả các đoạn ống tiêu hóa. Sau khi hấp thu, thuốc được chuyển hóa nhanh chóng và hầu như hoàn toàn thành 2-pyridylacetic acid. Nồng độ betahistine trong huyết tương rất thấp. Vì vậy, mọi phân tích dược động học đều dựa vào đo lường 2-PAA trong huyết tương và nước tiểu.

Khi ăn no,  $C_{max}$  của thuốc sẽ thấp hơn so với khi nhịn đói. Tuy nhiên, hấp thu hoàn toàn của betahistine là tương đương cả hai trạng thái no đói, cho thấy thức ăn chỉ làm chậm sự hấp thu của betahistine. 5

## ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Tài liệu thông tin thuốc

### Phân bố:

Phần trăm betahistine được liên kết với protein huyết tương máu dưới 5%.

### Chuyển hóa:

Sau khi hấp thu, betahistine được chuyển hóa nhanh chóng và hầu như hoàn toàn thành 2-PAA (không có hoạt tính dược lý).

Sau khi uống betahistine, nồng độ 2-PAA trong huyết tương (và nước tiểu) đạt tối đa sau khi uống 1 giờ và giảm một nửa sau khoảng 3,5 giờ.

### Thải trừ:

Chất 2-PAA đào thải nhanh qua nước tiểu. Với các liều trong khoảng giữa 8 và 48 mg, có khoảng 85% liều đầu tiên được tái hấp thu từ nước tiểu. Sự đào thải của chất mẹ betahistine qua thận và hoặc qua phân ít có ý nghĩa.

### Tính tuyến tính:

Các tốc độ thu hồi là hằng định khi cho uống trong khoảng liều 8-48mg, chứng tỏ dược động học của betahistine là tuyến tính và cho thấy con đường chuyển hóa là không bão hòa 6

## CHỈ ĐỊNH

Tài liệu thông tin thuốc

Điều trị triệu chứng của chóng mặt tái phát liên quan hoặc không liên quan đến ốc tai.

## CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

### **Liều dùng**

Thuốc này dành cho những bệnh nhân cần một liều betahistine 48 mg mỗi ngày. Sử dụng liều thấp hơn trong các trường hợp khác. Viên nén BETASERC® 24 mg sẽ được dùng với liều 1 viên, hai lần mỗi ngày, tốt nhất với thức ăn.

**Trẻ em và thanh thiếu niên:** Không nên dùng BETASERC® 24 mg cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi vì thiếu dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả.

**Đối tượng người cao tuổi:** Vì dữ liệu hạn chế ở nhóm bệnh nhân này, betahistine phải được sử dụng thận trọng ở người cao tuổi.

**Suy thận:** Không có dữ liệu trên bệnh nhân suy thận.

**Suy gan:** Không có dữ liệu trên bệnh nhân suy gan

### **Thời gian điều trị**

Thời gian điều trị được đề nghị là từ 2 đến 3 tháng. Có thể lặp lại đợt điều trị như là một điều trị liên tục hoặc điều trị gián đoạn, tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng.

7

## CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Tài liệu thông tin thuốc

### **Cách dùng:**

Thuốc phải được nuốt nguyên viên với một ly nước.

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc.
- U tuyến thượng thận.

## CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Bệnh nhân hen cần được theo dõi cẩn thận trong khi dùng betahistine (nguy cơ co thắt phế quản). Ở những bệnh nhân có tiền sử loét dạ dày tá tràng, việc điều trị với betahistine cần được theo dõi cẩn thận trong quá trình điều trị.

Việc uống thuốc cùng với thức ăn giúp phòng ngừa đau dạ dày.

Betahistine không thích hợp để điều trị các điều kiện sau:

- Chóng mặt kịch phát lành tính.
- Chóng mặt kèm theo rối loạn thần kinh trung ương.

8

**TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC****Tương tác của thuốc:**

Chưa có nghiên cứu trên cơ thể sống (*in vivo*) được tiến hành. Các dữ liệu dựa trên cơ sở phòng thí nghiệm (*in vitro*) không nhận thấy có ức chế các enzyme cytochrome P450 trên cơ thể sống. Các số liệu *in vitro* đã cho thấy các thuốc ức chế MAO bao gồm MAO B (ví dụ. selegiline) ức chế chuyển hóa betahistine, vì vậy phải thận trọng khi dùng đồng thời betahistine và các thuốc ức chế MAO (bao gồm cả MAO B có chọn lọc).

Betahistine có cấu trúc tương tự như histamine, tương tác thuốc giữa betahistine với các thuốc kháng histamine có thể ảnh hưởng hiệu quả của một trong số các thuốc này về mặt lý thuyết.

**Tương kỵ của thuốc:**

Không áp dụng

**SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAY VÀ CHO CON BÚ****Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:**

Chưa có dữ liệu đầy đủ liên quan đến việc sử dụng betahistine ở người mang thai. Những nghiên cứu trên động vật không cho thấy những tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp lên sinh sản khi sử dụng ở liều điều trị trên lâm sàng.

Do đó, betahistine không nên được sử dụng trong thời kỳ mang thai như một biện pháp phòng ngừa. 9

**SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAY VÀ CHO CON BÚ****Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:**

Chưa rõ sự bài tiết của betahistine qua sữa mẹ. Ở chuột, betahistine được bài tiết vào sữa. Trong các nghiên cứu trên động vật cho thấy các ảnh hưởng trong thời kỳ hậu sản được giới hạn ở liều rất cao. Giá trị của việc bắt đầu điều trị cho phụ nữ đang cho con bú cần được cân nhắc dựa trên lợi ích của việc cho con bú và những nguy cơ tiềm ẩn đối với trẻ em.

**Khả năng sinh sản:**

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở chuột.

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

Betahistine được chỉ định điều trị triệu chứng của chóng mặt tái phát liên quan hoặc không liên quan đến ốc tai. Các triệu chứng này có thể gây tác dụng tiêu cực lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Trong các nghiên cứu lâm sàng được thiết kế đặc biệt để đánh giá khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc, betahistine không gây ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể.

## TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tài liệu thông tin thuốc

Trên những bệnh nhân được điều trị bằng betahistine trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược. Các tác dụng không mong muốn sau đây đã gặp với tần suất được chỉ định: rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ), thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ), không thường gặp ( $\geq 1/1,000$  đến  $< 1/100$ ), hiếm gặp ( $\geq 1/10,000$  đến  $< 1/1,000$ ), rất hiếm gặp ( $< 1/10,000$ )

### *Rối loạn tiêu hóa:*

Thường gặp: buồn nôn và khó tiêu

### *Rối loạn thần kinh:*

Thường gặp: đau đầu

Bổ sung vào các biến cố đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng, các tác dụng không mong muốn sau được báo cáo một cách tự nguyện trong quá trình sử dụng hậu marketing và trong các tài liệu khoa học. Tần suất không thể được ước tính từ các dữ liệu sẵn có và do vậy được xếp loại là “không biết”.

### *Rối loạn hệ bạch huyết và máu*

Giảm tiểu cầu

### *Rối loạn hệ miễn dịch:*

Phản ứng quá mẫn (ví dụ sốc phản vệ)

11

## TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tài liệu thông tin thuốc

### *Rối loạn tiêu hóa:*

Khó chịu dạ dày nhẹ (ví dụ: nôn, đau dạ dày, trướng bụng và đầy hơi)

Những tác dụng này thường mất đi khi uống thuốc trong bữa ăn hoặc giảm liều.

### *Rối loạn da và mô mỡ dưới da*

Phản ứng quá mẫn ở da và dưới da, đặc biệt là phù mạch, nổi mề đay, phát ban và ngứa.

## QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

### *Triệu chứng quá liều:*

Một số ít trường hợp quá liều đã được báo cáo. Một số bệnh nhân gặp các triệu chứng từ nhẹ tới trung bình như buồn nôn, buồn ngủ và đau bụng khi uống các liều tới 640mg. Những biến chứng nghiêm trọng hơn bao gồm co giật và các biến chứng về phổi và tim có gặp trong các trường hợp uống quá liều có chú ý khi dùng phối hợp với các thuốc khác cũng dùng quá liều.

### *Cách xử trí:*

Điều trị quá liều nên bao gồm các biện pháp hỗ trợ tiêu chuẩn.

12

## ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

### Điều kiện bảo quản:

Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C. Bảo quản nguyên bao bì, để tránh ánh sáng.

### Hạn dùng:

3 năm kể từ ngày sản xuất.

### Tiêu chuẩn chất lượng :

### THÔNG TIN THÊM

Sản phẩm nào không dùng hoặc vật liệu thừa cần được tiêu huỷ theo quy định của cơ sở.

Thông tin trong tờ hướng dẫn này còn hạn chế. Để có thêm thông tin, xin hỏi bác sỹ hoặc dược sỹ.

### NHÀ SẢN XUẤT

Mylan Laboratories SAS

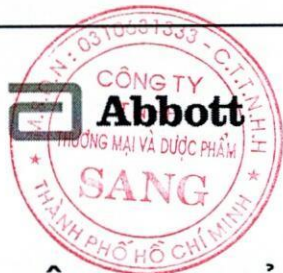
Route de Belleville, Lieu dit Maillard

01400 Châtillon-sur-Chalaronne – France (Pháp)

13







Tài liệu thông tin thuốc



## THÔNG TIN SẢN PHẨM KLACID 125mg/5ml

Thông tin chi tiết về sản phẩm xem từ trang 2 tới trang 27

Báo cáo viên: DS. Nguyễn Văn Bo



VN-26-0316

Hướng dẫn sử dụng thuốc

1

### 1. THÀNH PHẦN

Thành phần hoạt chất: **Clarithromycin 125 mg/5 ml**.

Thành phần tá dược: đường sucrose, gôm xanthan, silicon dioxit, kali sorbat, acid citric, maltodextrin, titan dioxit, chất thơm **hoa quả**. Trước khi dùng cần thêm nước vào để tạo thành hỗn dịch. Sau khi đã pha, cứ mỗi 5 ml hỗn dịch thuốc cốm này có chứa 125 mg clarithromycin.

### 2. DẠNG BÀO CHẾ

**CỐM PHA HỖN DỊCH DÀNH CHO TRẺ EM CLARITHROMYCIN** là một dạng bào chế đường uống của clarithromycin dùng chủ yếu cho trẻ em, được cung ứng dưới dạng chế phẩm hạt cốm đựng trong chai với dung tích có thể lắc chai được. Clarithromycin là một kháng sinh bán tổng hợp thuộc họ macrolid. Bột kháng sinh này có màu trắng, **hoàn toàn không tan trong nước**.

### 3. CHỈ ĐỊNH

Hỗn dịch clarithromycin cho trẻ em được chỉ định điều trị các nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy trong các điều kiện sau đây: Các nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (như **viêm họng do liên cầu khuẩn**). Các nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới (như **viêm phế quản, viêm phổi**) (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, DƯỢC LỰC HỌC** – Các thử nghiệm về tính nhạy cảm). Viêm tai giữa cấp. Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da (như chốc lở, viêm nang lông, viêm mô tế bào, áp-xe) (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, DƯỢC LỰC HỌC** – Các thử nghiệm về tính nhạy cảm). Các nhiễm khuẩn Mycobacterium khu trú hoặc lan tỏa do *M. avium* hoặc *M. intracellulare*; các nhiễm khuẩn khu trú do *M. chelonae*, *M. fortuitum*, hoặc *M. kansasii*.

Tài liệu thông tin thuốc



VN-26-0316

Hướng dẫn sử dụng thuốc

2

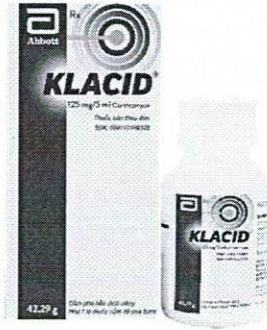


#### 4. LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG (1)

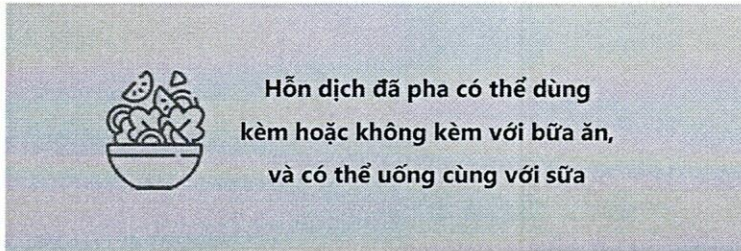
Cách chuẩn bị hỗn dịch để dùng: Cần thêm một lượng nước thích hợp vào các hạt thuốc cốm trong lọ và lắc để đạt được 125 mg/5 ml.

**Hỗn dịch đã pha xong có thể sử dụng được trong 14 ngày** khi bảo quản ở nhiệt độ bình thường trong phòng (15-30°C). Phải lắc kỹ lọ thuốc trước khi sử dụng.

**Bệnh nhi 6 tháng tới 12 tuổi.** Các nghiên cứu lâm sàng sử dụng hỗn dịch clarithromycin cho trẻ em 6 tháng tới 12 tuổi. Do vậy, trẻ em dưới 12 tuổi nên sử dụng hỗn dịch clarithromycin (cốm pha hỗn dịch).



VN-26-0316



#### 4. LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG (1)

Liều dùng hằng ngày của hỗn dịch clarithromycin dùng cho trẻ em (125 mg/5ml) là **7,5 mg/kg, mỗi ngày uống 2 lần**, tối đa 500 mg x 2 lần đối với các nhiễm khuẩn không do Mycobacterium. Thời gian điều trị thường là 5-10 ngày tùy theo tác nhân gây bệnh và mức độ bệnh. Hỗn dịch đã pha có thể dùng kèm hoặc không kèm với bữa ăn, và có thể uống cùng với sữa. Bảng sau đây là hướng dẫn gợi ý cách xác định liều dùng.



VN-26-0316

Hướng dẫn liều dùng cho bệnh nhi (Dựa trên trọng lượng cơ thể)			
Kg	Trọng lượng cơ thể*		Liều dùng (ml) ngày 2 lần (125 mg/5 ml)
	Pao (Đơn vị đo trọng lượng)		
8-11	18-25		2,5
12-19	26-43		5,0
20-29	44-64		7,5
30-40	65-88		10,0

\* Trẻ em <8 kg hoặc <18 pao cần tính liều theo kg hay pao (khoảng 7,5 mg/kg, ngày 2 lần hoặc 3,4 mg/pao ngày 2 lần).

#### 4. LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG (2)

Liều dùng cho bệnh nhân có tổn thương thận: Ở trẻ em có độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>, liều dùng clarithromycin phải giảm đi một nửa, nghĩa là 250 mg ngày 1 lần hoặc 250 mg ngày 2 lần ở các nhiễm khuẩn nặng hơn. Không nên dùng quá 14 ngày ở các bệnh nhân này.

Liều dùng cho các bệnh nhân bị nhiễm Mycobacterium: Ở trẻ em bị nhiễm Mycobacterium khu trú hoặc lan tỏa (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*), liều clarithromycin khuyến cáo dùng là 7,5 - 15 mg/kg, ngày uống 2 lần, liều tối đa không quá 500 mg x 2 lần/ngày. Điều trị bằng clarithromycin cần tiếp tục nếu lợi ích lâm sàng được chứng minh. Có thể phối hợp với các thuốc chống Mycobacterium khác nếu đem lại lợi ích hơn.

Hướng dẫn liều dùng cho bệnh nhi bị nhiễm Mycobacterium (Dựa trên trọng lượng cơ thể)			
Trọng lượng*		Liều (ml) dùng 2 lần / ngày (Clarithromycin 125 mg/5 ml)	
Kg	Pao	7,5 mg/kg, uống 2 lần / ngày	15 mg/kg, uống 2 lần / ngày
8-11	18-25	2,5 ml	5 ml
12-19	26-43	5 ml	10 ml
20-29	44-64	7,5 ml	15 ml
30-40	65-88	10 ml	20 ml

\* Trẻ em <8 kg (18 pao) cần tính liều theo kg (7,5 đến 15 mg/kg, ngày uống 2 lần)



VN-26-0316

#### 5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định cho bệnh nhi mắc cảm với các kháng sinh họ macrolid hoặc với 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 mục 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 mục TƯƠNG TÁC THUỐC).

Chống chỉ định dùng clarithromycin cùng với midazolam dạng uống (xem mục TƯƠNG TÁC THUỐC).

Không được sử dụng clarithromycin cho bệnh nhân có tiền sử khoảng QT kéo dài (bẩm sinh hoặc có tiền sử mắc phải kéo dài khoảng QT) hoặc loạn nhịp thất, bao gồm cả xoắn đỉnh (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, TƯƠNG TÁC THUỐC).

Không được sử dụng clarithromycin cho bệnh nhân bị rối loạn điện giải (giảm kali máu hoặc giảm magesi máu do 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 mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

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

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

Chống chỉ định sử dụng đồng thời clarithromycin với lomitapide (xem mục TƯƠNG TÁC THUỐC).



#### 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC (1)

Nếu hỗn dịch clarithromycin cho trẻ em được dùng cho bệnh nhi sau tuổi dậy thì, thầy thuốc cần cân nhắc lợi hại khi đã nghi ngờ hoặc xác định trẻ có thai. Dùng clarithromycin lâu dài, như với các kháng sinh khác, có thể gây quá phát các vi khuẩn không nhạy cảm và nấm. Nếu xảy ra bội nhiễm, nên có biện pháp trị liệu thích hợp.

Clarithromycin chuyển hóa chủ yếu qua gan. Do đó, cần thận trọng khi dùng cho bệnh nhân bị tổn thương chức năng gan. Cũng phải thận trọng khi dùng clarithromycin cho bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến nặng.

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

VN-26-0316

## 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC (2)

Tài liệu thông tin thuốc



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.

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 gần như tất cả các thuốc kháng sinh, bao gồm các macrolide và có thể từ mức độ 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 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 (xem mục TƯƠNG TÁC THUỐC). Chống chỉ định sử dụng đồng thời colchicin và clarithromycin (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Cần trọng khi sử dụng clarithromycin cùng với các thuốc triazolobenzodiazepine, như triazolam, và midazolam đường tiêm bắp hoặc đường niêm mạc miệng (xem mục TƯƠNG TÁC THUỐC).

Các biến cố trên tim mạch

Hiện tượng kéo dài quá trình tái phân cực tim và khoảng QT, dẫn đến nguy cơ phát triển loạn nhịp tim và xoắn đỉnh, đã được ghi nhận khi điều trị bằng thuốc nhóm macrolid bao gồm clarithromycin (xem mục TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC). Do vậy, vì các tính huống sau đây có 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;
- Không được sử dụng clarithromycin cho bệnh nhân giảm kali máu hoặc giảm magesi máu (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH);
- Bệnh nhân đang sử dụng đồng thời các thuốc gây kéo dài khoảng QT khác (xem mục TƯƠNG TÁC THUỐC);
- Chống chỉ định sử dụng đồng thời clarithromycin với astemizole, cisapride, pimozone và terfenadine (xem mục 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 mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Cần nhắc kỹ về lợi ích và nguy cơ trước khi chỉ định clarithromycin cho bệnh nhân đang sử dụng hydroxychloroquine hoặc chloroquine, do khả năng tăng nguy cơ biến cố tim mạch và tử vong do tim mạch (xem mục TƯƠNG TÁC THUỐC).

Hướng dẫn sử dụng thuốc

VN-26-0316

7

## 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC (3)

Tài liệu thông tin thuốc



Các nghiên cứu dịch tễ học điều tra nguy cơ kết quả tim mạch bất lợi với macrolides đã cho thấy kết quả khác nhau. Một số nghiên cứu quan sát đã xác định một nguy cơ ngắn hạn hiếm gặp của rối loạn nhịp tim, nhồi máu cơ tim và tử vong do tim mạch có liên quan tới macrolides bao gồm clarithromycin. Cần xem xét những biểu hiện này để cân nhắc với lợi ích điều trị khi kê đơn clarithromycin.

Các nghiên cứu dịch tễ học điều tra nguy cơ kết quả tim mạch bất lợi với macrolides đã cho thấy kết quả khác nhau. Một số nghiên cứu quan sát đã xác định một nguy cơ ngắn hạn hiếm gặp của rối loạn nhịp tim, nhồi máu cơ tim và tử vong do tim mạch có liên quan tới macrolides bao gồm clarithromycin. Cần xem xét những biểu hiện này để cân nhắc với lợi ích điều trị khi kê đơn clarithromycin.

Viêm phổi

Do tình trạng kháng các thuốc macrolid của Streptococcus pneumoniae đang gia tăng, việc thực hiện kháng sinh đồ là quan trọng khi kê toa clarithromycin cho bệnh nhân viêm phổi mắc phải cộng đồng. Clarithromycin nên được sử dụng kết hợp với các thuốc kháng sinh thích hợp khác trong điều trị viêm phổi mắc phải bệnh viện.

Nhiễm trùng da và mô mềm mức độ từ nhẹ đến trung bình

Phần lớn các /nhiễm trùng da thường do Staphylococcus aureus và Streptococcus pyogenes, cả hai vi khuẩn này đều có thể kháng các thuốc macrolide. Do vậy, việc làm kháng sinh đồ rất quan trọng. Trong trường hợp không sử dụng được các kháng sinh nhóm beta-lactam (ví dụ do dị ứng), các kháng sinh khác, như clindamycin, có thể là lựa chọn đầu tiên. Hiện nay, các thuốc macrolide chỉ được cân nhắc chỉ định điều trị các nhiễm khuẩn da và mô mềm, như nhiễm khuẩn gây ra bởi nấm Corynebacterium minutissimum, trứng cá, nhiễm trùng da gây sốt cao cấp tính và các trường hợp không thể dùng được penicillin.

Trong trường hợp xuất hiện các phản ứng quá mẫn cấp tính, nặng, chẳng hạn như sốc phản vệ, phản ứng có hại nghiêm trọng trên da (SCAR) (v.d: 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 enzyme CYP3A4 (xem mục TƯƠNG TÁC THUỐC).

Phải lưu ý khả năng kháng chéo giữa clarithromycin và các 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 mục 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).

Hướng dẫn sử dụng thuốc

VN-26-0316

8

**6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC (4)**

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.

Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời clarithromycin với thuốc chống đông máu tác dụng trực tiếp như dabigatran, rivaroxaban và apixaban, đặc biệt đối với những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao (Xem mục TƯƠNG TÁC THUỐC).

Tả dược

Clarithromycin có 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.

**7. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC (1)**

Việc sử dụng những thuốc sau bị chống chỉ định 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 (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Đã có báo cáo các macrolide 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 mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH). Trong một nghiên cứu trên 14 người tình nguyện khỏe mạnh, dùng clarithromycin cùng lúc với terfenadine làm tăng nồng độ huyết thanh chất chuyển hóa dạng acid của terfenadine lên 2-3 lần và kéo dài khoảng QT nhưng không dẫn đến các ảnh hưởng nào có thể phát hiện được trên lâm sàng. Những ảnh hưởng tương tự khác cũng được quan sát thấy khi dùng kết hợp astemizol và các macrolide khác.

Alkaloid nấm cựa gà

Những báo cáo hậu thị trường cho thấy rằng 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 kết hợp clarithromycin với các alkaloid nấm cựa gà (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Hướng dẫn sử dụng thuốc

VN-26-0316

9

**7. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC (2)**

Midazolam dạng uống

Khi sử dụng đồng thời midazolam với viên nén clarithromycin (500 mg hai lần một ngày), AUC của midazolam tăng lên 7 lần sau khi dùng midazolam dạng uống. Chống chỉ định sử dụng đồng thời midazolam dạng uống với clarithromycin (xem mục 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.

Lomitapide

Chống chỉ định sử dụng đồng thời clarithromycin với lomitapide do khả năng làm tăng rõ rệt transaminase (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Những tác động của các thuốc khác lên clarithromycin

Các thuốc gây kích ứng hệ thống enzym CYP3A4 (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 CYP3A4, nồng độ này có thể bị tăng do clarithromycin ức chế hệ CYP3A4 (xem thông tin sản phẩm liên quan khi dùng các thuốc gây kích ứng 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.

Những thuốc sau 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.



Hướng dẫn sử dụng thuốc

VN-26-0316

10

**7. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC (3)****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<sub>min</sub>) 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 200 mg mỗi 8 giờ và clarithromycin 500 mg mỗi 12 giờ, chuyển hóa của clarithromycin giảm một cách rõ rệt. Khi dùng clarithromycin chung với ritonavir, C<sub>max</sub> tăng 31%, C<sub>min</sub> tăng 182% và AUC tăng 77%. Úc 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 1000 mg 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 mục 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 sử dụng đồng thời clarithromycin với quinidine hoặc disopyramide. Nên kiểm tra điện tim đồ khoảng QT 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.

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.



VN-26-0316

**7. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC (4)****Tương tác qua CYP3A4**

Sử dụng đồng thời clarithromycin, được biết là chất ức chế CYP3A4, và một thuốc chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ do vậy có thể làm tăng hoặc kéo dài các tác dụng điều trị lần tác dụng bất lợi của thuốc dùng cùng. Nên lưu ý khi sử dụng clarithromycin trên những bệnh nhân đang điều trị bằng những thuốc khác được biết là chất nền của enzym CYP3A4, đặc biệt nếu chất nền CYP3A4 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 CYP3A4 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 CYP3A4: 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, rivaroxaban, apixaban), các thuốc điều trị thần kinh không điển hình (ví dụ quetiapine), pimozone, quinidine, rifabutin, sildenafil, simvastatin, tacrolimus, terfenadine, triazolam và vinblastine, tuy nhiên danh sách này không hoàn chỉnh. 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.

Thuốc chống đông đường uống tác dụng trực tiếp (DOACs)

Chất chống đông đường uống tác dụng trực tiếp dabigatran là chất nền cho protein vận chuyển P-gp. Rivaroxaban và apixaban được chuyển hóa bởi CYP3A4 và cũng là chất nền cho P-gp. Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời clarithromycin với những tác nhân này, đặc biệt là đối với những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao (Xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

**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<sub>max</sub> tăng 30%, AUC<sub>0-24</sub> 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 khiếm tốn nhưng có ý nghĩa thống kê (p<0.05) khi dùng cùng lúc với clarithromycin.



VN-26-0316

**7. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC (5)**

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 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.

Triazolobenzodiazepin (ví dụ: alprazolam, midazolam, triazolam)

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

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

Những tương tác thuốc khác

Colchicine

Colchicine là chất nền cho cả CYP3A4 và protein vận chuyển P-glycoprotein (Pgp). Clarithromycin và các macrolid khác ức chế CYP3A4 và Pgp. Khi dùng clarithromycin cùng lúc với colchicine, sự ức chế CYP3A4 và/hay Pgp do clarithromycin có thể dẫn đến tăng phơi nhiễm với colchicine. Chống chỉ định sử dụng đồng thời clarithromycin và colchicine (xem mục 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 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.



VN-26-0316

**7. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC (6)**

Phenytoin và Valproate

Đã có 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 CYP3A4 (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 kết hợp clarithromycin liều 1000 mg/ngày với những thuốc ức chế protease.

Các thuốc chẹn dòng Calcium

Thận trọng khi sử dụng đồng thời clarithromycin với các thuốc chẹn dòng Calcium chuyển hóa qua CYP3A4 (như verapamil, amlodipine, diltiazem) do nguy cơ hạ huyết áp. Nồng độ trong huyết tương của clarithromycin và các thuốc chẹn 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 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 điều chỉnh liều khi dùng đồng thời 2 thuốc này trong một thời gian nhất định ở liều/dạng thuốc nghiên cứu. Những quan sát từ những nghiên cứu về tương tác thuốc sử dụng dạng viên nang gelatin mềm có thể không giống như khi dùng viên nang gelatin cứng của saquinavir. Những quan sát từ những nghiên cứu tương tác thuốc được thực hiện chỉ với saquinavir có thể không giống những tác dụng thấy được khi điều trị với saquinavir/ritonavir. Khi dùng chung saquinavir và ritonavir, nên lưu ý tác dụng tiềm ẩn của ritonavir lên clarithromycin (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, TƯƠNG TÁC THUỐC).

Tương kỵ: Không có

Hỗn dịch đã pha có thể dùng cùng hoặc không cùng với bữa ăn, và có thể uống cùng với sữa.



VN-26-0316



## 8. KHẢ NĂNG SINH SẢN, SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

### Phụ nữ có thai

Tính an toàn của clarithromycin sử dụng trong thời kỳ mang thai chưa được thiết lập. Dựa trên các kết quả khác nhau thu được từ các nghiên cứu trên động vật và kinh nghiệm ở người, không thể loại trừ khả năng ảnh hưởng xấu đến sự phát triển của phôi thai. Một số nghiên cứu quan sát đánh giá việc tiếp xúc với clarithromycin trong tam cá nguyệt thứ nhất và thứ hai đã báo cáo nguy cơ sẩy thai tăng lên so với không sử dụng kháng sinh hoặc sử dụng kháng sinh khác trong cùng thời kỳ. Các nghiên cứu dịch tễ học hiện có về nguy cơ mắc các dị tật bẩm sinh nặng khi sử dụng macrolid bao gồm cả clarithromycin trong thời kỳ mang thai cho kết quả trái ngược nhau. 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

Một lượng nhỏ clarithromycin được bài tiết vào sữa mẹ. Người ta ước tính rằng một trẻ sơ sinh bú sữa mẹ hoàn toàn sẽ nhận được khoảng 1,7% liều lượng clarithromycin đã điều chỉnh theo cân nặng của người mẹ.

Tính an toàn của clarithromycin trong thời kỳ cho con bú chưa được thiết lập.

### Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu về khả năng sinh sản trên chuột không thể hiện bất kỳ một bằng chứng nào về các tác hại của việc sử dụng clarithromycin lên khả năng sinh sản.

## 9. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG 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, lảo lộn, mất phương hướng có thể xảy ra khi sử dụng thuốc

VN-26-0316



## 10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (1)

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 không mong muốn này thường nhẹ và đã được biết như là tác dụng không mong muốn của các thuốc macrolide. Trong các nghiên cứu lâm sàng, không có sự khác nhau đáng kể về tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa trên bệnh nhân có hoặc không nhiễm mycobacterial trước đó. Bảng dưới đây nêu ra những tác dụng không mong muốn 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 không mong muốn 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 không mong muốn được trình bày theo mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Tác dụng không mong muốn theo hệ thống cơ quan cơ thể	Rất thường gặp $\geq 1/10$	Thường gặp $\geq 1/100 - < 1/10$	Ít gặp $\geq 1/1000 - < 1/100$	Không rõ <sup>a</sup>
Nhiễm trùng và tình trạng nhiễm trùng			Viêm mô tế bào <sup>1</sup> , bội nhiễm nấm candida, viêm da đáy ruột <sup>2</sup> , nhiễm trùng <sup>3</sup> , nhiễm trùng âm đạo.	Viêm đại tràng giả mạc, nhiễm trùng da gây sốt cao cấp tính.
Hệ tiêu và bạch huyết			Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu đa nhân trung tính <sup>4</sup> , tăng tiểu cầu <sup>5</sup> , tăng bạch cầu ái toan <sup>6</sup> .	Chứng mất bạch cầu hạt, giảm lượng tiểu cầu.
Rối loạn hệ miễn dịch			Phản ứng phản vệ <sup>7</sup> , phản ứng quá mẫn.	Sốc mẫn cảm, phù bạch huyết.
Rối loạn về chuyển hóa và dinh dưỡng			Chán ăn, giảm sự ngon miệng.	

VN-26-0316

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (2)

Tác dụng không mong muốn theo hệ thống cơ quan cơ thể	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Không rõ*
	≥1/10	≥1/100 - <1/10	≥1/1000 - <1/100	Không thể đánh giá từ dữ liệu sẵn có
Nhiễm trùng và tình trạng nhiễm trùng			Viêm mô tế bào <sup>1</sup> , bội nhiễm nấm candida, viêm da dị ứng ruột <sup>2</sup> , nhiễm trùng <sup>1</sup> , nhiễm trùng âm đạo	Viêm đại tràng giả mạc, nhiễm trùng da gây sốt cao cấp tính.
Hệ tiêu và bạch huyết			Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu đa nhân trung tính <sup>3</sup> , tăng tiểu cầu <sup>4</sup> , tăng bạch cầu ái toan <sup>4</sup>	Chứng mất bạch cầu cầu, giảm lượng tiểu cầu
Rối loạn hệ miễn dịch			Phản ứng phân tử <sup>5</sup> , phản ứng quá mẫn	Sốc phản vệ, phù bạch huyết
Rối loạn về chuyển hóa và dinh dưỡng			Chấn thương, giảm sự ngon miệng	
Rối loạn tâm thần		Mất ngủ	Lo âu, căng thẳng <sup>6</sup>	Loạn thần kinh, tình trạng lơ đãng, mất nhận thức, trầm cảm, mất phương hướng, ảo giác, ảo ảnh thính giác, hưng cảm
Rối loạn hệ thần kinh		Loạn vị giác, đau đầu	Chứng mất vị giác <sup>7</sup> , loạn vị giác, chóng mặt, ngủ lơ mơ, nôn	Chứng co giật, mất vị giác, loạn khứu giác, mất khản tiếng, đi rầm
Rối loạn tai và tai trong			Chóng mặt, nghe kém, ù tai	Điếc
Rối loạn tim mạch			Ngực tim <sup>8</sup> , rung nhĩ <sup>9</sup> , kéo dài khoảng QT, ngoại tâm thu <sup>10</sup> , nhịp không đều	Xoắn đỉnh, nhịp nhanh thất, rối loạn nhịp tim thất
Rối loạn mắt		Giảm mắt <sup>11</sup>	Hem phos qua <sup>12</sup> , chảy máu mắt <sup>13</sup> , ngứa mắt, ngứa mắt	Xuất huyết
Rối loạn hệ tiêu hóa		Tiểu chảy, nôn, loét tiêu, buồn nôn, đau bụng	Viêm thực quản <sup>14</sup> , trào ngược dạ dày thực quản <sup>15</sup> , viêm dạ dày, đau trực tràng cấp tính <sup>16</sup> , viêm miệng, viêm loét, sưng buong <sup>17</sup> , táo bón, khô miệng, ợ hơi, đặc biệt	Viêm tụy cấp, đổi màu lưỡi, đổi màu răng.

Tác dụng không mong muốn theo hệ thống cơ quan cơ thể	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Không rõ*
	≥1/10	≥1/100 - <1/10	≥1/1000 - <1/100	Không thể đánh giá từ dữ liệu sẵn có
Rối loạn hệ gan mật		Chức năng gan bất thường	Ứ mật <sup>18</sup> , viêm gan <sup>19</sup> , tăng men gan (SGOT, SGPT), tăng gamma-globulin <sup>20</sup>	Suy gan, vàng da
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban, tăng tiết mồ hôi	Viêm da bong nước <sup>21</sup> , ngứa, mề đay, bثور nhọt <sup>22</sup>	Phản ứng có hai nghiệm trọng trên da (SCAR) (v.d: ngoại ban mủ mủ toàn thân cấp tính (AGEP), Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, phát ban do phản ứng thuốc kèm chứng tăng bạch cầu ưa acid và triệu chứng toàn thân (DRESS), tăng ca
Rối loạn cơ xương và mô liên kết			Cơ thất cơ <sup>23</sup> , cứng cơ <sup>24</sup> , đau cơ <sup>25</sup>	Ly giải cơ vân <sup>26</sup> , bệnh lý cơ
Rối loạn thính và tiền niệu			Tăng creatinin máu <sup>27</sup> , tăng ure huyết <sup>28</sup>	Suy thận, viêm tuyến kế
Các rối loạn chung và tai vị trí dùng thuốc	Viêm tình mạch tại vị trí tiêm <sup>29</sup>	Đau tại vị trí tiêm <sup>30</sup> , viêm tại vị trí tiêm <sup>31</sup>	Khó chịu <sup>32</sup> , sốt <sup>33</sup> , sưng, đau ngực <sup>34</sup> , ớn lạnh <sup>35</sup> , mệt mỏi <sup>36</sup>	
Các xét nghiệm			Bất thường tỷ lệ albumin globulin <sup>37</sup> , tăng phosphatase kiềm máu <sup>38</sup> , tăng men lactate dehydrogenase máu <sup>39</sup>	Chỉ số INR tăng, thời gian prothrombin kéo dài, thay đổi mức nước tiểu

VN-26-0316

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (3)

Tác dụng không mong muốn theo hệ thống cơ quan cơ thể	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Không rõ*
	≥1/10	≥1/100 - <1/10	≥1/1000 - <1/100	Không thể đánh giá từ dữ liệu sẵn có

\* 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 lý giải cơ vân, clarithromycin đã được sử dụng đồng thời với các thuốc khác được biết có liên quan tới lý giải cơ vân như các thuốc statin, fibrat, colchicin hoặc allopurinol.

<sup>1</sup> Phản ứng không mong muốn được báo cáo chỉ với dạng bào chế bột pha dung dịch tiêm

<sup>2</sup> Phản ứng không mong muốn được báo cáo chỉ với dạng bào chế viên nén phóng thích chậm

<sup>3</sup> Phản ứng không mong muốn được báo cáo chỉ với dạng bào chế viên nén hòa tan

<sup>4</sup> Phản ứng không mong muốn được báo cáo chỉ với dạng bào chế viên nén

Tần suất, loại và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng bất lợi ở trẻ em được coi là giống như ở người lớn. Bệnh nhân nhi suy giảm miễn dịch ở bệnh nhân AIDS và những bệnh nhân suy giảm miễn dịch khác được điều trị nhiễm mycobacterium với liều cao clarithromycin trong thời gian dài, rất khó phân biệt đâu là tác dụng bất lợi gây ra do clarithromycin hay là triệu chứng của bệnh HIV hoặc bệnh hiện tại. Một số lượng có hạn bệnh nhân nhi AIDS đã được điều trị nhiễm mycobacterium bằng clarithromycin hỗn dịch dành cho trẻ. Những tác dụng không mong muốn thường gặp nhất, loại bỏ những biểu hiện do tình trạng bệnh lý hiện tại của bệnh nhân là: ù tai, điếc, nôn, buồn nôn, đau bụng, ban xuất huyết, viêm tụy và tăng amylase. Những xét nghiệm cận lâm sàng cho những bệnh nhân này được tiến hành bằng cách phân tích những thông số quá bất bình thường (có nghĩa là quá cao hay quá thấp) bằng xét nghiệm đặc hiệu. Dựa vào những tiêu chuẩn này, một bệnh nhân nhi nhiễm AIDS dùng clarithromycin ít hơn 15 mg/kg/ngày có bilirubin toàn phần tăng bất thường; trong số những bệnh nhân dùng clarithromycin từ 15 đến <25 mg/kg/ngày, có một báo cáo là SGPT, BUN tăng bất thường và giảm đáng kể số lượng tiểu cầu. Không có giá trị bất thường nghiêm trọng nào của những thông số này được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng liều cao nhất clarithromycin (≤25 mg/kg/ngày).

VN-26-0316



**11. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ (1)****DƯỢC LỰC HỌC**

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

Mã ATC: J01FA09.

Vi sinh học

Clarithromycin có tác dụng kháng khuẩn do gắn vào tiểu đơn vị ribosom 50S ở các vi khuẩn nhạy cảm và ức chế quá trình sinh tổng hợp protein ở các vi khuẩn đó.

Clarithromycin đã được chứng minh là có hoạt tính in vitro rất mạnh với các chủng vi khuẩn chuẩn trong phòng thí nghiệm và các chủng phân lập được trên lâm sàng. Thuốc có tác dụng mạnh với nhiều vi khuẩn Gram (-) và Gram (+) hiếu khí và kỵ khí. Các nồng độ ức chế tối thiểu (MICs) của clarithromycin thường mạnh hơn một độ pha loãng log<sub>2</sub> so với MICs của erythromycin.

Các dữ kiện in vitro cũng cho thấy clarithromycin có hoạt tính rất mạnh với *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* và *Helicobacter (Campylobacter) pylori*. Các dữ kiện in vitro và in vivo cho thấy kháng sinh này có hoạt tính với các loài Mycobacterium có ý nghĩa lâm sàng. Các dữ kiện in vitro cho thấy Enterobacteriaceae, pseudomonas species và các trực khuẩn Gram (-) không lên men lactose không nhạy với clarithromycin. Clarithromycin có hoạt tính chống lại hầu hết các chủng vi sinh vật sau đây cả in vitro và trong lâm sàng như nêu ở trong phần CHỈ ĐỊNH.

**Vi khuẩn Gram (+) hiếu khí:**

*Staphylococcus aureus*

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes*

*Listeria monocytogenes*

**Vi khuẩn Gram (-) hiếu khí:**

*Haemophilus influenzae*

*Haemophilus parainfluenzae*

*Moraxella catarrhalis*

*Neisseria gonorrhoeae*

*Legionella pneumophila*



VN-26-0316

**11. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ (2)****Các vi khuẩn khác**

*Mycoplasma pneumoniae*

*Chlamydia pneumoniae (TWAR)*

**Mycobacteria**

*Mycobacterium leprae*

*Mycobacterium kansasii*

*Mycobacterium chelonae*

*Mycobacterium fortuitum*

*Mycobacterium avium complex (MAC)* bao gồm: *Mycobacterium avium* và *Mycobacterium intracellulare*

Sự sản sinh Beta-lactamase không có ảnh hưởng đối với hoạt tính của clarithromycin.

**Ghi chú:** Hầu hết các chủng tụ cầu kháng methicillin và oxacillin đều kháng với clarithromycin.

*Helicobacter*

*Helicobacter pylori*

Trong các nuôi cấy thực hiện trước khi điều trị, đã phân lập được *H. pylori* và xác định MIC của clarithromycin ở 104 bệnh nhân. Trong đó, 4 bệnh nhân có chủng vi khuẩn kháng thuốc, 2 bệnh nhân có chủng vi khuẩn nhạy cảm trung bình và 98 bệnh nhân có chủng vi khuẩn nhạy cảm với clarithromycin.

Đã có những số liệu in vitro sau đây nhưng ý nghĩa lâm sàng chưa rõ. Clarithromycin có hoạt tính in vitro chống lại hầu hết các chủng vi sinh vật sau; tuy nhiên, độ an toàn và hiệu quả của clarithromycin trong điều trị các nhiễm khuẩn lâm sàng do các vi khuẩn này chưa được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng thích hợp và có kiểm chứng.

**Vi khuẩn Gram (+) hiếu khí:**

*Streptococcus agalactiae*

Liên cầu khuẩn (nhóm C, F, G)

Liên cầu khuẩn nhóm viridans

**Vi khuẩn Gram (-) hiếu khí:**

*Bordetella pertussis*

*Pasteurella multocida*

**Vi khuẩn Gram (+) kỵ khí:**

*Clostridium perfringens*

*Peptococcus niger*

*Propionibacterium acnes*

**Vi khuẩn Gram (-) kỵ khí:**

*Bacteroides melaninogenicus*

**Xoắn khuẩn**

*Borrelia burgdorferi*

*Treponema pallidum*

**Campylobacter**

*Campylobacter jejuni*

Chất chuyển hoá chính của clarithromycin ở người và các động vật linh trưởng là một chất có hoạt tính về mặt vi khuẩn học, 14-OH clarithromycin. Chất chuyển hoá này cũng có hoạt tính bằng hoặc kém từ 1 đến 2 lần so với dẫn chất sinh ra nó đối với phần lớn vi khuẩn, ngoại trừ với *H. influenzae* hoạt tính của nó mạnh gấp đôi. Chất chuyển hoá 14-OH và dẫn chất sinh ra nó có tác dụng hiệp đồng hoặc bổ trợ trên *H. influenzae* in vitro và in vivo, tùy thuộc vào từng chủng vi khuẩn.



VN-26-0316

**11. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ (3)**

Người ta nhận thấy là clarithromycin có hoạt tính mạnh gấp 2 đến 10 lần so với erythromycin trong nhiều mô hình nhiễm khuẩn ở động vật thực nghiệm. Chẳng hạn như clarithromycin có tác dụng hơn erythromycin ở chuột nhắt bị nhiễm khuẩn toàn thân, apex dưới da, và nhiễm khuẩn đường hô hấp do *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, và *H. influenzae*. Ở chuột lang bị nhiễm Legionella, tác dụng này càng rõ rệt hơn nhiều; với liều clarithromycin 1,6 mg/kg/ngày tiêm trong màng bụng hiệu quả hơn erythromycin 50 mg/kg/ngày.

Các thử nghiệm về tính nhạy cảm

Các phương pháp định lượng yêu cầu đo đường kính của vòng vô khuẩn cho ta dự đoán chính xác nhất về tính nhạy cảm của kháng sinh. Người ta khuyến cáo quy trình dùng những đĩa có tẩm 15mcg clarithromycin để thử nghiệm tính nhạy cảm; phân tích xem mối tương quan giữa đường kính vòng vô khuẩn trên các đĩa thử nghiệm này với các giá trị MIC của clarithromycin. Giá trị MICs được xác định bằng phương pháp pha loãng thạch hoặc nước canh thịt. Môi trường thử nghiệm được khuyến cáo dùng để đánh giá tính nhạy cảm của *Haemophilus influenzae* là Môi trường thử nghiệm *Haemophilus* (*Haemophilus* Test Medium: HTM) của Ủy ban Quốc gia về Các tiêu chuẩn Xét nghiệm Lâm sàng (NCCLS).

Sự tương quan về đường kính các vòng bị ức chế trên đĩa với các MIC được cho biết ở bảng sau đây:

Các tiêu chuẩn phân tích đánh giá clarithromycin	Đường kính vùng vô khuẩn (mm)			MIC (mcg/ml)		
	S	I	R	S	I	R
Ví khuẩn						
Tất cả các vi khuẩn (Trừ <i>Haemophilus</i> và <i>Ty cầu khuẩn</i> )	≥18	14-17	≤13	≤1	2-4	≥8
<i>Ty cầu khuẩn</i>	≥20	-	≤19	≤0,5	-	≥1
<i>Haemophilus influenzae</i> thử nghiệm với HTM*	≥13	11-12	≤10	≤8	16	≥32

\* HTM: Môi trường thử nghiệm *Haemophilus*  
S = Nhạy cảm I = Trung bình R = Kháng thuốc

Với kỹ thuật trên, một ghi nhận về xét nghiệm "nhạy cảm" chỉ rõ rằng vi khuẩn đang gây nhiễm sẽ đáp ứng tốt khi điều trị. Ghi nhận "kháng thuốc" sẽ chỉ ra rằng vi khuẩn gây nhiễm sẽ không đáp ứng với điều trị. Ghi nhận là "nhạy trung bình" gợi ý rằng tác dụng điều trị của thuốc có thể còn chưa rõ hoặc là vi khuẩn có thể nhạy cảm khi tăng liều cao hơn (Điều này cũng được gọi là nhạy cảm ở mức vừa).

**11. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ (4)****DƯỢC ĐỘNG HỌC****Hấp thu**

Các dữ kiện dược động học khởi đầu thu được với các dạng viên clarithromycin. Các dữ kiện đó cho thấy thuốc được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và sinh khả dụng tuyệt đối của clarithromycin viên nén 250 mg vào khoảng 50%.

Cả hai quá trình hấp thu nhưng không ảnh hưởng đến sinh khả dụng chung của clarithromycin. So sánh nồng độ tối đa, AUC và thời gian bán hủy của clarithromycin dạng thuốc nhai (dùng lúc không đói) là 0,95 mcg/ml, 6,5 mcg giờ/ml, và 3,7 giờ, tương tự với dạng viên nén 250 mg (dùng lúc đói) là 1,1 mcg/ml, 6,3 mcg giờ/ml và 3,3 giờ.

Phân bố, biến đổi sinh học và thải trừ

In vitro: Các nghiên cứu in vitro chỉ ra rằng mức gắn kết của clarithromycin với protein huyết tương người trung bình khoảng 70% ở những nồng độ thấy trên lâm sàng từ 0,45 đến 4,5 mcg/ml.

Ở người bình thường: sinh khả dụng và dược động học của dạng hỗn dịch clarithromycin cho trẻ em đã được nghiên cứu ở người lớn và bệnh nhân trẻ em. Một nghiên cứu với liều duy nhất ở người lớn cho thấy tính sinh khả dụng chung của dạng thuốc cho trẻ em tương đương hoặc lớn hơn một ít so với dạng viên nén (hàm lượng mỗi viên là 250 mg). Cũng như dạng viên nén, sử dụng dạng thuốc cho trẻ em cùng với thức ăn làm chậm một chút sự khởi phát quá trình hấp thu nhưng không ảnh hưởng đến sinh khả dụng chung của clarithromycin. So sánh nồng độ tối đa, AUC và thời gian bán hủy của clarithromycin dạng thuốc nhai (dùng lúc không đói) là 0,95 mcg/ml, 6,5 mcg giờ/ml, và 3,7 giờ, tương tự với dạng viên nén 250 mg (dùng lúc đói) là 1,1 mcg/ml, 6,3 mcg giờ/ml và 3,3 giờ.

Trong một nghiên cứu đa liều với người lớn dùng liều 250 mg mỗi 12 giờ hỗn dịch clarithromycin cho trẻ em nồng độ ổn định trong máu đạt được vào khoảng thời gian của liều dùng thứ 5. Các thông số dược động học sau liều thứ 5 của dạng hỗn dịch clarithromycin cho trẻ em là: C<sub>max</sub> 1,98 mcg/ml, AUC 11,5 mcg giờ/ml, T<sub>max</sub> 2,8 giờ, T<sub>1/2</sub> 3,2 giờ cho clarithromycin và tương ứng là 0,67; 5,33; 2,9 và 4,9 cho 14-OH-clarithromycin.

Ở người khỏe mạnh lúc đói, nồng độ đỉnh ở huyết thanh đạt được trong vòng 2 giờ sau khi uống. Với liều ngày 2 lần, cứ 12 giờ dùng một viên 250 mg, nồng độ đỉnh ở trạng thái ổn định trong huyết thanh của clarithromycin đạt được sau 2-3 ngày và khoảng 1 mcg / 1 ml. Các nồng độ đỉnh ở huyết thanh từ 2-3 mcg/ml với liều 500 mg mỗi 12 giờ/1 lần.

Thời gian bán hủy của clarithromycin vào khoảng 3-4 giờ với liều 1 viên 250 mg dùng 12 giờ/1 lần, nhưng tăng lên đến 5-7 giờ với liều 500 mg/12 giờ. Chất chuyển hóa chính, 14-OH-clarithromycin, đạt nồng độ đỉnh ổn định khoảng 0,6 mcg/ml và có thời gian bán hủy là 5-6 giờ sau liều 250 mg/12 giờ. Với liều 500 mg/12 giờ, nồng độ đỉnh ở trạng thái ổn định của 14-OH-clarithromycin hơi cao hơn (đến 1mcg/ml) và thời gian bán hủy của nó khoảng 7 giờ. Với mỗi liều dùng, nồng độ ở trạng thái ổn định của chất chuyển hóa này thường đạt được trong vòng 2-3 ngày.

Khoảng 20% liều uống 250 mg/mỗi 12 giờ được đào thải qua nước tiểu ở dạng clarithromycin không biến đổi. Sau liều 500 mg/mỗi 12 giờ, sự thải qua nước tiểu ở dạng không biến đổi là khoảng 30%. Tuy nhiên, độ thanh thải ở thận của clarithromycin lại tương đối không phụ thuộc vào liều dùng và xấp xỉ bằng mức độ lọc cầu thận bình thường. Ngoài ra, chất chuyển hóa chính thấy có ở nước tiểu là 14-OH- clarithromycin chiếm khoảng 10% - 15% cho với liều dùng 250 mg hoặc 500 mg mỗi 12 giờ.

**11. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ (5)**

Bệnh nhân: Clarithromycin và chất chuyển hóa 14-OH được phân bố ngay vào các mô và dịch cơ thể. Nồng độ ở các mô thường cao hơn vài lần so với nồng độ ở huyết thanh. Các thí dụ về nồng độ ở mô và huyết thanh được trình bày dưới đây:

Nồng độ (Sau liều 250 mg mỗi 12 giờ)		
Loại mô	Mô ( mcg/g )	Huyết thanh ( mcg/mL )
Amidan	1,6	0,8
Phổi	8,8	1,7



Ở các bệnh nhi cần điều trị kháng sinh uống, clarithromycin đã được chứng minh có sinh khả dụng tốt với các đặc điểm dược động học phù hợp với các kết quả trước đây ở người lớn cũng dùng loại hỗn dịch đó. Các kết quả cho thấy thuốc hấp thu nhanh và mạnh ở trẻ em, ngoại trừ khởi phát quá trình hấp thu hơi chậm, thức ăn hình như không ảnh hưởng rõ rệt đến sinh khả dụng và các đặc điểm dược động học của thuốc. Các thông số dược động học ở trạng thái ổn định của clarithromycin đạt được sau liều thứ 9 ở ngày điều trị thứ 5 như sau: Cmax 4,60 mcg/ml; AUC 15,7 mcg giờ/ml và Tmax 2,8 giờ. Các trị số tương ứng của chất chuyển hóa 14-OH là: 1,64 mcg/ml; 6,69 mcg giờ/ml và 2,7 giờ. Thời gian bán hủy được xác định là khoảng 2,2 giờ với phức hợp mẹ và 4,3 với chất chuyển hóa.

Ở một nghiên cứu khác, thu thập được các thông tin về tính thấm của clarithromycin vào dịch ở tai giữa của bệnh nhân bị viêm tai giữa. Khoảng 2,5 giờ sau khi dùng liều thứ 5 (với liều 7,5 mg/kg, ngày 2 lần) nồng độ trung bình của clarithromycin là 2,53 mcg/g và chất chuyển hóa 14-OH là 1,27 mcg/g ở dịch tai giữa. Nồng độ của chất chuyển hóa 14-OH của thuốc mẹ thường cao gấp 2 lần so với nồng độ tương ứng ở huyết thanh.

Suy gan: Nồng độ ở trạng thái ổn định của clarithromycin ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan không khác so với người bình thường, tuy nhiên nồng độ của 14-OH-clarithromycin lại thấp hơn ở những người bị tổn thương gan. Sự giảm hình thành 14-OH-clarithromycin một phần là do tăng độ thanh thải ở thận của clarithromycin ở những bệnh nhân rối loạn chức năng gan khi so với những người khỏe mạnh.

Suy thận: Dược động học của clarithromycin cũng bị biến đổi ở bệnh nhân bị tổn thương chức năng thận đã uống nhiều liều 500 mg. Các nồng độ huyết tương, thời gian bán hủy, Cmax và Cmin của cả clarithromycin lẫn chất chuyển hóa 14-OH đều cao hơn và AUC lớn hơn ở bệnh nhân bị tổn thương thận so với người khỏe mạnh. Mức độ khác biệt của những thông số này có liên quan đến mức độ tổn thương thận, tổn thương thận càng nặng thì sự khác biệt càng rõ rệt (xem LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG).

Người cao tuổi: Một nghiên cứu so sánh ở người trẻ tuổi, khỏe mạnh và ở người cao tuổi, khỏe mạnh uống nhiều liều 500 mg clarithromycin cho thấy nồng độ huyết tương cao hơn và sự thải trừ chậm hơn ở nhóm người cao tuổi so với nhóm người trẻ tuổi. Tuy nhiên, không có sự khác biệt giữa hai nhóm khi độ thanh thải clarithromycin ở thận có liên quan đến độ thanh thải creatinin. Từ đó rút ra kết luận là bất cứ tác dụng gì do dùng clarithromycin đều liên quan tới chức năng thận chứ không liên quan đến tuổi bệnh nhân.

Bệnh nhân nhiễm Mycobacterium: nồng độ ở trạng thái ổn định của clarithromycin và 14-OH- clarithromycin ghi nhận được sau khi dùng những liều thông thường ở bệnh nhân nhiễm HIV (viên nén cho người lớn, hỗn dịch cho trẻ em) đều tương tự như ở người bình thường. Tuy nhiên, ở liều cao hơn cần để điều trị các nhiễm Mycobacterium, nồng độ clarithromycin có thể cao hơn so với khi dùng liều thông thường.

**11. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ (6)**

Ở trẻ em bị nhiễm HIV dùng liều 15-30 mg/kg/ngày clarithromycin chia làm 2 liều, các trị số về Cmax thường từ 8-20 mcg/ml. Tuy nhiên, các trị số Cmax cao tới 23mcg/ml đã được ghi nhận ở bệnh nhi nhiễm HIV dùng liều 30 mg/kg/ngày chia 2 lần ở dạng hỗn dịch cho trẻ em. Thời gian bán hủy ở các liều cao kéo dài hơn so với kết quả dùng liều bình thường ở người khỏe mạnh. Các nồng độ huyết tương cao hơn và thời gian bán thải dài hơn ở các liều đó đều phù hợp với tính không tuyến tính đã biết trong dược động học của clarithromycin.

**12. CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG (1)**

Các nghiên cứu về độc tính cấp và bán cấp do dùng đường uống

Các trị số về LD50 (liều gây chết 50%) cấp tính của clarithromycin dạng hỗn dịch uống ở chuột nhắt 3 ngày tuổi là 1290 mg/kg (chuột đực) và 1230 mg/kg (chuột cái). Các trị số LD50 ở chuột cống 3 ngày tuổi là 1330 mg/kg (chuột đực) và 1270 mg/kg (chuột cái). Để so sánh, liều LD50 clarithromycin uống là vào khoảng 2700 mg/kg cho chuột nhắt trưởng thành và khoảng 3000 mg/kg cho chuột cống trưởng thành. Các kết quả này đều phù hợp với các kháng sinh khác ở nhóm penicilin, nhóm cephalosporin và nhóm macrolid, trong đó LD50 thường thấp hơn ở súc vật trẻ so với các con có tuổi lớn hơn.

Ở cả loài chuột cống và chuột nhắt, trọng lượng có thể bị giảm hoặc sự tăng cân có thể bị kim hãm, các phân xạ bú và cử động tự nhiên đều bị giảm đi trong vài ngày đầu sau khi dùng thuốc. Mổ tử thi các chuột chết cho thấy phổi có màu đỏ sẫm ở chuột nhắt và ở khoảng 25% chuột cống; các chuột cống đã dùng liều 2197 mg/kg hoặc hơn bằng hỗn dịch clarithromycin cũng nhận thấy có chất màu đỏ sẫm ở ruột, có thể do bị xuất huyết. Các chuột chết được xem là do suy yếu vì không bú mẹ được hoặc xuất huyết ruột.

Chuột cống trước cai sữa (5 ngày tuổi) cho dùng hỗn dịch clarithromycin trong hai tuần với liều 0, 15, 55 và 200 mg/kg/ngày. Các chuột ở nhóm 200 mg/kg/ngày có trọng lượng cơ thể giảm, trị số hematocrit và hemoglobin trung bình giảm và trọng lượng thận trung bình tương đối tăng lên so với các con chuột ở nhóm chứng. Sự thoái hoá không bào đa ổ tử nhẹ đến trung bình do dùng thuốc ở biểu mô đường mật trong gan và tăng tần suất các tổn thương thận cũng nhận thấy ở các con chuột nhóm dùng thuốc. Liều không gây độc tính ở thí nghiệm này là 55 mg/kg/ ngày.

**12. CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG (2)**

Một nghiên cứu về độc tính dùng đường uống được tiến hành ở các chuột cống chưa trưởng thành cho dạng hỗn dịch clarithromycin trong 6 tuần với liều hằng ngày 0, 15, 50 và 150 mg/kg/ngày. Không con chuột nào bị chết và dấu hiệu lâm sàng duy nhất ghi nhận được là sự tiết nước bọt quá mức ở một số con ở liều cao nhất sau 1-2 giờ dùng trong đợt điều trị dài 3 tuần. Các chuột cống ở nhóm dùng liều 150mg/kg có trọng lượng cơ thể trung bình thấp hơn trong 3 tuần đầu và có trị số albumin huyết thanh trung bình giảm đi và trọng lượng gan tương ứng trung bình tăng lên so với nhóm chứng.



Không nhận thấy có các biến đổi về mô học bệnh lý vi thể và đại thể có liên quan đến dùng thuốc. Liều 150 mg/kg/ngày gây độc tính nhẹ ở các chuột cống dùng thuốc và liều "không có hiệu lực" được coi là bằng 50 mg/kg/ngày.

Dùng clarithromycin ở loài chó săn thỏ nhỏ, 3 tuần tuổi, với liều uống hằng ngày trong 4 tuần là 0, 30, 100 hoặc 300 mg/kg, tiếp đến 4 tuần ở giai đoạn phục hồi. Không con vật nào chết và không có biến đổi về trạng thái chung của các con vật. Khi mổ không phát hiện một bất thường nào. Qua xét nghiệm mô học, ở kính hiển vi quang học, thấy có đọng mỡ ở các tế bào gan trung tâm tiểu thùy và thâm nhiễm tế bào khoáng của, tăng các hạt mỡ trong tế bào gan ghi nhận được bằng kính hiển vi điện tử ở nhóm dùng liều 300 mg/kg. Liều gây độc ở loài chó săn thỏ nhỏ tuổi là trên 300 mg/kg và liều "không hiệu lực" là 100 mg/kg. Khả năng sinh sản, sức sinh sản và tính gây quái thai

Nghiên cứu về khả năng và sức sinh sản trên chuột cái cho thấy liều hằng ngày 150mg/kg/ngày (liều nghiên cứu cao nhất) đã không gây ra tác dụng bất lợi đối với vòng kinh, khả năng sinh sản, sự trở dạ đẻ, số lượng và khả năng sống sót của chuột con. Trên chuột cái, không có bằng chứng về độc tính bất lợi lên khả năng sinh sản tới liều 250mg/kg.

Hai nghiên cứu tính gây quái thai ở cả hai loài chuột cống Wistar (đường uống) và Sprague - Dawley (đường uống và tiêm tĩnh mạch), một nghiên cứu ở New Zealand với thỏ trắng và một nghiên cứu ở loài khỉ Cynomolgus đã không nhận thấy bất cứ tính gây quái thai nào của clarithromycin. Chỉ trong một nghiên cứu bổ sung trên chuột cống Sprague - Dawley với liều tương tự và các điều kiện tương tự, nhận thấy tần suất rất thấp không có ý nghĩa về mặt thống kê (khoảng 6%) có các dị dạng về tim mạch. Các dị dạng này xuất hiện do biểu hiện tự nhiên về các biến đổi gen ở trong nội bộ quần thể. Hai nghiên cứu ở chuột nhất cũng nhận thấy một tần suất thay đổi về dị tật khe hở vòm miệng (3-30%) sau khi dùng những liều cao gấp 70 lần liều thường dùng hằng ngày trên lâm sàng ở người (500 mg, ngày 2 lần), nhưng mà ở liều cao gấp 35 lần liều tối đa hằng ngày trên lâm sàng ở người, gợi ý độc tính cho mẹ và bào thai, nhưng không gây quái thai.

Clarithromycin cho thấy gây thay thai ở loài khỉ dùng liều gấp khoảng 10 lần liều thường dùng ngày cho người (500 mg, ngày 2 lần), bắt đầu từ ngày thứ 20 khi có thai. Ảnh hưởng này là do độc tính của thuốc cho mẹ ở liều rất cao. Một nghiên cứu bổ sung ở khỉ mang thai với liều cao gấp khoảng 2,5-5 lần liều tối đa hằng ngày 500 mg, ngày 2 lần không gây ra một tác hại nào đến quá trình thai nghén.

Một thử nghiệm gây tử vong ở chuột nhất dùng liều 1000 mg/kg/ngày (cao gấp khoảng 70 lần liều lâm sàng tối đa hằng ngày ở người: 500 mg, ngày 2 lần) rõ ràng có kết quả âm tính đối với bất cứ hoạt tính gây đột biến gen nào, và trong nghiên cứu Segment I ở chuột cống dùng liều 500 mg/kg/ngày (khoảng 35 lần liều lâm sàng tối đa cho người 500 mg, ngày 2 lần) trong 80 ngày, chưa thấy xuất hiện bằng chứng rối loạn chức năng sinh sản ở con đực do dùng kéo dài liều rất cao clarithromycin.

VN-26-0316

**12. CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG (3)**

Tính gây đột biến gen

Những nghiên cứu để đánh giá khả năng gây đột biến gen của clarithromycin được tiến hành sử dụng cả hai hệ thống thử nghiệm không hoạt hoá và có hoạt hoá microsom gan chuột cống (Ames Test). Kết quả của những nghiên cứu này cho thấy không có chứng cứ khả năng gây đột biến gen với nồng độ thuốc  $\leq 25$  mcg/dĩa Petri. Ở nồng độ 50 mcg thuốc có độc tính cho mọi chủng thử nghiệm.

**13. NHỮNG NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG**

Kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân nhiễm trùng không do Mycobacterium

Trong các nghiên cứu lâm sàng, clarithromycin liều 7,5 mg/kg 2 lần/ngày cho thấy an toàn và hiệu quả trong điều trị các bệnh nhi bị nhiễm trùng cần phải uống kháng sinh. Nghiên cứu tiến hành đánh giá trên 1200 trẻ em, tuổi từ 6 tháng đến 12 năm, bị viêm tai giữa, viêm họng, nhiễm trùng da và đường hô hấp dưới.

Trong các nghiên cứu này, clarithromycin với liều 7,5 mg/kg 2 lần/ngày cho thấy có hiệu lực vi khuẩn học và lâm sàng tương đương với các thuốc tham chiếu bao gồm có penicillin V, amoxicillin, amoxicillin/clavulanate, erythromycin ethylsuccinate, cefaclor và cefadroxil.

Kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân nhiễm Mycobacterium

Một nghiên cứu sơ bộ ở bệnh nhi (một số có nhiễm HIV) bị nhiễm Mycobacterium đã chứng minh rằng clarithromycin là điều trị an toàn và hiệu quả khi dùng riêng lẻ hoặc phối hợp với zidovudine hoặc dideoxyinosine. Hỗn dịch clarithromycin cho trẻ em được dùng với liều 7,5; 15; hoặc 30 mg/kg/ngày chia làm 2 lần.

Vài thay đổi có ý nghĩa rõ rệt về mặt thống kê trên các thông số được động học được nhận thấy khi clarithromycin được dùng với các dẫn chất chống retrovirus; tuy nhiên, những biến đổi đó nhỏ và không có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Clarithromycin với liều tới 30 mg/kg/ngày được dung nạp tốt.

Clarithromycin có hiệu quả trong điều trị nhiễm khuẩn M. avium complex lan tỏa ở bệnh nhi nhiễm AIDS, với một số bệnh nhi cho thấy hiệu lực tiếp tục duy trì sau hơn 1 năm điều trị.

**14. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

Triệu chứng

Báo cáo cho thấy rằng uống một số lượng lớn clarithromycin có thể gây ra các triệu chứng ở dạ dày ruột. Một bệnh nhân có tiền sử rối loạn lưỡng cực đã uống 8 g clarithromycin và bị rối loạn tâm thần, bệnh paranoia, giảm kali huyết và giảm oxy huyết.

Cách xử trí

Các phản ứng dị ứng đi kèm khi dùng quá liều có thể điều trị bằng cách loại trừ ngay lượng thuốc chưa được hấp thu và các biện pháp trợ sức. Cũng như các macrolide khác, nồng độ clarithromycin trong huyết thanh không bị ảnh hưởng bởi thẩm phân máu hoặc lọc màng bụng.

VN-26-0316

## 15. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp chứa 1 lọ 60 ml và hộp chứa 1 lọ 30 ml, có kèm xi-lanh để chia liều.

Dạng thuốc đóng gói

HỖN DỊCH DÀNH CHO TRẺ EM CLARITHROMYCIN được cung ứng dưới dạng chế phẩm hạt cốm đựng trong chai với dung tích có thể lắc chai được. Khi đã cho thêm vào lượng nước thích hợp để tạo thành hỗn dịch, nồng độ Clarithromycin là 125 mg/5 ml.



## 16. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản: Giữ thuốc ở nhiệt độ phòng không quá 30°C.

Hỗn dịch đã pha có thể sử dụng được trong 14 ngày khi bảo quản ở nhiệt độ phòng (15-30°C) trong chai lọ nút kín.

Không để thuốc hỗn dịch đã pha trong tủ lạnh, bảo quản ở nhiệt độ phòng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở

Không dùng thuốc quá hạn sử dụng.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng

không mong muốn gặp phải trong sử dụng thuốc

Cơ sở sản xuất: PT. Abbott Indonesia, Jl. Raya Jakarta – Bogor Km 37,

Kel. Sukamaju, Kec. Cilodong, Depok, Jawa Barat, Indonesia



VN-26-0316