

Rx *Enclacin*[®] 500 mg

- Thuộc này chỉ dùng theo đơn thuốc.**
- Độc kỷ hướng đến sử dụng thuốc khi dùng.**
- Độc xạ tâm trạng em.**
- Tờ hướng dẫn sử dụng nêu tóm tắt các thông tin quan trọng của thuốc. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ.**

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần được chất: Clarithromycin (.....) 500mg
Thành phần tá dược: Starch 1500, Tinh bột ngô, Povidon K90, Microcrystallin cellulose PH102, Natri starch glycolat, Talc, Magnesi stearat, Colloidal silicon dioxide A200, Acid stearic, Hydroxypropyl methylcellulose 15cP, Hydroxypropyl methylcellulose 6cP, Polyethylen glycol 6000, Titan dioxide, Màu Quinolin yellow lake.

DẠNG BẠO CHẾ: Viên nén bao phim.

Mô tả đặc điểm bên ngoài của thuốc: Viên nén dài bao phim màu vàng, 2 mặt mo, cạnh và thành viền lành lại.

CHỈ ĐỊNH:

Clarithromycin được chỉ định trong điều trị nhiễm trùng do một hoặc nhiều vi khuẩn nhạy cảm. Những chỉ định gồm:

- Nhiễm trùng đường hô hấp dưới, ví dụ viêm phế quản cấp tính và mạn tính, viêm phổi.
- Nhiễm trùng đường hô hấp trên, ví dụ viêm xoang và viêm họng.
- Clarithromycin thích hợp với điều trị ban đầu những nhiễm trùng hô hấp mạc phải trong cộng đồng và đã được chứng minh là có hoạt tinh *in vitro* chống lại những tác nhân gây bệnh đường hô hấp thông thường và không điển hình như đã được liệt kê trong phần vi sinh học.
- Clarithromycin cũng được chỉ định trong những nhiễm trùng da và mô mềm từ nhẹ đến trung bình.
- Với sự hiện diện của chất ức chế acid – omeprazol, clarithromycin cũng được chỉ định trong điều trị diệt trừ *H. pylori* ở những bệnh nhân loét tá tràng (xem phần LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG).

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG:

Liều dùng:

Liều dùng thuốc đúng liều lượng trong đơn thuốc.

Nhiễm trùng đường hô hấp/da và mô mềm:

- *Người lớn:* Liều thường dùng là 250 mg mỗi ngày 2 lần trong 7 ngày mặc dù trong những trường hợp nhiễm trùng nặng có thể tăng đến 500 mg mỗi ngày 2 lần và kéo dài đến 14 ngày.

- *Trẻ em trên 12 tuổi:* Sử dụng như người lớn.

- *Trẻ em dưới 12 tuổi:* Sử dụng clarithromycin dạng hỗn dịch dành cho trẻ em. Việc sử dụng clarithromycin (dạng hỗn dịch) nhằm chữa được nghiên cứu ở trẻ em dưới 12 tuổi.

Diệt trừ *H. pylori* (ngộ độc lãn):

Phác đồ ba thuốc:

Clarithromycin 500 mg mỗi ngày 2 lần cùng với amoxicillin 1000 mg mỗi ngày 2 lần và một thuốc ức chế bơm proton dùng liều chuẩn mỗi ngày 2 lần trong 7 ngày.

Phác đồ hai thuốc:

Clarithromycin 500 mg mỗi ngày 3 lần cùng với omeprazol 40 mg mỗi ngày 1 lần trong 14 ngày, tiếp theo dùng omeprazol 40 mg mỗi ngày 1 lần trong 14 ngày tiếp theo.Những nghiên cứu hỗ trợ được thực hiện với omeprazol 40 mg 1 lần mỗi ngày trong 14 ngày.

Người cao tuổi: Sử dụng như người lớn.

Suy thận: Thường không cần điều chỉnh liều trừ khi bệnh nhân suy thận nặng (thanh thải creatinin < 30 ml/phút). Nếu cần chỉnh liều nên giảm một nửa tổng liều mỗi ngày, ví dụ 250 mg mỗi ngày 1 lần, hoặc 250 mg mỗi ngày 2 lần trong trường hợp nặng. Không nên kéo dài đợt điều trị quá 14 ngày ở những bệnh nhân này.

Cách dùng: Dùng uống. Có thể dùng clarithromycin mà không cần quan tâm đến các bữa ăn vì thức ăn không ảnh hưởng gì đến sinh khả dụng của thuốc.
Trường hợp quên uống một liều dùng: Hãy uống ngay khi nhớ ra. Nếu thời gian gần với lần dùng thuốc tiếp theo, bỏ qua liều đã quên và hãy dùng liều tiếp theo vào thời gian thường lệ. Không dùng liều gấp đôi để bù vào liều đã quên.

Trường hợp uống quá nhiều viên thuốc: Hãy gặp ngay bác sỹ hoặc tới khoa Hồi sức Cấp cứu của bệnh viện gần nhất.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Chống chỉ định ở những bệnh nhân quá mẫn cảm với những kháng sinh thuộc nhóm macrolid hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc (xem thành phần tá dược).

- Chống chỉ định sử dụng đồng thời clarithromycin với các thuốc sau đây: astemizol, cisaprid, pimozid, terfenadin vì có thể gây kéo dài khoảng QT và loạn nhịp tim bao gồm nguy cơ xoắn thất và xoắn đỉnh (xem TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỬA THUỐC).

- Chống chỉ định sử dụng clarithromycin cùng với alkaloid nàm của ergô (ví dụ ergotamin hoặc dihydroergotamin) do có thể gây ngộ độc nàm của ergô (xem TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỬA THUỐC).

- Chống chỉ định dùng clarithromycin cùng với midazolam dạng uống (xem TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỬA THUỐC).

- Không được sử dụng clarithromycin cho bệnh nhân có tiền sử không QT kéo dài hoặc loạn nhịp thất, bao gồm cả xoắn đỉnh (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC; TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỬA THUỐC).

- Không được sử dụng clarithromycin cho bệnh nhân giảm kali máu (nguy cơ kéo dài khoảng QT).

- Không được sử dụng clarithromycin cho bệnh nhân suy nặng và có kèm suy thận.

- Clarithromycin không được dùng cùng với các thuốc ức chế enzym HMG-CoA reductase (các thuốc statin) mà chuyển hóa phần lớn bởi CYP3A4 (lovastatin hoặc simvastatin), do tăng nguy cơ các bệnh về cơ, kể cả lý giải cơ vân (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRONG KHI DÙNG THUỐC).

- Clarithromycin (và các chất ức chế CYP3A4 mạnh khác) không được sử dụng cùng với colchicin (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRONG KHI DÙNG THUỐC; TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỬA THUỐC).

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

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Sử dụng bất kỳ loại pháp kháng sinh nào để dùng clarithromycin, để điều trị nhiễm khuẩn *H. pylori* có thể tạo ra các chủng kháng thuốc.

- Không nên kê toa clarithromycin cho phụ nữ có thai hoặc khi cần nhắc kỹ lưỡng về lợi ích và nguy cơ, đặc biệt trong 3 tháng đầu thai kỳ.

- Giống như các kháng sinh khác, việc sử dụng clarithromycin dài hạn có thể gây nên sự tăng sinh của vi nấm và vi khuẩn không nhạy cảm với thuốc. Nếu xảy ra bội nhiễm, nên tiến hành trị liệu thích hợp.

- Cần trong khi sử dụng cho bệnh nhân suy thận nặng.

- Đã có báo cáo về rối loạn chức năng gan, bao gồm tăng men gan, viêm tế bào gan và/hoặc viêm gan ứ mật, có hoặc không có vàng da khi sử dụng clarithromycin. Rối loạn chức năng gan có thể nghiêm trọng và thường hồi phục được. Trong một số trường hợp, đã có báo cáo tạo ra độc suy gan, thường liên quan đến các bệnh lý nặng có sẵn và/hoặc các thuốc sử dụng đồng thời. Những sử dụng clarithromycin nếu xuất hiện dấu hiệu và triệu chứng suy gan, như chán ăn, vàng da, nước tiểu sẫm màu, ngứa hoặc đau bụng.

- Viên đã trang bị mặt đặc đã được báo cáo với hầu hết các thuốc kháng khuẩn, bao gồm các macrolid, và tinh trạng có thể từ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Tuy chấy 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 cần phải là cần thiết vì đã có báo cáo về việc xuất hiện CDAD 2 tháng sau khi dùng kháng sinh.

- Clarithromycin được biết tiết chủ yếu qua gan, do vậy nên thận trọng khi sử dụng kháng sinh này ở những bệnh nhân suy chức năng gan. Cũng nên thận trọng khi sử dụng cho những bệnh nhân suy thận từ vừa đến nặng.

Colchicin:

- Đã có báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về ngộ độc colchicin khi dùng đồng thời clarithromycin và colchicin, đặc biệt ở người cao tuổi, một số xảy ra ở những bệnh nhân suy thận. Đã có tử vong ở một số trường hợp này (xem TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỬA THUỐC). Chống chỉ định sử dụng đồng thời colchicin và clarithromycin (xem CHÔNG CHỈ ĐỊNH).

- Cần trong khi dùng clarithromycin cùng với các thuốc triazolobenzodiazepin, như triazolam, và midazolam đường tiêm bắp (xem TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỬA THUỐC).

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

- Do nguy cơ kéo dài khoảng QT, clarithromycin nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có bệnh đồng mạch vành, suy tim nặng, thiếu magnes, nhịp tim chậm (< 50 lần/phút), hoặc khi sử dụng đồng thời với các thuốc gây kéo dài khoảng QT (xem TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỬA THUỐC). Không được sử dụng clarithromycin ở những bệnh nhân có khoảng QT kéo dài bất bình thường mặc phải hoặc tiền sử loạn nhịp tâm thất.

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 cho 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 tật.

Nhiễm trùng da và mô mềm mắc đỏ nên đến trong bệnh:

- Phần lớn các nhiễm trùng da thường do *Staphylococcus aureus* và *Streptococcus pyogenes*, các rai 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, có một thuốc macrolid chỉ được cần nhắc chỉ định điều trị các nhiễm khuẩn da và mô mềm, như nhiễm khuẩn gây ra bởi nấm *Corynebacterium minutissimum*, trứng cá, nhiễm trùng da gây sốt cao cấp tính và các trường hợp không thể dùng được penicillin.

- Trong trường hợp xuất hiện các phản ứng quá mẫn cấp tính, nặng, chẳng hạn như hội chứng Stevens-Johnson, sốc phản vệ, hội tụ biểu bì nghiêm đặc và DRESS, ngay lập tức ngừng sử dụng clarithromycin và khám tra nhiễm trùng tích hợp.

- Thận trọng khi sử dụng clarithromycin cùng với các thuốc gây kích ứng hệ enzym CYP3A4 (xem TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỬA THUỐC).

- Nếu lưu ý đến khả năng tương tác chéo giữa clarithromycin và các thuốc macrolid khác, cũng như với lincomycin và clindamycin.

Các thuốc ức chế HMG-CoA reductase (các thuốc statin):

- Chống chỉ định sử dụng đồng thời clarithromycin với lovastatin hoặc simvastatin (xem CHÔNG CHỈ ĐỊNH).

- Cần thận trọng khi toa clarithromycin cùng với các thuốc statin khác. Đã có báo cáo về lý giải cơ vân ở những bệnh nhân sử dụng đồng thời clarithromycin với các thuốc statin. Bệnh nhân cần được theo dõi về các dấu hiệu và triệu chứng các bệnh lý về cơ. Trường hợp buộc phải sử dụng đồng thời clarithromycin và các thuốc statin, khuyến cáo kê liều thấp nhất được đăng ký của thuốc statin. Cần nhắc sử dụng thuốc statin không phụ thuộc vào chuyển hóa CYP3A (ví dụ như fluvastatin).

Các thuốc hạ đường huyết dạng uống/Insulin: Sử dụng đồng thời clarithromycin và các thuốc hạ đường huyết dạng uống 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.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

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

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

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

- Chưa có báo cáo về tác động của thuốc trong khi lái xe và vận hành máy móc.

- Nên khuyến cáo bệnh nhân về nguy cơ hoa mắt, chóng mặt, lờ lờn, mất phương hướng có thể xảy ra khi sử dụng thuốc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỬA THUỐC:

Tương tác của thuốc:

Dùng các thuốc sau bị chống chỉ định nghiêm ngặt do tương tác thuốc nghiêm trọng. Cisaprid, pimozid, astemizol và terfenadin

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

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

Alkaloid nàm của ergô

Các báo cáo hậu thị trường cho thấy dùng cùng lúc clarithromycin với ergotamin hoặc dihydroergotamin có liên quan đến độc tính cấp do nàm của ergô đặc trưng bởi hiện tượng co mạch, thiếu máu cục bộ ở các chi và các mô khác bao gồm cả hệ thần kinh trung ương. Chống chỉ định dùng cùng lúc clarithromycin với các alkaloid nàm của ergô (xem CHÔNG 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 lý giải cơ vân. Đã có báo cáo về lý 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 trong khi kê toa clarithromycin với các thuốc statin. Trong các trường hợp bắt buộc phải sử dụng clarithromycin và các thuốc statin, khuyến cáo kê liều thấp nhất được đăng ký của thuốc statin. Cần nhắc sử dụng thuốc statin không phụ thuộc vào chuyển hóa CYP3A (ví dụ như fluvastatin). Bệnh nhân cần được theo dõi về các dấu hiệu và triệu chứng các bệnh lý về cơ.

Tác dụng của các thuốc khác lên clarithromycin.

- Các thuốc gây kích ứng hệ thống enzym CYP3A (ví dụ: rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, St John’s Wort) có thể làm tăng chuyển hóa của clarithromycin. Điều này có thể làm cho nồng độ clarithromycin thấp dưới ngưỡng điều trị, làm giảm hiệu lực điều trị của thuốc. Hơn nữa, có thể cần theo dõi nồng độ huyết tương của các thuốc gây kích ứng hệ CYP3A, nồng độ này có thể bị tăng do clarithromycin ức chế hệ CYP3A (xem phần tin sản phẩm liên quan khi dùng các thuốc ức chế hệ CYP3A4).

- Sử dụng cùng lúc clarithromycin và rifabutin làm tăng nồng độ rifabutin và giảm nồng độ clarithromycin trong huyết thanh, cũng với tăng nguy cơ viêm màng mạch nhỏ.

- Các thuốc sau được biết hoặc nghi ngờ có ảnh hưởng đến nồng độ tuần hoàn của clarithromycin; điều chỉnh liều clarithromycin hoặc lựa chọn phương pháp điều trị thay thế nên được xem xét.

Efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin và rifapentin

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

Etavirin

Nồng độ của clarithromycin bị giảm bởi etavirin, tuy nhiên, nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tinh, 14-OH-clarithromycin lại tăng. Do chất chuyển hóa có hoạt tinh 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 cần nhắc thị clarithromycin bằng các thuốc khác khi điều trị MAC ở bệnh nhân có dùng etavirin.

Fluconazol

Sử dụng cùng lúc fluconazol 200 mg mỗi với 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 tinh 14-OH-clarithromycin không bị ảnh hưởng nhiều khi dùng đồng thời với fluconazol. Không cần điều chỉnh liều của clarithromycin.

Ritonavir

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

- Nên xem xét điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận khi có dùng ritonavir phải hợp với các thuốc ức chế enzym protease bao gồm atazanavir và saquinavir (xem TƯƠNG TÁC THUỐC HẠI CHIEU).

Tác dụng của clarithromycin lên các thuốc khác.

Thuốc chống loạn nhịp

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

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

Các thuốc hạ đường huyết 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 nateglinid và repaglinid. Cần kiểm soát chặt chẽ đường huyết.

Những thuốc khác của CYP3A4

- Sử dụng đồng thời clarithromycin, được biết là một chất ức chế CYP3A4, với một thuốc chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4 có thể liên quan đến tăng nồng độ của thuốc, điều đó có thể làm tăng hoặc kéo dài cả tác dụng điều trị và tác dụng bất lợi của thuốc uống cùng. Nên thận trọng khi sử dụng clarithromycin trên những bệnh nhân đang điều trị bằng những thuốc được biết là chất nền của enzym CYP3A4, đặc biệt như chất nền CYP3A4 có độ an toàn hẹp (ví dụ carbamazepin) và/hoặc chất nền được chuyển hóa chủ yếu bởi enzym này. Điều chỉnh liều có thể được xem xét và khi có thể, nồng độ trong huyết thanh của các thuốc chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4 nên được kiểm tra chặt chẽ ở những bệnh nhân đang sử dụng đồng thời clarithromycin.

- Các thuốc hoặc nhóm thuốc sau đây được biết hoặc nghi ngờ là chuyển hóa bởi isozym CYP3A4: alprazolam, astemizol, carbamazepin, clobazol, cisaprid, cyclosporin, disopyramid, những alkaloid của nàm của ergô, lovastatin, methylprednisolon, midazolam, omeprazol, các chất chống đông máu dùng uống (ví dụ warfarin), pimozid, quinidin, rifabutin, sildenafil, simvastatin, tacrolimus, terfenadin, triazolam và vinblastin, tuy nhiên danh sách này không hoàn chỉnh. Các tương tác thuốc với cơ tương tự thông qua các isozym khác hình thành cytochrom P450 bao gồm phenytoin, theophyllin và valproat.

Omeprazol

Sử dụng clarithromycin (500 mg mỗi 8 giờ) cùng với omeprazol (40 mg/ngày) trên người lớn khỏe mạnh. Nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định của omeprazol tăng lên (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 trong bình 24 giờ là 5,2 khi sử dụng một mình omeprazol và là 5,7 khi dùng cùng omeprazol với clarithromycin.

Sildenafil, tadalafil và vardenafil

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

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

Theophyllin, carbamazepin

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

Tolterodin

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

Triazolobenzodiazepin (ví dụ: alprazolam, midazolam, triazolam)

- Khi dùng cùng lúc midazolam với clarithromycin (500 mg, 2 lần/ngày), AUC của midazolam tăng 2,7 lần khi dùng đường tiêm và tăng 71 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 benzodiazepin khác chuyển hóa qua CYP3A4, bao gồm triazolam và alprazolam. Đối với các benzodiazepin mà sự đào thải không phụ thuộc vào CYP3A4 (temepazam, nitrazepam, lorazepam), sự tương tác quan trọng có ý nghĩa lâm sàng hầu như không xảy ra khi dùng cùng clarithromycin.

- Đã có 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 lờ lờn) 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.

Aminoglycosid

Cần trong khi sử dụng đồng thời clarithromycin với các thuốc có ảnh hưởng đến tính giác khác, đặc biệt là các aminoglycosid (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRONG KHI DÙNG THUỐC).

Colchicin là chất nền cho cả CYP3A4 và protein vận chuyển P-glycoprotein (Pgp). Clarithromycin và các macrolid khác ức chế CYP3A4 và Pgp. Khi dùng clarithromycin cùng lúc với colchicin, sự ức chế CYP3A4 và/hay Pgp do clarithromycin có thể dẫn đến tăng phơi nhiễm với colchicin. Cần kiểm tra bệnh nhân về những triệu chứng lâm sàng do ngộ độc colchicin. Nên giảm liều colchicin khi sử dụng đồng thời với clarithromycin ở những bệnh nhân có chức năng thận và gan bình thường. Chống chỉ định sử dụng đồng thời clarithromycin và colchicin ở những bệnh nhân suy thận hoặc suy gan (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRONG 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 thể nặng gây tử vong. Nên theo dõi chặt chẽ nồng độ digoxin huyết thanh ở những bệnh nhân dùng clarithromycin và digoxin cùng lúc.

Zidovudin

Ứng dụng lúc viên clarithromycin và zidovudin có các bệnh nhân suy giảm lớn nhiễm HIV có thể dẫn đến giảm nồng độ zidovudin ở trạng thái ổn định. Vì clarithromycin ảnh

hưởng đến hấp thu của zidovudin khi uống cùng lúc, có thể tránh được tương tác này bằng cách dùng clarithromycin và zidovudin ở các thời điểm cách xa nhau. Tương tác này không xảy ra ở bệnh nhân HIV nhi dùng hỗn dịch clarithromycin với zidovudin hoặc diexelyxlinosin.

Phenytoin và valproat

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

Tương tác thuốc hai chiều.

Atazanavir

Cả clarithromycin và atazanavir đều là chất nền và là chất ức chế của CYP3A4, và có bằng chứng về sự tương tác thuốc 2 chiều. Dùng cùng lúc clarithromycin (500 mg, 2 lần/ngày) với atazanavir (400 mg, ngày 1 lần) làm tăng sự phơi nhiễm với clarithromycin lên 2 lần và giảm 70 % sự phơi nhiễm với 14-OH-clarithromycin, tăng 28 % AUC của atazanavir. Do clarithromycin có khoảng điều trị rộng nên sự giảm liều clarithromycin là không cần thiết ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Ở những bệnh nhân suy thận mức độ trung bình (độ thanh thải creatinin 30 đến 60 ml/phút), liều của clarithromycin nên giảm 50 %. Đối với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 30 ml/phút, liều clarithromycin nên giảm 75 % và nên dùng dạng thuốc hợp lý. Không nên dùng cùng lúc clarithromycin liều > 1000 mg/ngày với những thuốc ức chế protease.

Các thuốc chen kẽnh calci

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

Itraconazol

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

Saquinavir

Cả clarithromycin và saquinavir đều là chất nền và là chất ức chế của CYP3A4, và đã có bằng chứng về sự tương tác 2 chiều. Dùng kết hợp clarithromycin (500 mg, 2 lần/ngày) và saquinavir (viên nang gelatin mềm, 1200 mg, 3 lần/ngày) cho 12 người tình nguyện khỏe mạnh làm tăng AUC ở trạng thái ổn định lên 177% và 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; dùng 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 các 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 thực kỳ điều trị với saquinavir/ritonavir. Khi dùng chung saquinavir và