

核准日期: 2007 年 02 月 28 日
修改日期: 2010 年 10 月 01 日
2015 年 12 月 01 日



克拉霉素片说明书

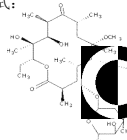
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称: 克拉霉素片
英文名称: Clarithromycin Tablets
汉语拼音: Kelameisu Pian

【药品名称】

活性成分: 克拉霉素
化学名称: 6-O-甲基红霉素。
化学结构式:



分子式: $C_{38}H_{69}NO_{13}$
分子量: 747.96

【性状】

本品为薄膜衣片, 除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

克拉霉素适用于对其敏感的致病菌引起的下列感染, 包括:

1. 下呼吸道感染: 如支气管炎、肺炎等;
2. 上呼吸道感染: 如咽炎、鼻窦炎等;
3. 皮肤及软组织感染: 如毛囊炎、蜂窝组织炎、丹毒;
4. 由鸟型分枝杆菌或细胞内分枝杆菌引起的局部或弥散性感染。由海龟分枝杆菌、意外分枝杆菌或堪萨斯分枝杆菌引起的局部感染。
5. 克拉霉素适用于 CD_4 淋巴细胞数小于或等于 $100/mm^3$ 的 HIV 感染的病人预防由弥散性鸟型分枝杆菌引起的混合感染。
6. 存在胃酸抑制剂时, 克拉霉素也适用于根除幽门螺杆菌, 从而减少十二指肠溃疡的复发。
7. 牙源性感染的治疗。

【规格】

0.25g

【用法用量】

1. 口服, 成人常用的推荐剂量为每日两次, 每次一片(250mg)。严重感染时, 剂量增加为每次两次(500mg), 每日两次。疗程为 5-14 天, 获得肺炎和鼻窦炎疗程为 6-14 天。
2. 肾损害病人肌酐清除率小于 $30ml/min$ 时, 克拉霉素剂量减半, 即每次一片(250mg), 每日一次; 严重感染每次一片(250mg), 每日两次。连续治疗不得超过 14 天。
3. 对于分枝杆菌感染, 成人推荐剂量为每次二片(500mg), 每日两次。对 AIDS 病人弥散性 MAC 感染的治疗应持续至临床显效, 克拉霉素应用合用其它抗分枝杆菌的药物。
4. 治疗非结核分枝杆菌感染也应连续用药。
5. 预防 MAC 的推荐剂量为成人每次二片(500mg), 每日两次。
6. 治疗牙源性感染的剂量为克拉霉素每次一片(250mg), 每日两次, 服用 5 天。
7. 清除幽门螺杆菌感染的推荐剂量为:
三联用药: 克拉霉素每次 500mg, 每日二次; 兰索拉唑每次 30mg, 每日二次; 阿莫西林每次 1000mg, 每日二次; 治疗 10 天。
或者, 克拉霉素每次 500mg, 每日二次; 奥美拉唑每次 20mg, 每日二次; 治疗 7-10 天。
二联用药: 克拉霉素每次 500mg, 每日三次; 奥美拉唑每次 40mg; 治疗 14 天, 然后再奥美拉唑每日 20mg 或 40mg 治疗 14 天。
或者, 克拉霉素每次 500mg, 每日三次, 合用兰索拉唑每次 60mg, 治疗 14 天。为使溃疡完全治愈, 需再服胃酸抑制剂。

【不良反应】

临床研究中, 成人最常见的不良反应是胃肠道不适, 如恶心、消化不良、腹痛、呕吐和腹泻, 其他不良反应包括头痛、味觉异常和肝转氨酶升高。
很少有报道指出, 克拉霉素造成肝功能异常, 如肝转氨酶升高, 黄疸或无黄疸的肝细胞性或胆汁淤积性(药物性)肝炎。这种异常可能像假严重但通常是可逆的。极少数有肝坏死报道, 且多与严重疾病和同服其它药物有关。罕见肝脾炎和胆管炎。
极少数病例引起血清肌酐轻度升高, 但原因不明。
口服克拉霉素, 曾发生过过敏反应, 轻者为荨麻疹和轻度皮疹, 重者为严重过敏反应和 Steven-Johnson 综合征或毒性表皮脱落症。曾有发生短暂性中枢神经系统不良反应的报告, 包括头晕、眩晕、焦虑、失眠、噩梦、耳鸣、意识模糊、定向力障碍、幻觉和精神病, 但因果关系不清楚。
有报告表明, 克拉霉素会导致可逆性的失聪、味觉改变和味觉丧失。
克拉霉素治疗期间, 会发生舌炎、胃炎、口腔念珠菌病和舌白色。也有牙变色的报告, 但牙变色可通过专业牙科逆转。
极少有发生低血糖的报告, 有可能是因降低血糖药或胰岛素造成。

极少会发生白细胞和血小板减少症。

与其他大环内酯类药物类似, 克拉霉素很少会导致 Q-T 间期延长, 及心律失常如室性心动过速、室颤和充血性心力衰竭。免疫低下患者。

对 AIDS 和其它免疫低下的病人采用较高剂量的克拉霉素长期治疗分枝杆菌感染时, 很难区分不良反应究竟是克拉霉素造成还是 HIV 病或并发症。

对成年患者, 克拉霉素每天总剂量为 1 克时的最常见不良反应是: 恶心、呕吐、味觉失调、腹痛、腹泻、皮疹、胃气胀、头痛、便秘、听觉障碍、SGOT 和 SGPT 升高、白细胞和血小板数减少。较少患者还出现 BUN 升高。

【禁忌】

对大环内酯类抗生素过敏者禁用。

克拉霉素禁止与下列药物合用: 阿司咪唑、西沙必利和特非那丁。

【注意事项】

警告: 医生在考虑给妊娠尤其是妊娠三个月的妇女服用克拉霉素时, 应仔细权衡其利弊。据报道, 几乎所有的抗生素包括大环内酯类可能会导致轻度至危及生命的假膜性大肠炎。

克拉霉素主要由肝脏排泄, 因此, 对肝功能损伤的病人用药应谨慎, 中度至严重肾功能损伤的病人使用本品也应注意。

应注意克拉霉素和其它大环内酯类药物的交叉耐药性, 如林可霉素和克林霉素。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇和哺乳期妇女服用克拉霉素的安全性尚未确认。克拉霉素可由乳汁排出。

【儿童用药】

建议使用克拉霉素干混悬剂或颗粒剂等。

【老年用药】

参见【药代动力学】老年患者内容。

【药物相互作用】

与细胞色素 P450 代谢的药物的相互作用:

有数据表明, 克拉霉素主要通过肝细胞色素 P4503A4(CYP3A4)同功酶代谢, 这是导致许多药物相互作用的重要机制。该机制下, 与克拉霉素同时使用的其它药物的代谢受到抑制, 从而其血清中的药物浓度升高。

下列一些或一类药物已知或有可能是通过肝细胞色素 P4503A4(CYP3A4)同功酶代谢途径: 阿普唑仑、阿司咪唑、卡马西平、西洛他唑、西沙必利、环孢素、丙戊酸、麦角生物碱、洛伐他汀、甲泼尼龙、咪达唑仑、奥美拉唑、口服抗凝药(如华法林)、匹莫齐特、三唑丁、利布多丁、西地那非、辛伐他汀、他克莫司、特非那丁、卡尼伦和长春碱。通过细胞色素 P450 系统中其它同功酶代谢的、机制相异的药物也有本药因、茶碱及丙基戊酸钠类抗癫痫药。临床研究表明, 当茶碱或卡马西平与克拉霉素合用时, 其在循环系统中的浓度程度升高但有统计学意义($P < 0.05$)当克拉霉素与奎尼丁、丙戊酸合用时应检测血药浓度。

克拉霉素与 HMG-CoA 还原酶抑制剂(如洛伐他汀和辛伐他汀)合用时, 极少有横纹肌溶解的报道。

西沙必利与克拉霉素合用会升高病人西沙必利血药浓度, 导致 Q-T 间期延长, 心律失常如室性心动过速、室颤和充血性心力衰竭。

克拉霉素与匹莫齐特合用也会有此作用。

大环内酯类抗生素能改变辛伐他汀的代谢而升高其血浓度, 导致心律失常如室性心动过速、室颤和充血性心力衰竭。对 14 名健康受试者的研究发现, 克拉霉素与特非那丁合用会引起特非那丁的酸性代谢物血药浓度升高 2-3 倍, 导致 Q-T 间期延长, 但无任何临床症状。克拉霉素与阿司咪唑合用也会有此作用。

与其它药物的相互作用

克拉霉素与地高辛合用会引起地高辛血药浓度升高, 故应进行血药浓度监测。

与抗逆转录病毒药物的相互作用:

HIV 感染的成年人同时口服克拉霉素与齐多夫定会引起齐多夫定稳态血药浓度下降, 这主要是由于由克拉霉素会干扰齐多夫定的吸收, 故错开服用时间可避免这种影响。但 HIV 感染的儿科病人同时服用克拉霉素混悬剂和齐多夫定或二脱氧肌苷(dideoxynosine)时未出现上述相互影响。

药理学研究表明, 利托那韦(200mg, 每天三次)和克拉霉素(500mg, 每天二次)合用, 克拉霉素代谢明显被抑制, 克拉霉素的 C_{max} 、 C_{min} 和 AUC 分别增加 31%、182% 和 77%。14OH 克拉霉素的生成受到明显抑制。由于克拉霉素治疗窗较大, 当病人肾功能正常时, 无需减少剂量, 但对于可能损伤的病人, 应以下列方法进行剂量调整: 肌酐清除率, 对 $30-60ml/min$ 的患者, 克拉霉素剂量减少 50%; 肌酐清除率小于 $30ml/min$ 的患者, 克拉霉素剂量减少 75%。肌酐清除率小于 $1g/min$ 时, 不应与克拉霉素合用。

【药物过量】

报告表明, 摄入过量的克拉霉素会产生胃肠道症状。一名精神紊乱患者曾一次服用 8g 克拉霉素, 导致精神状态改变, 偏执, 低血压和血氧过少。对因过量所致不良反应, 应及时地排除未吸收的药物并采取一定的治疗。与其它大环内酯类药物一样, 血液或腹膜透析可能降低克拉霉素的血药浓度。

【药理毒理】

药理作用:

克拉霉素属于半合成的大环内酯类抗生素。克拉霉素可与细菌核糖体 50S 亚基结合, 从而抑制其蛋白质合成而产生抗菌作用。在体外, 其对标准菌株和临床分离菌株均具有较好的抗菌活性, 对多种

需氧和厌氧的革兰氏阳性或革兰氏阴性菌均具有较好的抗菌作用。通常，克拉霉素最低抑菌浓度(MIC)为红霉素最低抑菌浓度的对数倍浓度。

体外药效学研究表明，克拉霉素能抑制嗜肺军团菌和肺炎支原体，杀灭幽门螺杆菌，其中条件下活性强于酸性条件下。体内、外数据表明，它对分支杆菌的临床作用显著。体内数据显，肺炎球菌、单胞菌属和其它支原体代谢的革兰氏阴性菌对克拉霉素不敏感。

体外药效学研究和临床观察资料均证实克拉霉素对下列细菌有抗菌活性，对其引起的感染有效：

需氧革兰氏阳性菌：金黄色葡萄球菌，肺炎链球菌，化脓链球菌和单核细胞增多性李斯特菌。
革兰氏阴性菌：流感嗜血杆菌，副流感嗜血杆菌，卡他摩拉克氏菌，淋球菌，嗜肺性军团菌。

其它：肺炎支原体，肺炎衣原体。
分支杆菌：麻风分支杆菌，堪萨斯分支杆菌，海龟分支杆菌，偶发分支杆菌，鸟型分支杆菌和胞内分支杆菌。

8-内酰胺酶的产生不影响克拉霉素的活性。

注意：大多数耐青霉素 I 和 II 的菌株对克拉霉素均有耐药性。

螺杆菌：幽门螺杆菌。104 名病人于治疗前分离、培养幽门螺杆菌后，经 MIC 水平分的克拉霉素治疗，其中，4 名有耐药菌株，2 名有中度易感菌株，98 名有易感菌株。

体外药效学研究表明克拉霉素对下列细菌有抗菌活性，但由于缺乏足够的临床试验，其用于临床感染治疗的安全性和有效性有待确定：

需氧革兰氏阴性菌：无乳链球菌，链球菌(C、F、G 族)，草绿色链球菌。

需氧革兰氏阴性菌：百日咳博德菌，多重巴德菌。

厌氧革兰氏阴性菌：梭菌属，尼日尔梭菌，螺旋酸杆菌。

厌氧革兰氏阴性菌：黑色索拟杆菌。

螺旋菌：伯氏疏螺旋体，苍白球密螺旋体。

弯曲杆菌：空肠弯曲杆菌。

克拉霉素在人类和其它灵长类动物体内主要代谢为具有生物活性的 14-OH 克拉霉素，代谢物对多数微生物的活性与克拉霉素一样或仅为其 1/2 或 1/4，但对副流感嗜血杆菌的活性却是克拉霉素的 2 倍。在体外或体内，对流感嗜血杆菌的不同菌株，克拉霉素和 14-OH 克拉霉素有叠加或协同作用。

在多个动物感染模型中发现，克拉霉素的活性是红霉素的 2-10 倍。例如，在小鼠全身感染、小鼠皮下脓肿和由链球菌、金黄色葡萄球菌、化脓性链球菌和流感嗜血杆菌引起的小鼠呼吸器感染中，克拉霉素的活性均较红霉素高，在鼠眼菌团感染中更显著，即克拉霉素腹腔给药剂量为 1.6mg/kg/天，比红霉素 50mg/kg/天更有效。药理毒学：

急性、亚慢性和长期毒性

分别进行了小鼠、大鼠、狗和猴单剂量和 6 个月口服克拉霉素的毒性研究实验。

在小鼠和大鼠的急性毒性研究中，单剂量为 5g/kg 时，大鼠死亡一只。半数致死剂量高于 5g/kg，此为最高可有给药剂量。

灵长类动物在剂量为 100mg/kg/天，给药 14 天和剂量为 35mg/kg/天，给药一个月时无毒副作用。同样，大鼠在剂量为 75mg/kg/天，给药一个月；35mg/kg/天，给药同样或 8mg/kg/天，给药一个月时无毒副作用。狗对克拉霉素较敏感，无毒副作用的耐受剂量为 50mg/kg/天，给药 14 天；10mg/kg/天，给药一至三个月或 4mg/kg/天，给药六个月。

在中毒剂量下，主要临床症状为呕吐、虚弱、食欲不振、体重减轻、流涎、腹泻和蠕动。400mg/kg/天剂量组，10 只猴中有 2 只在第 24 天死亡；存活至 28 天的猴的粪便为黄色胶色状。

所有物种中，毒性的主要靶器官为肝脏。肝毒性表现为碱性磷酸酶、丙氨酸和天冬氨酸氨基转移酶、γ-谷氨酰转氨酶和/或乳酸脱氢酶的血液浓度升高。停药后，这些参数通常能恢复或趋于正常。

研究表明，克拉霉素对其它组织如胃、胸腺及其它淋巴器官和肾的影响不大。治疗剂量时，只有出现结膜充血和流泪。大剂量 400 mg/kg/天，一些狗和猴出现角膜浑浊或水肿。

生育能力、生殖和致畸性

对生育能力和生殖的影响实验研究表明，口服 150-160mg/kg/天剂量对雄性和雌性大鼠的性欲、生育力、分娩和子代的数量和发育无副作用。Wistar (口服) 和 Sprague-Dawley 大鼠 (口服和静注) 以及新西兰白兔和猕猴的致畸性实验均未能发现克拉霉素有任何致畸作用。仅在一项附加的 Sprague-Dawley 大鼠实验中出现过少见且无统计意义的中心血管异常 (6%)，这主要是由群体内自然表达的改变。对小鼠的两项研究也表明，70 倍于日常临床剂量 (500mg)，口服二次时，出现上颌分裂现象 (3-30%)，但 35 倍于人最大口服临床剂量时，无此现象，这一结果提示，其为继发于母体毒性的胚胎毒性而非致畸性。

怀孕 20 天后，给予猴 10 倍于人日常临床较高剂量 (500mg，口服二次) 的克拉霉素，会导致流产。这主要是由极高剂量的药物毒性所致。在一项附加的实验中，给予猴 2.5-5 倍于日常剂量的克拉霉素，没有危及胚胎。

小鼠显性致死实验 (1000mg/kg/天剂量，约 70 倍于人最大口服临床剂量)，致死实验结果为阴性，而且，大鼠 I 段生殖毒性实验中，500mg/kg/天剂量 (约 35 倍于人最大口服临床剂量) 给药 80 天，未发现雌性大鼠因长期服用高剂量克拉霉素出现性功能障碍。致突变

为评价克拉霉素的致突变能力，进行了加和不加代谢活化系统的 Ames 实验。结果表明，药物浓度为每碟 25mg 或更低时，无致突变能力。浓度为 50mg/kg 时，对所有实验菌株产生毒性。

【药代动力学】

成人口服克拉霉素后的药物动力学研究结果表明，克拉霉素口服吸收快，绝对生物利用度为 50%。多剂量无蓄积，且代谢方式不变，进食能增加生物利用度约 25%，但此种增加对在推荐剂量范围内无临床意义。食物对克拉霉素的药理学无影响。

体外研究结果表明浓度为 0.45-4.5mg/ml 时，克拉霉素的人血浆蛋白结合率为 70%；浓度为 45mg/ml 时，结合率下降为 41%，提示结合位点饱和，但该浓度远远高于药物治疗浓度。

健康受试者

克拉霉素 250mg，口服二次，2-3 天达稳态峰值血药浓度，克拉霉素片和 14-OH 克拉霉素的稳态峰值血药浓度 C_{max} 分别为 1 和 0.6mg/ml，半衰期分别为 3-4 和 5-6 小时。

克拉霉素 500mg，口服二次，克拉霉素及其 14-OH 代谢物在第 5 剂时可达稳态峰值血药浓度。第 5 和第 7 剂后，克拉霉素的稳态峰值血药浓度 C_{max} 分别为 2.7 和 2.9mg/ml，14-OH 克拉霉素的稳态峰值血药浓度 C_{max} 分别为 0.88 和 0.83mg/ml。半衰期分别为 4.5-4.8 和 6.9-8.7 小时。

稳态时，14-OH 克拉霉素浓度不随克拉霉素剂量成比例增加。克拉霉素及其 14-OH 代谢物的半衰期在高剂量时明显延长。高剂量的克拉霉素的非线性药物动力学行为及其 14-OH 和 N-脱甲基²产物的减少预示着克拉霉素的非线性代谢在高浓度时变得更显著。

成人口服单剂量克拉霉素 250 或 1200mg 时，肾排泄分别为 37.9% 和 46.0%，粪便排泄分别为 40.2% 和 29.1% (包括一个 14.1% 的受试者的数据)。

患者

克拉霉素及其 14-OH 代谢物极易在组织和体液中分布。少数病例的数据显示，口服克拉霉素后，脑脊液中的药物浓度不能达到有效血浓度，即由于血脑屏障，脑脊液中的药物浓度仅为血清中的 1-2%。通常组织中药物浓度较血清中高数倍。口服 250mg 克拉霉素，扁桃体和血清中浓度分别为 1.6 和 0.8mg/ml，肺和血清中浓度分别为 8.8 和 1.7mg/ml。

肝功能不全者

在对比健康受试者与肝功能不全组的研究中，250mg 克拉霉素，口服二次，服用两天，第三天服用一次，结果表明，两组间克拉霉素稳态血药浓度和系统清除率无显著差异。然而，肝功能不全组 14-OH 克拉霉素的稳态浓度明显降低。14-OH 克拉霉素代谢清除的减少部分被原形药物清除率增加所抵消。这表明，对于肝功能不全但肾功能正常者不必改变给药剂量。

肾功能不全者

研究中，对比了肾功能正常和不全者服用多剂量 500mg 克拉霉素的药代动力学，发现克拉霉素及其 14-OH 代谢物的血药浓度、半衰期、 C_{max} 、 C_{min} 和 AUC 均高于肾功能不全组，清除速率常数 $kelim$ 和肾排泄降低，这一变化与肾功能程度无关，肾功能越弱，差异越明显 (见用法用量)。

老年患者

研究中，对比了健康老年男性和女性受试组与健康青年男性受试组服用多剂量 500mg 克拉霉素的安全性和药代动力学。结果表明，老年受试组较青年受试组的克拉霉素及其 14-OH 代谢物的血药浓度高，清除速率慢。但当肾清除与肌酐清除率相关时，两组间无差异。由此可见，克拉霉素的体内行为与肾功能有关，与年龄无关。

鸟型分支杆菌感染者

500mg 克拉霉素，口服二次，成年 HIV 患者与健康受试者的稳态血药浓度相似。但鸟型分支杆菌感染需高剂量治疗，克拉霉素浓度 1000-2000mg (每天二次)，克拉霉素稳态血药浓度 C_{max} 分别为 2-4mg/ml 和 5-10mg/ml。高剂量时清除半衰期延长，高血药浓度和清除半衰期延长与已知的克拉霉素的非线性药物动力学特性相一致。

与奥美拉唑联用

研究了 500mg 克拉霉素口服三次，和 40mg 奥美拉唑口服四次的药代动力学。单服 500mg 克拉霉素，其平均稳态 C_{max} 和 C_{min} 分别为 3.8 和 1.8mg/ml， AUC_{0-8} 为 22.9mg/hr/ml， T_{max} 和半衰期分别为 2.1 和 5.3 小时。

同时，研究了 500mg 克拉霉素口服三次，与 40mg 奥美拉唑口服四次联用的药代动力学。奥美拉唑的半衰期延长和 AUC_{0-8} 变大，与单服奥美拉唑相比， AUC_{0-8} 和 $T_{1/2}$ 分别增加 89% 和 34%；与克拉霉素和安慰剂联用相比，克拉霉素的稳态 C_{max} 、 C_{min} 和 AUC_{0-8} 分别增加 10%、27% 和 15%。稳态时，给药 6hr 后，克拉霉素联用奥美拉唑组比克拉霉素的胃黏膜浓度较克拉霉素组高 25 倍，克拉霉素的胃组织浓度较克拉霉素和安慰剂联用组高 2 倍。

【贮藏】

遮光，密封，在阴凉 (不超过 20℃) 干燥处保存。

【包装】

铝塑包装。6 片板×1 板盒。

【有效期】

24 个月

【执行标准】

《中国药典》2015 年版二部

【批准文号】

国药准字 H20056895

【生产企业】

企业名称：苏州东瑞制药有限公司

生产地址：江苏省苏州吴中经济开发区民丰路 268 号

邮政编码：215124

电话号码：0512-65626868

传真号码：0512-65628688

网 址：www.dawnrays.com