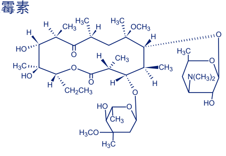
核准日期：2006年10月18日
修改日期：2017年10月19日

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
商品名称：克拉仙®
英文名称：Clarithromycin Tablets
汉语拼音：Kelameisu Pian

【成份】
本品主要成份为克拉霉素。
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
辅料：交联羧甲基纤维素钠，预胶化淀粉，微晶纤维素，D&C黄色素染料铝色淀，二氧化硅，聚维酮，乙醇，硬脂酸，硬脂酸镁，滑石粉，羟丙甲纤维素，丙二醇，油酸山梨坦，羟丙基纤维素，二氧化钛，香兰素，山梨酸

【性状】
本品为黄色薄膜衣片，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感染，包括：
1、下呼吸道感染（如支气管炎、肺炎）；
2、上呼吸道感染（如咽炎、鼻窦炎）；
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CD4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】
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，剂量增加为每次两片（500mg），每日两次。疗程为5～14天，获得性肺炎和鼻窦炎疗程为6～14天。

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，且连续治疗不得超过14天。

分枝杆菌感染病人的成人推荐剂量为每次两片（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，克拉霉素应合用其它抗分枝杆菌的药物。

治疗非结核分枝杆菌感染的也应连续用药。预防MAC的推荐剂量为成人每次两片（500mg），每日两次。

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。

清除幽门螺杆菌感染的推荐剂量为：

三联用药：克拉霉素500mg，每日两次；兰索拉唑30mg，每日两次；阿莫西林1000mg，每日两次；治疗10天。或者，克拉霉素每次500mg，每日两次；阿莫西林每次1000mg，每日两次；奥美拉唑每次20mg，每日两次；治疗7～10天。

二联用药：克拉霉素每次500mg，每日三次；奥美拉唑每日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，合用兰索拉唑每天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】
克拉霉素耐受性好。成人及儿童服用克拉霉素后，最频繁、最常见的不良反应有腹痛、腹泻、恶心、呕吐和味觉异常。这些不良反应通常为轻度，且与已知的大环内酯类抗生素的安全性信息是一致的。临床试验发现，已存在分枝杆菌感染的患者与不存在的患者相比，胃肠道不良反应的发生率没有显著差异。

临床试验和上市后报告的关于克拉霉素片的不良反应按照发生频率分类如下：

常见（发生频率≥1/100至<1/10）：失眠，味觉障碍，头痛，味觉异常，腹泻，呕吐，消化不良，恶心，腹痛，肝功能检查异常，皮疹，多汗；

不常见（发生频率≥1/1,000至<1/100)：念珠菌病，阴道感染，白细胞减少，中性粒细胞减少症，嗜酸性粒细胞增多症，超敏反应，厌食，食欲下降，焦虑，神经紧张，头晕，嗜睡，震颤，眩晕，听力障碍，耳鸣，心电图QT间期延长，心悸，胃炎，口炎，舌炎，腹胀，便秘，口干，嗳气，肠胃胀气，胆汁淤积，肝炎，丙氨酸转氨酶升高，天冬氨酸转氨酶升高，γ-谷氨酰转移酶升高，瘙痒，荨麻疹，不适，无力，胸痛，寒战，疲劳，血碱性磷酸酶升高，血乳酸脱氢酶升高；

未知（发生频率无法根据已有数据评估）*：假膜性结肠炎，丹毒，粒细胞缺乏症，血小板减少症，过敏反应，血管性水肿，精神障碍，意识模糊状态，人格解体，抑郁，定向障碍，幻觉，梦境异常，躁狂，惊厥，味觉丧失，嗅觉异常，嗅觉丧失，感觉异常，听觉丧失，尖端扭转型室速，室性心动过速，室颤，出血，急性胰腺炎，舌变色，牙齿变色，肝衰竭，肝细胞性黄疸，Stevens-Johnson综合征，中毒性表皮坏死，伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药疹（DRESS），痤疮，横纹肌溶解**，肌病，肾功能衰竭，间质性肾炎，国际标准化比值（International normalized ratio, INR）升高，凝血酶原时间延长，尿色异常。

*由于这些反应均报告自一个不确定规模的人群，因此不可能总是可靠地评价它们的发生频率或建立与药物暴露的因果关系。克拉霉素的患者暴露估计超过10亿患者治疗天。此外，极少病例中曾有致死性肝衰竭的报道，且多与严重的基础疾病和/或同服其它药物有关。

**在一些横纹肌溶解症病例报告中，克拉霉素是与他汀类、贝特类、秋水仙碱和别嘌醇合用的。

已有克拉霉素与三唑仑合用后药物相互作用和中枢神经系统作用的上市后报告（如嗜睡和意识错乱）。建议对增强的中枢神经系统（CNS）药理作用进行监测。已经对6个月至12岁儿童开展了使用儿童克拉霉素干混悬剂的临床试验。因此，12岁以下儿童应使用儿童克拉霉素干混悬剂。不良反应发生率、类型和严重程度都与成人相似。

免疫低下患者

AIDS患者和其他免疫低下患者长期使用较高剂量的克拉霉素治疗分枝杆菌感染时，很难区分不良事件是可能与克拉霉素的服用有关还是人类免疫缺陷病毒（HIV）疾病的体征或并发症。

对于成人患者，克拉霉素每日总剂量为1000mg时，最常见的不良反应包括：恶心、呕吐、味觉改变、腹痛、腹泻、皮疹、肠胃胀气、头痛、便秘、听力障碍以及血清谷草转氨酶（SGOT）和血清谷丙转氨酶（SGPT）升高。另外，不常发生的不良反应包括气促、失眠和口干。对于免疫力低下的患者中，一些特定的实验室检查结果的评估是基于显著异常值的分析（如极高或极低值）。根据这些标准，约2%至3%的每日服用1000mg克拉霉素的患者血清谷草转氨酶（SGOT）和血清谷丙转氨酶（SGPT）水平严重异常升高，且白细胞和血小板计数异常降低。此外，这两个剂量组还有少数患者出现氮质血症。

较低比例的患者会出现血尿素氮水平升高。

【禁忌】
本品禁止用于已知对大环内酯类抗生素或其辅料过敏的患者。

克拉霉素禁止与下列任何药物合用：阿司咪唑、西沙必利、匹莫齐特、特非那定，克拉霉素与上述药物合用时可能导致QT间期延长和心律失常，包括室性心动过速、室颤和尖端扭转型室速。

克拉霉素禁止与麦角胺或双氢麦角胺合用，否则可能导致麦角碱中毒。

克拉霉素禁止与口服咪达唑仑合用。

克拉霉素禁止用于有QT间期延长或室性心律失常史（包括尖端扭转型室速）的患者。

克拉霉素禁止与主要通过CYP3A4代谢的HMG-CoA还原酶抑制剂（他汀类药物），洛伐他汀或辛伐他汀合用，否则可能会有横纹肌溶解风险。接受克拉霉素治疗期间应停止服用这些药物。

克拉霉素禁止用于低钾血症患者（有延长QT间期的风险）。

克拉霉素禁止用于伴有肾功能不全的严重肝功能不全患者。

克拉霉素（和其他CYP3A4强效抑制剂）禁止与秋水仙碱合用。

克拉霉素禁止与替卡格雷或雷诺嗪合用。

【注意事项】
使用任何抗生素疗法如克拉霉素来治疗幽门螺杆菌引起的感染均可导致耐药菌的出现。

在没有谨慎的风险/效益评估时，孕妇不应服用克拉霉素，尤其是在怀孕的前三个月。

与其它抗生素相似，长期使用克拉霉素可致耐药菌和真菌的双重感染，需停用并予以适当治疗。

建议重度肾功能不全患者慎用本品。

在使用克拉霉素治疗时有肝功能异常的病例报告，包括肝酶升高、肝细胞损害和/或肝胆汁淤积、伴或不伴黄疸。这种肝功能异常可能会是严重的，但通常是可逆的。曾有致死性肝衰竭的报告，这通常与严重的基础疾病或合并用药相关。有些患者可能已经患有肝病或正在服用其它具有肝毒性的药物。如果出现肝病的症状和体征，如厌食、黄疸、尿色深、瘙痒或腹部压痛，建议患者应停止治疗，并就诊。

几乎所有抗菌药物（包括大环内酯类）都曾报告过假膜性结肠炎，其程度从轻度至危及生命不等。大部分抗菌药物（包括克拉霉素）都曾报告过艰难梭菌相关性腹泻，其程度从中度腹泻至致死性结肠炎不等。抗菌药物治疗可以改变结肠正常菌群，从而可能导致艰难梭菌过度生长。对于所有使用抗生素药物之后出现腹泻的患者都必须考虑发生艰难梭菌相关性腹泻的可能性。由于曾在使用抗菌药物治疗超过两个月后报告过发生艰难梭菌相关性腹泻，因此必须仔细查看患者的病史。因此无论是治疗何种适应症，都应考虑停止克拉霉素的使用。对患者进行微生物学检测，并实施适当治疗。避免使用抑制蠕动的药物。

克拉霉素主要经肝脏代谢。因此肝功能损害患者应慎用本品。中度至重度肾功能损害患者和超过65岁的老年人应慎用克拉霉素。

秋水仙碱：而上市后报告还指出秋水仙碱和克拉霉素合用时会产生秋水仙碱毒性，尤其是老年人中，其中部分发生在存在肾功能不全患者中。这些患者中部分死亡。克拉霉素禁止与秋水仙碱合用。

建议合用克拉霉素和三唑仑苯二氮卓类药物，三唑仑、经静脉或口腔黏膜用药的咪达唑仑时应谨慎。

由于有QT间期延长风险，因此患有冠状动脉疾病、重度心功能不全、低镁血症、心动过缓（<50 bpm）的患者应慎用克拉霉素，临床有心功能不全，或合用其它与QT间期延长和尖端扭转性室速相关的药物（如IA和III类抗心律失常药、抗精神病药、抗抑郁药和氟喹诺酮类药物）时，需谨慎注意心脏复极化和QT间期延长，从而引发心律失常和尖端扭转型室性心动过速风险。已知先天性或获得性QT间期延长、或者有室性心律失常史的患者不得服用克拉霉素。

肺炎：如果是医院获得性肺炎，克拉霉素需与其它适当的抗生素联合使用。

轻度至中度的皮肤和软组织感染：这些感染通常是由金黄色葡萄球菌和化脓性链球菌引起，它们可能对大环内酯类抗生素耐药。在不能使用β-内酰胺类抗生素的情况下（如过敏），则应选择其它抗生素，如克林霉素。目前，大环内酯类药物被认为对部分皮肤和软组织感染有效，例如极小棒杆菌所致感染寻常痤疮、丹毒以及不能用青霉素治疗的感染。

如果发生严重急性超敏反应（例如过敏反应、Stevens-Johnson综合征及中毒性表皮坏死、DRESS综合征（伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药疹）），则必须立即停用克拉霉素，并紧急实施适当的治疗。

如果患者当前服用可诱导细胞色素CYP3A4酶的药物，则合用克拉霉素时应谨慎。

还应注意克拉霉素和其它大环内酯类药物及林可霉素和克林霉素之间的交叉耐药性。

HMG-CoA还原酶抑制剂：禁止克拉霉素与洛伐他汀或辛伐他汀合用。当克拉霉素与其它他汀合用时需谨慎。有报告称服用克拉霉素和他汀药物的患者出现横纹肌溶解症。必须对患者进行肌病症状和体征的监测。如无法避免合用克拉霉素和他汀类药物，则推荐他汀类药物使用最低剂量。应考虑调整他汀类药物的剂量，或者使用不依赖于CYP3A酶代谢的他汀类药物（如氟伐他汀）。

口服降糖药/胰岛素：克拉霉素与口服降糖药（例如磺脲类药物）和/或胰岛素同时使用可能会导致明显的低血糖。建议仔细监测患者血糖。

口服抗凝剂：同时使用克拉霉素与华法林可能会导致严重的出血以及国际标准化比值（INR）和凝血酶原时间显著升高。因此，在患者同时使用克拉霉素和口服抗凝剂时应密切监测国际标准化比值（INR）和凝血酶原时间。

【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，在小鼠、大鼠、家兔、猴子等动物研究中无法排除其对胚胎发育的有害影响。故在没有风险/效益评估时，禁用于孕妇及哺乳期妇女。

【儿童用药】
建议使用克拉霉素干混悬剂。

【老年用药】
参见【药代动力学】老年受试者内容。

【药物相互作用】
由于其药理学相互作用引起的潜在的严重效应，禁止使用下列药物。

西沙比利、匹莫齐特、阿司咪唑和特非那定

已报道在合用西沙比利和克拉霉素的患者中西沙比利水平升高。同时给药导致QT间期延长、心律失常包括室性心动过速、室颤和尖端扭转型室性心动过速，在合用克拉霉素和匹莫齐特的患者中观察到相似的影响。

有文献资料报道：大环内酯类抗生素可以影响特非那定的代谢，从而升高其血药浓度，偶尔会导致心律失常，例如出现QT间期延长、室性心动过速，室颤和尖端扭转型室性心动过速等。在一项14例健康志愿者研究中，同时使用克拉霉素和特非那定导致特非那定酸性代谢物血浓度2至3倍增高、QT间期延长，但未有可察觉的临床反应。阿司咪唑和其它大环内酯类药物联合使用也会出现相似的相互作用。

麦角生物碱

药品上市后报告表明联合应用克拉霉素和麦角胺或双氢麦角胺与急性麦角碱毒性有关，表现为四肢和其它组织包括中枢神经系统的血管痉挛和缺血。克拉霉素与这些药品合用是禁忌的。

口服咪达唑仑

咪达唑仑与克拉霉素片（500mg每日两次）合用时，咪达唑仑口服给药后的药时曲线下面积（AUC）增加7倍。故口服咪达唑仑禁止与克拉霉素合用。

HMG-CoA还原酶抑制剂（他汀类）

克拉霉素和洛伐他汀或辛伐他汀同时使用时，由于这些他汀类药物是经CYP3A4广泛代谢的，可导致血浆浓度升高，这将增加肌病的风险，包括横纹肌溶解症。

已有报道在克拉霉素与这些他汀类药物合用的患者中出现横纹肌溶解症的病例。如果克拉霉素的治疗是不可避免的，则在治疗期间应暂停使用洛伐他汀或辛伐他汀。

当合用克拉霉素与他汀类药物时应谨慎。在不可避免合用克拉霉素和他汀类药物的情况下，建议使用已有记录中的最低剂量的他汀类药物。应考虑使用不依赖于CYP3A代谢的他汀类药物（如氟伐他汀）。应监测患者肌病的症状和体征。

其他药品对克拉霉素的作用

诱导CYP3A的药物（利福平、苯妥英、卡马西平、苯巴比妥和金丝桃素）可诱导克拉霉素的代谢。这将导致克拉霉素的治疗水平及疗效的降低。

此外，监测CYP3A诱导剂的血浆浓度是必要的，它可能会因克拉霉素对CYP3A的抑制而升高（可参见CYP3A抑制剂的说明书）。

合用利福平和克拉霉素可导致利福平的血清水平升高、克拉霉素的血清水平降低，与葡萄膜炎风险增加相关。

已证实或怀疑下列药物影响克拉霉素的血浓度；有必要调整克拉霉素的剂量或考虑替代治疗的可能性。

依法韦仑、奈韦拉平、利福平、利福布丁和利福喷丁

细胞色素P450代谢系统的强诱导剂，如依法韦仑、奈韦拉平、利福平、利福布丁和利福喷丁可加速克拉霉素的代谢，从而降低克拉霉素的血浆水平，同时升高14-羟克拉霉素（一种也具有微生物活性的代谢产物）的血浆水平。由于克拉霉素和14-羟克拉霉素对不同细菌的微生物活性是不同的，在克拉霉素和酶诱导剂同时给药期间，治疗效果会比预期的减弱。

依曲韦林

依曲韦林导致克拉霉素的暴露降低，使活性代谢产物14-羟克拉霉素的浓度升高。由于14-羟克拉霉素降低抗鸟-胞内分枝杆菌复合体（MAC）的活性，抗该病原体的整体活性发生改变，因此，有必要在治疗鸟-胞内分枝杆菌复合体（MAC）时对选用克拉霉素的治疗方案进行评估。

氟康唑

21例健康志愿者同时服用氟康唑每日200mg和克拉霉素每日两次500mg，导致平均稳态最低克拉霉素浓度（Cmin）和曲线下面积（AUC）分别升高33%和18%。合用氟康唑未显著影响活性代谢产物14-羟克拉霉素的稳态浓度。无需调整克拉霉素剂量。

利托那韦

药代动力学研究表明，同时使用利托那韦（200mg，每8小时一次）和克拉霉素（500mg，每12小时一次）会显著抑制克拉霉素的代谢。当同时使用上述两种药物后，克拉霉素的最高浓度（Cmax）升高了31%，最低浓度（Cmin）升高了182%，血药浓度曲线下面积（AUC）增加了77%。并观察到14-羟克拉霉素的形成受到了完全抑制。

由于克拉霉素的治疗窗较大，如果患者肾功能正常，无需减少用药剂量。然而，对于肾功能衰竭的患者，如果同时应用利托那韦治疗，应考虑如下的剂量调整方案：如果患者的肌酐清除率在30ml/min到60ml/min之间，克拉霉素的剂量应该减少50%；如果患者的肌酐清除率低于30ml/min，药物剂量应减少75%。与利托那韦同时用药时，应注意避免克拉霉素的每日剂量超过1000mg。

利托那韦作为其它HIV蛋白酶抑制剂的药学增强剂（如阿扎那韦和沙奎那韦）用于伴肾功能下降的患者时，应考虑进行相似的剂量调整（见双向药物相互作用）。

克拉霉素对其他药品的作用

抗心律失常药

上市报告中有联合应用克拉霉素和奎尼丁或丙吡胺后出现尖端扭转性室性心动过速的病例。在与克拉霉素联合应用时应进行心电图（ECG）监测，以检测潜在的QT间期延长，治疗期间应该监测这些药物的血清浓度。

在上市后报告中已有合用克拉霉素和丙吡胺后出现低血糖症的病例。因此在同时服用克拉霉素和丙吡胺期间应监测血糖水平。

口服降糖药/胰岛素

在合用克拉霉素和一些降糖药的情况下，如那格列奈和瑞格列奈，克拉霉素会对CYP3A产生抑制并导致低血糖症。推荐对血糖水平进行仔细监测。

基于CYP3A的相互作用

克拉霉素已知可抑制CYP3A，与一个主要经由CYP3A代谢的药物合用会使该药物浓度升高，可增加或延长该药物的疗效和不良反应。

服用其它已知的CYP3A酶底物时应慎用克拉霉素，特别是当该药物具有窄的安全范围（如卡马西平）和/或该药物通过此酶进行广泛代谢。

可考虑剂量调整，在可能的情况下，应密切监测合用克拉霉素的患者主要经CYP3A代谢的药物血清浓度。

下列药物或药物类别已知或怀疑是经相同的CYP3A同工酶代谢：阿普唑仑、口服抗凝剂（如华法林）、阿司咪唑、卡马西平、西洛他唑、西沙比利、环孢菌素、丙吡胺、麦角生物碱、洛伐他汀、甲基强的松龙、咪达唑仑、奥美拉唑、非典型抗精神病药物（如喹硫平）、匹莫齐特、奎尼丁、利福布丁、西地那非、辛伐他汀、他克莫司、特非那定、三唑仑和长春碱。此列表并不全面。由细胞色素P450系统内的同工酶经相似机制引起相互作用的药物还有苯妥英、茶碱和丙戊酸。

奥美拉唑

给予健康成年受试者同时服用克拉霉素（每8小时500mg）和奥美拉唑（每日40 mg）。由于与克拉霉素同时给药，奥美拉唑的稳态血浆浓度升高（Cmax、AUC_{0-24}和$t_{1/2}$分别升高30%、89%和34%）。

当奥美拉唑单独给药或奥美拉唑与克拉霉素同时给药时，平均24小时胃液pH值分别为5.2和5.7。

西地那非、他达那非和伐地那非

这些磷酸二酯酶抑制剂均是通过或者至少部分通过CYP3A代谢，合用克拉霉素时CYP3A会被抑制。克拉霉素与西地那非、他达那非或伐地那非合用会导致磷酸二酯酶抑制剂暴露增加。因此，当这些药物与克拉霉素同时使用时应考虑降低西地那非、他达那非和伐地那非的剂量。

茶碱、卡马西平

临床研究表明，当卡马西平和茶碱中的任何一种药物与克拉霉素同时给药时，卡马西平和茶碱的血药浓度会出现少量但有统计显著意义（p≤0.05）的上升。减少剂量是必要的。

托特罗定

托特罗定主要通过细胞色素P450的2D6亚型（CYP2D6）代谢。然而，在缺乏CYP2D6的一个人群亚组中，主要代谢途径是通过CYP3A。在这个人群亚组中，CYP3A的抑制会导致托特罗定的血清浓度显著升高。在CYP3A抑制剂存在时，可能需要降低托特罗定的剂量，以及在CYP2D6显示出弱代谢的患者人群中降低克拉霉素的剂量。

三唑苯二氮卓类（如阿普唑仑、咪达唑仑、三唑仑）

当咪达唑仑与克拉霉素片（500mg每天2次）同时给药时，在静脉注射咪达唑仑后咪达唑仑的AUC升高2.7倍，如果静脉注射咪达唑仑与克拉霉素同时给药，应对患者进行密切监测，以便调整剂量。如咪达唑仑经口腔黏膜给药时，其可绕过循环前药物消除，与口服相比，该情况类似于咪达唑仑静脉给药。相同的注意事项也适用于其他经CYP3A代谢的苯二氮卓类药物，包括三唑仑和阿普唑仑。对于不经CYP3A代谢的苯二氮卓类（替马西泮、硝西泮、劳拉西泮），与克拉霉素无明显临床相互作用。

已有克拉霉素与三唑仑合用后药物相互作用和中枢神经系统作用的上市后报告（如嗜睡和意识错乱）。建议对增强的中枢神经系统（CNS）药理作用进行监测。

其他药物相互作用

秋水仙碱

秋水仙碱是CYP3A和转运子P-糖蛋白（Pgp）的底物。克拉霉素和其它大环内酯类药物可以抑制CYP3A和Pgp。联合应用克拉霉素和秋水仙碱时，因克拉霉素抑制CYP3A和/或Pgp，从而增加了秋水仙碱的暴露。禁止同时使用克拉霉素和秋水仙碱。

地高辛

地高辛是转运子Pgp的底物。克拉霉素会抑制Pgp。同时使用地高辛和克拉霉素时，克拉霉素对Pgp的抑制会导致地高辛的暴露增加。在上市后监测中也有报道同时使用克拉霉素和地高辛的患者，其地高辛的血清浓度升高。有些患者表现出临床症状与地高辛毒性一致，包括潜在的致命性心律失常。患者在合用地高辛和克拉霉素时应该密切监测地高辛的血清浓度。

齐多夫定

对于HIV感染的成年患者，联合应用克拉霉素和齐多夫定时会降低齐多夫定的稳态浓度。在同时口服这两种药物时，克拉霉素可能影响齐多夫定的吸收，因此建议在不同时段服用这两种药物，用药间隔至少4小时。对于HIV感染的儿童患者同时服用克拉霉素干混悬剂和齐多夫定或去羟肌苷不会产生这样的相互作用。

苯妥英和丙戊酸

已经有自发或发表的报告显示CYP3A抑制剂（包括克拉霉素）与不经CYP3A代谢的药物（如苯妥英和丙戊酸）发生相互作用。已有血清水平升高的报道。当这些药物与克拉霉素合用时建议测定血清水平。

双向的药物相互作用

阿扎那韦

克拉霉素和阿扎那韦都是CYP3A的底物和抑制剂，存在双向的药物相互作用。合用克拉霉素（500mg每日两次）和阿扎那韦（400mg每日一次）导致克拉霉素暴露增加2倍，14-羟克拉霉素暴露降低70%，阿扎那韦AUC增加28%。由于克拉霉素的治疗窗较宽，对于肾功能正常的患者不需要降低给药剂量。对于中度肾功能损伤的患者（肌酐清除率30-60ml/min），克拉霉素的剂量应该减少50%。对于肌酐清除率小于30ml/min的患者，应该选择合适的克拉霉素制剂并且剂量减少75%。克拉霉素每日剂量超过1000mg时不应与蛋白酶抑制剂合用。

钙通道阻滞剂

由于存在低血压的风险，建议合用克拉霉素与经CYP3A4代谢的钙通道阻滞剂（如维拉帕米、氨氯地平、地尔硫卓）时应谨慎。药物相互作用会导致克拉霉素和钙通道阻滞剂的血药浓度升高。在合用克拉霉素和维拉帕米的患者中观察到低血压、心动过缓和乳酸性酸中毒症状。

伊曲康唑

克拉霉素和伊曲康唑都是CYP3A的底物和抑制剂，会导致双向的药物相互作用。克拉霉素可升高伊曲康唑的血浆水平，而伊曲康唑也可升高克拉霉素的血浆水平。应该密切监测合用克拉霉素和伊曲康唑的患者药理作用增强或延长的指征或症状。

沙奎那韦

克拉霉素和沙奎那韦都是CYP3A的底物和抑制剂，存在双向的药物相互作用。12名健康志愿者合用克拉霉素（500mg每日两次）和沙奎那韦（软胶囊，1200mg每日三次），导致沙奎那韦的稳态AUC和Cmax比单独使用时分别高177%和187%，克拉霉素的AUC和Cmax比单独使用时升高约40%。在此研究的剂量和剂型下两种药物在有限的时间内合并用药不需要调整剂量。使用沙奎那韦软胶囊进行药物相互作用研究的结果可能不能代表使用沙奎那韦硬胶囊。单用沙奎那韦进行的药物相互作用研究结果可能不能代表沙奎那韦/利托那韦治疗的作用。当沙奎那韦和利托那韦合用时需要考虑利托那韦对克拉霉素的潜在影响。

【药物过量】
如果摄入过高剂量的克拉霉素，可能会出现胃肠道的不良反应。一位患有双向情感障碍的患者摄入8克克拉霉素后出现精神状态改变、偏执、低血钾和低氧血症。

一旦发现克拉霉素服药过量，应立即去除尚未吸收的药物，并开展相应的支持治疗。与其他大环内酯类药物相似，克拉霉素的血清浓度不会被血液透析或腹膜透析影响。

【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抗菌活性，对多种需氧和厌氧的革兰阳性和革兰阴性菌均具有抗菌作用。通常，克拉霉素的最低抑菌浓度（MIC）为红霉素最低抑菌浓度的对数稀释浓度。

体外数据表明，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，其中性条件下的活性强于酸性条件下。体内外数据表明，它对分枝杆菌的临床作用显著。体内数据显示，肠杆菌属、假单胞菌属和其它非乳糖代谢的革兰阴性菌对克拉霉素不敏感。

克拉霉素对体外和临床感染的多数菌株均有效（详见适应症和用法）。

需氧革兰阳性菌：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。

需氧革兰阴性菌：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。

分枝杆菌：麻风分枝杆菌，堪萨斯分枝杆菌，海龟分枝杆菌，偶发分枝杆菌，鸟型分枝杆菌和胞内分枝杆菌。

β-内酰胺酶的产生不影响克拉霉素的活性。

注意：大多数耐新青霉素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名患者于治疗前分离、培养幽门螺杆菌后，并进行了克拉霉素MIC测定，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。

现有下列体外数据，但其临床意义未知。克拉霉素对下列多数微生物有体外活性，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。

需氧革兰阳性菌：无乳链球菌，肺炎链球菌（C、F、G族），草绿色链球菌。

需氧革兰阴性菌：百日咳博代氏菌，多重巴斯德菌。

厌氧革兰阳性菌：梭菌属，尼日尔胨球菌，痤疮丙酸杆菌。

厌氧革兰阴性菌：黑色素原拟杆菌。

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-羟-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两倍。在体外或体内，对流感嗜血杆菌的不同菌株，克拉霉素和14-羟-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道感染中，克拉霉素的活性均较红霉素高，在豚鼠军团菌感染中更显著，即克拉霉素腹腔给药剂量为1.6mg/kg/d，比红霉素50 mg/kg/d更有效。

毒理研究

遗传毒性：

Ames试验结果显示，药物浓度为每碟25μg或更低时，未见致突变作用；浓度为50μg时，对所有试验菌株产生毒性。

生殖毒性：

生育力和生殖功能影响试验结果显示，150～160mg/kg/d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未见影响。Wistar大鼠（经口给药）和SD大鼠（经口给药和静脉注射）以及新西兰兔和猕猴的致畸试验均未见克拉霉素有致畸作用。仅在SD大鼠的一次附加试验中出现过少见且无统计学意义的心血管异常（6%），这主要是由于群体内基因改变的自然表达。两项小鼠的研究也显示，70倍人日常临床剂量（500mg，日服两次）时，出现腭裂（3%～30%）。但35倍人最大日服临床剂量时，无此现象。这一结果提示，其为妊娠毒性而非致畸作用。

妊娠20天后，给予猴10倍人日常临床较高剂量（500mg，日服两次）的克拉霉素，会导致流产。这主要是由极高剂量的药物妊娠毒性所致。在一项补充试验中，给予猴2.5～5倍最大日常剂量的克拉霉素，未危及胚胎。

大鼠Ⅰ段生殖毒性试验中，500mg/kg/d剂量（约35倍人最大日服临床剂量）给药80天，未见雄性大鼠因长期服用高剂量克拉霉素出现性功能损伤。

【药代动力学】
吸收

对动物和成人口服克拉霉素后的药物动力学进行了广泛的研究，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%，但这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动学无影响。

分布、生物转化和清除

体外

体外研究表明，浓度为0.45～4.5μg/ml时，克拉霉素的人血浆蛋白平均结合率为70%；浓度为45μg/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。

体内

动物实验结果表明，除中枢系统外，组织中克拉霉素浓度较循环系统中高数倍。通常，肝、肺中药物浓度最高，其组织与血浆浓度比为10至20。

健康受试者

克拉霉素250mg，日服两次，2-3天可达稳态峰值血药浓度，克拉霉素和14-羟-克拉霉素的稳态峰值浓度Cmax分别为1和0.6μg /ml，半衰期分别为3-4和5-6小时。

500mg，日服两次，克拉霉素及其14-羟基代谢物在第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浓度Cmax分别为2.7和2.9μg/ml，14-羟-克拉霉素的稳态峰值浓度Cmax分别为0.88和0.83μg/ml。半衰期分别为4.5-4.8小时和6.9-8.7小时。

稳态时，14-羟-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-羟基代谢物的表观半衰期在高剂量时延长。高剂量时，克拉霉素的非线性药物动力学行为及其14-羟基和N-脱甲基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-羟基代谢物极易在组织和体液中分布。少数病例的数据提示，口服克拉霉素后，脑脊液中的药物浓度不能达到有效血药浓度，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。每12小时口服250mg克拉霉素，扁桃体中组织和血清浓度分别为1.6和0.8μg/ml，肺中组织和血清浓度分别为8.8和1.7μg/ml。

肝功能不全者

在对比健康受试组与肝功能不全组的研究中，250mg克拉霉素，日服两次，服用两天，第三天服用一次，结果表明，两组间克拉霉素的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-羟-克拉霉素的稳态浓度明显较低。14-羟-克拉霉素代谢消除的减少部分被原形药物肾清除率增加所抵消。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克拉霉素的药动学曲线，发现肾功能不全组的克拉霉素及其14-羟基代谢物的血药浓度、半衰期、Cmax、Cmin和AUC均较高，清除速率常数Kelim和肾排泄较低，这一变化与肾功能不全程度有关，肾功能越弱，差异越明显（见用法用量）。

老年受试者

研究中，对比了健康老年男性和女性受试组与健康青壮年男性受试组服用多剂量500mg克拉霉素的安全性和药动学曲线，结果表明，老年受试组较青壮年受试组的克拉霉素及其14-羟基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。

鸟型分枝杆菌感染者

500mg克拉霉素，日服两次，成年HIV患者与健康受试者的稳态血药浓度相似。但鸟型分枝杆菌感染需高剂量治疗，克拉霉素浓度比采用常用剂量时高得多。成年HIV感染受试者日服1000～2000mg（每天两次），克拉霉素稳态浓度Cmax分别为2～4μg/ml和5～10μg/ml。高剂量时消除半衰期延长。高血药浓度和消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克拉霉素日服三次，和40mg奥美拉唑日服一次的药物动力学。单服500mg克拉霉素，其平均稳态Cmax和Cmin分别为3.8和1.8μg/ml，AUC_{0-8}为22.9μg/hr/ml，Tmax和半衰期分别为2.1和5.3小时。

同时，研究了500mg克拉霉素日服三次，与40mg奥美拉唑日服一次联用的药物动力学。奥美拉唑的半衰期延长和AUC_{0-24}变大，与单服奥美拉唑相比，AUC_{0-24}和$T_{1/2}$分别增加89%和34%；与克拉霉素和安慰剂联用组相比，克拉霉素的稳态Cmax、Cmin和AUC_{0-8}分别增加10%、27%和15%。稳态时，给药6小时后，克拉霉素联用奥美拉唑组的克拉霉素的胃黏液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】 避光，密封，在干燥处保存。

【包装】 铝塑泡罩眼包装，8片、12片/盒。

【有效期】 60个月

【执行标准】 YBH05892017

【批准文号】 国药准字H20033044

【生产企业】
企业名称：上海雅培制药有限公司
生产地址：上海市奉贤区海湾镇五四公路1288号
邮政编码：201422
电话号码：021-57160516
传真号码：021-57160517

【国内联系方式】
名称：雅培贸易（上海）有限公司
地址：上海市南京西路388号仙乐斯广场32楼
邮政编码：200003
电话号码：021-23204200
传真号码：021-63346311

雅培制药

10-011R4