20060057

核准日期：2009 年 05 月 08 日
修改日期：2019 年 02 月 26 日

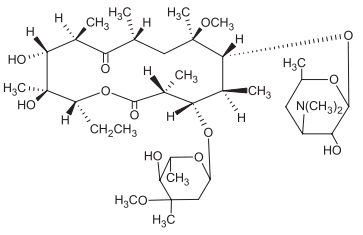
克拉霉素干混悬剂说明书

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：克拉霉素干混悬剂
商品名称：Klacid®
英文名称：Clarithromycin Granule for Oral Suspension
汉语拼音：Kelameisu Ganhunxuanji

【成　　份】
本品主要成份为克拉霉素。
化学名称：6-O- 甲基红霉素
分 子 式：$C_{38}H_{69}NO_{13}$
分 子 量：747.96
辅　　料：卡波姆，聚维酮，羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯，蓖麻油，二氧化硅，黄原胶，水果香精，二氧化钛，山梨酸钾，枸橼酸，麦芽糊精，蔗糖

化学结构式：



【性　　状】本品为白色或类白色颗粒；气芳香，味甜。

【适 应 症】
治疗对克拉霉素敏感的病原体所引起的感染，包括：
1. 上呼吸道感染：鼻咽部（扁桃体炎、咽炎）和副鼻窦的感染；由化脓性链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、肺炎链球菌、草绿色链球菌、淋球菌、金黄色葡萄球菌、厌氧菌等导致。
2. 下呼吸道感染：支气管炎、急性大叶性肺炎及原发性非典型病原体所致性肺炎；由流感嗜血杆菌、副流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、肺炎链球菌、嗜肺军团杆菌、百日咳杆菌、金黄色葡萄球菌、肺炎支原体或肺炎衣原体等导致。
3. 皮肤和软组织感染：脓疱病、丹毒、毛囊炎、疖和感染伤口；由金黄色葡萄球菌，化脓性链球菌、痤疮丙酸杆菌、草绿色链球菌等导致。
4. 急性中耳炎（AOM）：由流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌或肺炎链球菌等导致。
克拉霉素的体外抗菌谱参见【药理毒理】。

【规　　格】125mg/5ml

【用法用量】
6 个月以上的儿童，每日每公斤体重给药 15mg，分两次服用，具体剂量可根据感染严重程度遵医嘱调整给药。
制备混悬液：
取适量水，加入至盛颗粒的瓶中，振摇，得到混悬剂。加水直到与印在瓶身的红线齐平。按此方法配制的克拉霉素混悬剂的浓度应为每 5ml 中含 125mg（2.5%）。
制得的混悬液在室温（15~30°C）下能保存 14 天。
每次使用前摇匀。

使用取药注射器给药：
旋开瓶盖（图 1）。使用专用的接头将注射器插入瓶颈内（图 2）。按照注射器上的刻度抽取所需的药量（图 3），然后取下注射器，给药。放好接头，重新旋紧瓶盖（图 4）。

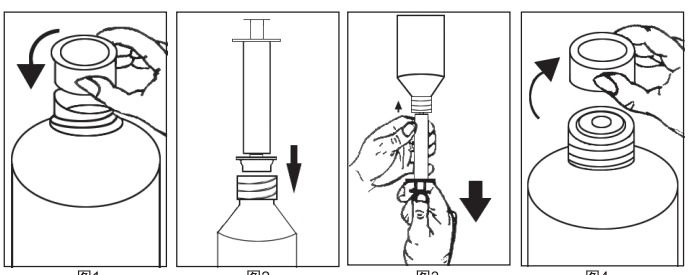


图1　图2　图3　图4

给药剂量应该按照注射器上的刻度及儿童的体重为标准。
使用取药注射器单次给药：
（按照儿童的公斤体重及刻度标准抽取适量的药物）

儿童公斤体重（Kg）	每次给药量，每日两次	
	以mg为单位计	以ml为单位计
2	15	0.6
4	30	1.2
6	45	1.8
8	60	2.4
10	75	3.0
12	90	3.6
14	105	4.2
16	120	4.8
18	135	5.4
20	150	6.0
22	165	6.6
24	180	7.2

【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。
有报道用克拉霉素治疗后发生牙齿变色。牙齿变色在经专业洁齿后一般是可逆的。
临床试验和上市后报告的关于克拉霉素干混悬剂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，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，感染，阴道感染，白细胞减少，血小板增多症，超敏反应，厌食，食欲下降，焦虑，神经紧张，尖叫，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，便秘，口干，嗳气，肠胃胀气，丙氨酸转氨酶升高，天冬氨酸转氨酶升高，瘙痒，荨麻疹，斑丘疹，肌肉痉挛，发热，无力；
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，狂躁症，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，重度皮肤不良反应（SCAR）（如急性泛发性发疹性脓疱病（AGEP）），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，横纹肌溶解症 **，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混悬剂。
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 1g 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 1g 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。
免疫功能低下的儿童患者
已有少数 AIDS 儿童患者采用本品治疗分枝杆菌感染。除了患者的并发疾病以外，最常报告的不良反应包括：耳鸣、耳聋、呕吐、恶心、腹痛、紫癜样皮疹、胰腺炎和淀粉酶升高。在该类患者中，通过分析规定检查项目中超出严重异常水平（即上限或下限）的数值来评估实验室数据。根据上述标准，1 例接受 <15 mg/kg/ 天剂量克拉霉素治疗的 AIDS 儿童患者的总胆红素水平严重异常升高；在接受 15 至 <25 mg/kg/ 天剂量克拉霉素治疗的患者中，各有 1 例患者报告 SGPT 和 BUN 水平严重异常升高，另一例患者报告血小板计数严重偏低。在接受最高剂量（≤25 mg/kg/ 天）克拉霉素治疗的患者中，未观察到任何实验室参数出现上述严重异常变化。

【禁　　忌】
本品禁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。
有 QT 间期延长（先天性或获得性 QT 间期延长）或室性心律失常史（包括尖端扭转型室速）的患者不得服用克拉霉素。
克拉霉素不应与 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。
克拉霉素禁用于低钾血症患者（有 QT 间期延长的风险）。
克拉霉素禁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】
请置于儿童不可触及处。
考虑将本品用于疑似或确认怀孕的青春期后患者时，医生应仔细权衡风险获益。
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。
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应慎用克拉霉素。
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。
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。
心血管事件
在包括克拉霉素在内的大环内酯类药物治疗中曾观察到心脏复极化和 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。由于下列情况可能导致室性心律失常（包括尖端扭转型室性心动过速）风险增加，故以下患者应慎用克拉霉素：
· 有冠状动脉疾病、重度心功能不全、传导紊乱或有临床意义的心动过缓患者。
· 电解质紊乱（如低镁血症）患者。低钾血症患者禁用克拉霉素。
· 合并使用其它可延长 QT 间期的药物患者。
· 有先天性或获得性 QT 间期延长或室性心律失常病史的患者禁用克拉霉素。
· 正在使用已知可延长 QT 间期的其它活性物质（如 IA 和 III 类抗心律失常药、抗精神病药、抗抑郁药、氟喹诺酮类药物或其它药物）。
· 老年患者：老年患者可能对药物引发的 QT 间期影响更敏感。
调查大环内酯类药物不良心血管事件风险的流行病学研究显示了不同的结果。某些观察性研究结果提示了与大环内酯类相关的心律不齐、心肌梗死和心血管死亡的罕见短期风险。考虑到上述研究结果，当处方克拉霉素时，应权衡风险与治疗获益。
肺炎：由于部分肺炎链球菌对大环内酯类药物出现耐药，因此当对社区获得性肺炎处方克拉霉素时，敏感性检测很重要。如经验性治疗临床疗效不佳时，应考虑抗生素敏感性检测，并予以调整为敏感的抗生素进行治疗。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。因此实施敏感性检测很重要。如经验性治疗临床疗效不佳时，应考虑抗生素敏感性检测，并予以调整为敏感的抗生素进行治疗。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、重度皮肤不良反应（SCAR）（如急性泛发性发疹性脓疱病（AGEP））、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 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 INR 和凝血酶原时间。
克拉仙干混悬剂中含蔗糖，因此不适用于遗传性果糖不耐受、葡萄糖 / 半乳糖吸收障碍综合征或存在蔗糖 - 异麦芽糖酶缺乏的患者。糖尿病患者中服用克拉仙干混悬剂时，有必要考虑蔗糖的含量。

【孕妇及哺乳期妇女用药】不适用。

【儿童用药】本品为儿童用药，详见用法用量。

【老年用药】不适用。

【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，下列药物的使用是绝对禁忌的。

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（0.5g，每 12 小时一次）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（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 200 mg 和克拉霉素每日两次 500 mg，导致平均稳态最低克拉霉素浓度（C_{min}）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（C_{max}）升高了 31%，最低浓度（C_{min}）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（例如喹硫平）、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 500 mg）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（C_{max}、$AUC_{0\text{-}24}$ 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（500 mg 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，错开至少 4 小时的间隔。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（500 mg 每日两次）和阿扎那韦（400 mg 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 30-60 ml/min），克拉霉素的剂量应该减少 50%。对于肌酐清除率小于 30 ml/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（500 mg 每日两次）和沙奎那韦（软胶囊，1200 mg 每日三次），导致沙奎那韦的稳态 AUC 和 C_{max} 比单独使用时分别高 177% 和 187%，克拉霉素的 AUC 和 C_{max} 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
克拉霉素是 6-O- 甲基红霉素 A，是一种半合成的大环内酯类抗生素，它通过与对其敏感的细菌核糖体 50S 亚基结合抑制其蛋白合成而产生抗菌作用。研究表明，该药物对标准细菌菌株和临床分离株均具有良好的体外抗菌活性。对多种需氧型和厌氧型革兰阳性菌或革兰阴性菌均具有强效抗菌活性，克拉霉素的最小抑菌浓度（MICs）通常比红霉素高 1 个 log2 稀释倍数。体外数据也表明克拉霉素对嗜肺军团菌和肺炎支原体具有良好的抗菌活性。其对幽门螺旋杆菌具有杀菌活性，且中性 pH 条件下的活性高于酸性 pH。体外和体内数据均表明此抗生素对有临床意义的分支杆菌属具有抗菌活性。体外数据表明，肠杆菌科、假单胞菌属和其它非乳糖发酵的革兰氏阴性杆菌均对克拉霉素不敏感。
在体外克拉霉素通常对以下细菌具有抗菌活性：
需氧革兰阳性菌：金黄色葡萄球菌；肺炎链球菌；化脓性链球菌；单核细胞增生性李斯特菌
需氧革兰阴性菌：流感嗜血杆菌；副流感嗜血杆菌；卡他莫拉菌；淋病奈瑟菌；嗜肺军团菌
其它：肺炎支原体；肺炎衣原体（TWAR）
分支杆菌：麻风分枝杆菌；堪萨斯分枝杆菌；龟分枝杆菌；偶发分枝杆菌；鸟 - 胞内分枝杆菌复合体，包括鸟分枝杆菌和胞内分枝杆菌
β- 内酰胺酶对克拉霉素活性无影响。
注意：大多数甲氧西林耐药和苯唑西林耐药葡萄球菌也对克拉霉素耐药。
螺杆菌：幽门螺旋杆菌
在治疗前进行的培养中，从 104 例初治患者中分离出幽门螺旋杆菌并测定了克拉霉素的 MIC。其中，分别有 4 例、2 例和 98 例患者存在耐药菌株、中度敏感菌株和敏感菌株可提供以下体外数据，但尚不清楚其临床意义。克拉霉素在体外对下列多数菌株表现出抗菌活性；但是，尚未在有充分严格对照的临床试验中确定克拉霉素治疗上述微生物所致感染方面的安全性和有效性。
革兰阳性需氧菌：无乳链球菌；链球菌（C、F、G 组）；草绿色链球菌
革兰阴性需氧菌：百日咳杆菌；多杀巴斯德氏菌
革兰阳性厌氧菌：产气荚膜梭菌；黑色消化球菌；痤疮丙酸杆菌
革兰阴性厌氧菌：产黑色素类杆菌
螺旋体：博氏包柔螺旋体；梅毒螺旋体
弯曲菌：空肠弯曲菌
克拉霉素在人类及其他灵长类中的主要代谢物为 14- 羟基克拉霉素，该产物具有抗菌活性。在多数微生物中，该代谢物的活性与母体化合物相当或仅为其 1/2 或 1/4，但在流感嗜血杆菌中其活性是母体化合物的 2 倍。母体化合物和 14- 羟基代谢物在体外和体内均对流感嗜血杆菌表现出叠加或协同作用，具体视菌株而定。
在数个实验动物感染模型中，观察到克拉霉素的活性是红霉素的 2-10 倍。例如，在肺炎链球菌、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全身感染、小鼠皮下脓肿和小鼠呼吸道感染中，观察到克拉霉素比红霉素更有效。在军团菌感染的豚鼠中，这一作用更加明显；1.6 mg/kg/ 天剂量的克拉霉素腹腔给药时比 50 mg/kg/ 天剂量的红霉素更加有效。
毒理研究
遗传毒性
Ames 试验结果表明，药物浓度 ≤25 μg/ 平皿时未见致突变性，在 50 μg 浓度下，对所有试验菌株均具有毒性。在一项显性致死试验中，小鼠接受 1000mg/kg/ 天剂量（约为临床上最高人用日剂量的 70 倍）给药后未产生任何致突变活性。
生殖毒性：
生育力和生殖功能影响试验结果显示，150~160 mg/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。两项小鼠研究也显示，70 倍人日常临床剂量（500 mg，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（500 mg，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，500 mg/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】
对狗进行的动物试验表明在口服或静脉内应用 10mg/kg 的克拉霉素后，在用药 1、4、12 小时后药物血药浓度分别达到了 3mg/ml、2mg/ml、或 1mg/ml。
口服或静脉内应用放射性同位素（C_{14}）标记的克拉霉素 5 天内，在尿液及粪便中分别可检查到大约 35% 至 36% 及 52% 的 C_{14} 标记的原形克拉霉素。
克拉霉素主要在肝脏中进行代谢。主要的代谢产物为 14- 羟基 -N- 去甲基克拉霉素，服用 250mg 和 1200mg 药物 2 至 4 小时后血药峰浓度分别达到了 0.5μg/ml 和 1.2μg/ml。只有在口服 1200mg 的药物后，在患者血浆内才可检测到低水平的 descladynosyl- 克拉霉素，在很高剂量时克拉霉素的代谢过程趋于饱和。
在人体内药物代谢动力学试验表明口服 250mg 克拉霉素后血药峰浓度达到了 2.08μg/ml。
静脉注射 500mg 克拉霉素后平均血药峰浓度为 5.52±0.98μg/ml。
半衰期为 6.3 小时。
口服药物后可鉴别出同样的代谢产物，但浓度很低，可能是因为缺少首过肝代谢产物。

【贮　　藏】密封，在 30℃以下干燥处保存。

【包　　装】60ml/ 瓶，100ml/ 瓶，高密度聚乙烯瓶装，带取药用剂量器。

【有 效 期】24 个月

【执行标准】进口药品注册标准：JX20170140

【批准文号】进口药品注册证号：H20160416

【生产企业】
公司名称：ABBOTT LABORATORIES (SINGAPORE) PRIVATE LIMITED
公司地址：3 FRASER STREET #23-28 DUO TOWER SINGAPORE 189352 新加坡

生产厂：ABBVIE S.R.L.
生产地址：S.R.148 Pontina km 52 snc 04011 Campoverde di Aprilia (LT) ITALY 意大利

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

Abbott
20060057