

## Klaricid Film-coated Tablets 500 mg

## 開羅理黴素膜衣錠 500 毫克

本藥須由醫師處方使用

衛署藥輸字第 022420 號

**產品名** Clarithromycin Tablets
**商品名** Klaricid
**產品含量與外觀** Clarithromycin 為黃色卵圓形膜衣錠，有含 500 mg 活性抗生素可供使用。註：本公司另有 250 mg 之產品。
**適應症** 上、下呼吸道有感受性細菌所引起之感染症，可與 omeprazole 併用治療幽門螺旋桿菌 (*H. pylori*) 有關之十二指腸潰瘍。
**說明：**
Clarithromycin 適用於治療因受下列有感受性微生物所引起之感染症：
1. 下呼吸道感染（如，支氣管炎、肺炎）
2. 上呼吸道感染（如，咽炎，鼻竇炎）
3. 皮膚及軟組織感染（如，毛囊炎、蜂窩組織炎、丹毒）
4. 由禽結核桿菌 (*Mycobacterium avium*) 或細胞內分枝桿菌 (*Mycobacterium intracellulare*) 所引起之散發性或局部分枝桿菌感染。由龜鼈結核桿菌 (*Mycobacterium chelonae*)、偶然結核分枝桿菌 (*Mycobacterium fortuitum*) 或堪薩斯分枝桿菌 (*Mycobacterium kansasii*) 引起之局部感染
5. 適用於預防散佈型禽結核分枝桿菌群 (*Mycobacterium avium*) 感染發生在 CD4 淋巴球數目小於或等於 100/mm<sup>3</sup> 且受 HIV 感染的病人
6. 在制酸劑的存在下可用於幽門螺旋桿菌 (*H. pylori*) 的根除，減少十二指腸潰瘍的復發（請參閱”**進一步說明**”）
7. 治療齒源性感染
**用法與用量**
**本藥須由醫師處方使用**
**成人：**
Clarithromycin 之成人及 12 歲以上兒童一般建議劑量為 250 mg 膜衣錠，每天二次，每次一錠。較嚴重之感染，劑量可增加至 500 mg 每天二次。一般療程為 5-14 天，但社區型的肺炎和鼻竇炎的治療需治療 6-14 天。受分枝桿菌感染之病人：受分枝桿菌感染的成人其建議劑量為 500 mg 每天二次。
**兒童：**
只要有顯示出臨床及微生物學上的效益，治療受散播型禽結核分枝桿菌群 (MAC) 感染之 AIDS 病人應持續使用。Clarithromycin 與其他抗分枝桿菌藥物一起使用。
其他非結核分枝桿菌的治療，應在醫師之判斷下繼續治療。
禽結核分枝桿菌群預防劑量：Clarithromycin 之成人建議劑量為 500 mg 每天二次。
用於治療齒源性感染之治療，clarithromycin 之劑量為每次一錠 250 mg 膜衣錠，每天二次，使用 5 天。

**根除幽門螺旋桿菌之建議劑量範圍為：**
**三合一療法**
Clarithromycin 500 mg 每天二次併服 lansoprazole 30 mg 每天二次及 amoxicillin 1000 mg 每天二次使用 10 天。
Clarithromycin 500 mg 每天二次、amoxicillin 1000 mg 每天二次及 omeprazole 20 mg 每天二次一起服用 7 到 10 天。

**二合一療法**
Clarithromycin 500 mg 每天三次和 omeprazole 每天 40 mg，一起服用 14 天，接下來的 14 天每天服用 omeprazole 20 mg 或 40 mg。
Clarithromycin 500 mg 每天三次與 lansoprazole 每天 60 mg 一起服用 14 天。要完全的使潰瘍復原，則可能需要進一步的酸抑制。

**腎功能不全病人：**
肌酸酐清除率低於 30 mL/min 之腎功能不全病人，clarithromycin 之劑量須減半，即 250 mg 每天一次，或在較嚴重的感染以 250 mg 每天兩次。這些病人不得連續使用超過 14 天。
**兒童**
本 clarithromycin 速放劑型尚未對小於 12 歲之兒童進行研究。
**禁忌**

- Clarithromycin 禁用於已知對大環內酯 (macrolide) 抗生素或任何賦形劑過敏之病人（請參閱”**賦形劑**”節）。
- Clarithromycin 不得與下列藥物同時投與：
  - 如 astemizole、cisapride、pimozide、terfenadine，因為可能會造成 QT 延長及心律不整，包括心室心搏過速、心室纖維顫動及 torsades de pointes（請參閱”**藥物交互作用**”）。
  - Clarithromycin 禁止與 ergot alkaloids（如，ergotamine 或 dihydroergotamine）併用，因為可能會造成 ergot 毒性。（請參閱”**藥物交互作用**”說明）。
  - Clarithromycin 禁止與 midazolam 併用（請參閱”**藥物交互作用**”說明）。
  - Clarithromycin 不應使用於有 QT 延長（先天性或曾有 QT 延長記錄者）或心室心律不整病史，包括 torsades de pointes（多型性心室心律不整）病史的病人（請參閱”**警語及注意事項**”和”**藥物交互作用**”說明）。
  - Clarithromycin 不應使用於有嚴重肝衰竭伴有腎功能不全的病人。
  - Clarithromycin 不應與經由 CYP3A4 廣泛代謝之 HMG-CoA 還原酶抑制劑 (statins) 如 lovastatin 或 simvastatin 併用，因為可能有增加發生肌肉病變 (myopathy)，包括橫紋肌溶解症的風險。（請參閱”**警語及注意事項**”）。
  - Clarithromycin（與其他強效 CYP3A4 抑制劑）不應與 colchicine 併用（請參閱”**警語及注意事項**”和”**藥物交互作用**”說明）。
  - Clarithromycin 不應與 ticagrelor 或 ranolazine 併用。

**警語及注意事項**
Clarithromycin 應避免使用於有低血鉀症且未校正的病人（有 QT 延長的風險）。使用任何抗微生物治療，如 clarithromycin，來治療幽門螺旋桿菌 (*H. pylori*) 感染，對抗藥性微生物會有選擇性。在未對懷孕婦女小心衡量治療效益及危險性，特別是在懷孕的前 3 個月內，醫師不應對懷孕婦女開 clarithromycin 的處方。和其他的抗生素一樣，長期使用可能導致不具感受性的細菌及真菌菌落數目增加。如果發生嚴重感染 (superinfection)，應立即停用 clarithromycin 的治療。Clarithromycin 主要由肝臟排泄。因此，對肝功能不全之病人應謹慎使用此種抗生素。對中度至嚴重腎功能不全之病人亦應謹慎使用此種抗生素。對嚴重腎功能不全的病人應謹慎使用。曾有報導使用 clarithromycin 而發生肝功能不良，包括肝功能指數升高和肝細胞毒性和/或膽汁阻塞性肝炎（有或無黃疸）的報告。此肝功能不良可能是嚴重的且通常是可逆的。曾有報導有一些肝臟衰竭導致死亡的案例，通常與嚴重的潛在疾病和/或併用藥物有關。如果發生肝炎症狀與徵候，如食慾缺乏、黃疸、深茶色尿液、搔癢、腹部膨滿，應立即停用 clarithromycin。幾乎所有的抗菌製劑，包括大環內酯類藥物，都有產生偽膜性結腸炎 (Pseudomembranous colitis) 的報告，嚴重程度從輕微到危及生命皆有可能。幾乎使用所有的抗菌製劑，包括 clarithromycin，都有產生與難治梭狀芽胞桿菌 (*Clostridium difficile*) 相關的腹瀉 (CDAD) 的報告，嚴重程度從輕微、腹瀉到危及生命的結腸炎皆有可能。使用抗生素治療改變了結腸正常菌群生態，而可能導致 *C. difficile* 的過度生長。所有使用抗生素治療後產生腹瀉的病人，皆必須考慮可能為 CDAD。應注意醫療病史，因為曾有報導在投與抗生素後超過兩個月才發生 CDAD 的報告。

**秋水仙素 (Colchicine)**
上市後之報告指出，同時投與 clarithromycin 與 colchicine 會產生 colchicine 毒性，特別是對年長病人，其中一些是發生在腎功能受損的病人。這些病人曾有死亡的報告（請參閱”**藥物交互作用 - Colchicine**”說明）。併用 clarithromycin 和秋水仙素是禁止的（請參閱”**禁忌**”）。
Clarithromycin 與 triazolobenzodiazepines 類藥品，如 triazolam 和注射或口腔粘膜投與 midazolam，併用時應謹慎（請參閱”**藥物交互作用**”）。
**QT 間隔延長**
已被發現使用大環內酯類藥物包括 clarithromycin 治療會延長心臟再極化和 QT 間隔，可能造成心律不整和 torsades de pointes 的風險（請參閱”**不良反應**”）。因此，由於以下幾種情況可能導致心室性心律不整的風險增加（包括 torsades de pointes），clarithromycin 應謹慎用於以下病人：

- 用於病人患有冠狀動脈疾病、嚴重心臟功能不全傳導障礙或臨床相關之心搏緩慢
- 病人患有電解質紊亂如低鎂血症。**Clarithromycin 不應給與低鎂血症病人**（請參閱”**禁忌**”）。
- 病人併用其他可能造成 QT 延長相關的藥物時，須謹慎使用（請參閱”**藥物交互作用**”）。
- Clarithromycin 禁止併用 **astemizole、cisapride、pimozide 和 terfenadine**（請參閱”**禁忌**”）。
- Clarithromycin 不應使用於病人有先天性或記錄曾有 QT 間隔延長或心室性心律不整的病史（請參閱”**禁忌**”）。

**肺炎**
有鑑於肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 對大環內酯抗生素出現抗藥性，處方 clarithromycin 以治療社區感染性肺炎時，進行敏感性測試是很重要的。用於治療院內感染的肺炎時，clarithromycin 應與其他適當的抗生素併用。
**皮膚及軟組織之輕微至中度感染**
這類感染通常大多是由金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 及膿腫鏈球菌 (*Streptococcus pyogenes*) 所引起，這兩種細菌都可能對大環內酯抗生素具抗藥性所以進行敏感性測試很重要。在無法使用乙型內醣胺酶（如：對藥物過敏的情況下，其他抗生素如：clindamycin，可做為首選藥物。目前認為大環內酯抗生素只在某些皮膚與軟組織感染扮演角色，如：微小棒狀桿菌 (*Corynebacterium minutissimum*) 引起的尋常瘡癤和丹毒，以及無法使用 penicillin 治療的狀況。如發生嚴重的過敏反應，如：全身性過敏反應、嚴重皮膚過敏反應 (severe cutaneous adverse reactions, SCAR)(例如：急性廣泛性發疹性膿疱症 (Acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP)、Stevens-Johnson 症候群、毒性表皮壞死溶解、嗜伊紅血球過多性藥疹與全身症狀 (DRESS) 及過敏性紫斑症 (Henoch-Schonlein purpura))，應立即停用 clarithromycin，並立即以適當療法進行治療。
Clarithromycin 與誘發細胞色素 CYP3A4 酵素的藥物併用時，須小心使用（詳閱”**藥物交互作用**”）。
使用 clarithromycin 與其他大環內酯類藥物，以及 lincomyacin 和 clindamycin 可能有交叉抗藥性產生，應特別注意。

**HMG-CoA 還原酶抑制劑 (statins)**
Clarithromycin 禁止與 lovastatin 與 simvastatin 併用（請參閱**禁忌**）。當處方 clarithromycin 與其他 statins 時應謹慎小心。曾有使用 clarithromycin 的病人併用這些 statins 藥物時發生橫紋肌溶解症之報告。若使用 clarithromycin 治療無法避免在治療期間使用 statin 時，應監測病人重症肌無力的症狀與癱瘓。建議處方最低核准劑量之 statin。應考慮使用非經 CYP3A 代謝的 statin 類藥物（如，fluvastatin)(詳閱”**藥物交互作用**”）。
**口服降血糖藥 / 胰島素**
當 clarithromycin 與口服降血糖藥（如 sulphonylurias）及 / 或胰島素併用時，可能造成顯著的低血糖症。建議應小心監測血糖。
**口服抗凝血劑**
當 clarithromycin 與 warfarin 併用時，有嚴重出血及國際標準化比值 (INR) 與凝血酶原時間 (prothrombin time) 顯著升高的風險。當病人同時接受 clarithromycin 與口服抗凝血劑時，應頻繁地監測國際標準化比值與凝血酶原時間。

**藥物交互作用**
由於可能產生嚴重的藥物交互作用，嚴格禁止併用下列藥物：
**Cisapride、pimozide、astemizole and terfenadine**
曾有同時投與 cisapride 與 clarithromycin 的病人其 cisapride 的血中濃度升高的報告。這可能會導致 QT 間隔延長及心律不整包括心室性心搏過速、心室纖維顫動和 torsades de pointes（多型性心室心律不整）。相似的作用亦在併服 clarithromycin 與 pimozide 的病人觀察到（請參閱”**禁忌**”說明）。大環內酯類曾被報導會改變 terfenadine 的代謝而使 terfenadine 濃度上昇，此現象偶而與心律不整，如 QT 間隔延長、心室心搏過速、心室纖維顫動和 torsades de pointes 有關（請參閱”**禁忌**”說明）。在一 14 位健康受試者之試驗中，同時投與 clarithromycin 與 terfenadine，結果血清中的 terfenadine 的酸性代謝物濃度增加 2-3 倍且 QT 間隔延長，但未產生任何臨床上一可偵測到的作用。相似的作用亦在併服 astemizole 和其他大環內酯類觀察到。
**Ergot alkaloids**
上市後報導指出，同時投與 clarithromycin，以及 ergotamine 或 dihydroergotamine 曾產生與急性 ergot 毒性有關之血管痙攣，以及肢端和中樞神經系統之缺血。Clarithromycin 禁止與 ergot alkaloids 併用（請參閱”**禁忌**”說明）。
**HMG-CoA 還原酶抑制劑 (statins)**
Clarithromycin 禁止與 lovastatin 與 simvastatin 併用（請參閱**禁忌**），因為這些 statins 經由 CYP3A4 廣泛代謝，若與 clarithromycin 併用治療會增加它們的血中濃度，併而增加肌肉病變的風險，包括橫紋肌溶解症。曾有使用 clarithromycin 的病人使用這些 statins 藥物時發生橫紋肌溶解症之報告。若使用 clarithromycin 治療無法避免，在治療期間應停用 lovastatin 或 simvastatin。當處方 clarithromycin 與 statins 時應謹慎小心。應考慮使用非經 CYP3A 代謝的 statin 類藥物（如，fluvastatin）。當併用 clarithromycin 與非列為禁忌之 statins 治療無法避免的情況下，建議處方最低核准劑量之 statin，且 atorvastatin 不可超過每日 20 mg，pravastatin 不可超過每週 40 mg 之建議劑量。應監測病人重症肌無力的症狀與癱瘓。

**其他藥物對 clarithromycin 的影響**

能誘發 CYP3A 活性的藥物（如：rifampicin、phenytoin、carbamazepine、phenobarbital 及 St John’ s Wort）可能會促進 clarithromycin 的代謝，使其血藥濃降至治療濃度以下而減損藥效。此外，可能需要監測 CYP3A 誘發劑的血中濃度。因 clarithromycin 會抑制 CYP3A 而可能使這些藥物的濃度升高（請參閱所服用的 CYP3A4 抑制劑之相關產品資訊）。同時服用 rifabutin 與 clarithromycin 可能造成 rifabutin 血中濃度增加，而 clarithromycin 血中濃度降低，且升高葡萄膜炎的風險。
下列藥物為已知或懷疑會影響 clarithromycin 在循環系統中的濃度；可能需要調整 clarithromycin 的劑量或考慮其他替代治療。
**Efavirenz、nevirapine、rifampicin、rifabutin 及 rifapentine**
諸如 efavirenz、nevirapine、rifampicin、rifabutin 及 rifapentine 等藥物為細胞色素 P450 代謝系統的強誘導劑，可能會加速 clarithromycin 的代謝，因而降低 clarithromycin 的血漿濃度，同時會提高一種也具有抗菌活性的代謝物 14 (R)-hydroxy-clarithromycin (14- 羥基- clarithromycin) 之濃度。當 clarithromycin 與 14- 羥基- clarithromycin 對不同細菌的抗菌活性並不相同，因為 clarithromycin 與酵素誘導劑併用，會影響預期的治療效果。

**Etravirine**
Etravirine 會降低 clarithromycin 的暴露量，但會使其活性代謝物 14-OH-clarithromycin 濃度增加。由於 14-OH-clarithromycin 對抗禽結核分枝桿菌活 (*Mycobacterium avium* complex, MAC) 的活性較低，藥物對抗此病原的整體活性可能因而改變，因此，應考慮以其他藥物代替 clarithromycin 以治療抗禽結核分枝桿菌群 (MAC)。

**Fluconazole**
21 位健康自願受試者，同時投與 fluconazole 每天 200 mg 與 clarithromycin 每天兩次、每次 500 mg，導致 clarithromycin 平均穩定狀態最小濃度 (Cmin) 增加 33%，而曲線下面積 (AUC) 增加 18%。併用 fluconazole 對於活性代謝物 14 - 羥基- clarithromycin 的穩定狀態濃度並無顯著影響。不需調整 clarithromycin 劑量。

**Ritonavir**
由一每 8 小時投與 ritonavir 200 mg 及每 12 小時投與 clarithromycin 500 mg 之藥物併用的藥物動力學試驗結果顯示，clarithromycin 的代謝明顯被抑制。併服 ritonavir 會使 clarithromycin 的 Cmax 增加 31%，Cmin 增加 182% 及 AUC 增加 77%，14 - 羥基- clarithromycin 的形成被完全抑制。由於 clarithromycin 的治療劑量區間廣泛，腎功能正常的病人不需要調整劑量。然而，腎功能不全的病人就須考慮以下劑量之調整：病人的肌酸酐廓清率 (CL<sub>CR</sub>) 介於 30-60 mL/min，clarithromycin 的劑量需減少 50%。病人的 CL<sub>CR</sub> 小於 30 mL/min，clarithromycin 的劑量需減少 75%。Clarithromycin 的劑量超過每天 1 gm 時，不應與 ritonavir 併服。以 ritonavir 做為藥動學促進劑且併用其他 HIV 蛋白酶抑制劑（包括 atazanavir 與 saquinavir）用於治療腎功能不佳的病人時，應考慮以類似方式調整劑量（請參閱下節”**雙向藥物交互作用**”）。
**Clarithromycin 對其他藥物的影響**
**抗心律不整藥物**
曾有上市後報導併用 clarithromycin 與 quinidine 或 disopyramide 而發生 torsades de pointes 的報告。當這些藥物與 clarithromycin 併用時，應監測心电图觀察是否發生 QT 間隔延長。使用 clarithromycin 治療期間應監測這些藥物的血清濃度。已有併用 clarithromycin 與 disopyramide 發生低血糖的上市後報導。因此，併用 clarithromycin 與 disopyramide 期間要進行血糖濃度的監測。

**口服降血糖藥 / 胰島素**
當與某些降血糖藥（如，nateglinide、pioglitazone、repaglinide 及 rosiglitazone）併用時，clarithromycin 可能與抑制 CYP3A 酶有關而造成低血糖症。建議應小心監測血糖。

**以 CYP3A 為基礎的交互作用**

已知 clarithromycin 會抑制 CYP3A，當與其他主要經由 CYP3A 代謝的藥物併用時，可能導致這些併用藥物的濃度升高而增加或延長藥物的治療效果以及不良反應。病人接受其他已知為 CYP3A 酵素基質的藥物進行治療時，尤其當此 CYP3A 基質的安全濃度範圍狹窄（如 carbamazepine），及 / 或此基質是藉由 CYP3A 廣泛代謝時，使用 clarithromycin 應特別小心。當病人同時併用 clarithromycin 時，可能須考慮調整劑量，且當可行時，應密切監測主要藉由 CYP3A 代謝的藥物之血清濃度。下列為已知或懷疑經由同一 CYP3A 異構酶代謝之藥物或藥品分類：alprazolam、astemizole、carbamazepine、cilostazol、cisapride、cyclosporine、disopyramide、多角鹼、lovastatin、methylprednisolone、midazolam、omeprazole、口服抗凝血劑（如 warfarin）、非典型抗精神病藥物（如 quetiapine）、pimozide、quinidine、rifabutin、sildenafil、simvastatin、tacrolimus、terfenadine、triazolam 和 vinblastine 等（此未包括所有藥品在列）。在細胞色素 P450 系統內，經由其他異構酶以相似的代謝機制而有交互作用之藥物包括：phenytoin、theophylline 和 valproate。

**Omeprazole**

健康成年受試者同時投與 clarithromycin（每 8 小時投與 500 mg）與 omeprazole（每天 40 mg）。併用 clarithromycin 時，其 omeprazole 穩定狀態血漿濃度增加（Cmax、AUC<sub>0-24</sub> 及 T<sub>1/2</sub> 分別增加 30%、89% 與 34%）。當 omeprazole 單獨投與時，平均 24 小時胃中 pH 值為 5.2，當 omeprazole 與 clarithromycin 併用時則為 5.7。

**Sildenafil、tadalafil 及 vardenafil**

每一個這些磷酸雙鹼酶抑制劑皆由，或至少部份是由 CYP3A 代謝，當併用 clarithromycin 可能會抑制 CYP3A。當併用 clarithromycin 與 sildenafil、tadalafil 或 vardenafil 時，很可能會造成磷酸雙鹼酶抑制劑的暴露增加。當 sildenafil、tadalafil 及 vardenafil 與 clarithromycin 併用時，應考慮降低這些藥物的劑量。

**Theophylline、carbamazepine**

臨床研究結果顯示，當 theophylline 或 carbamazepine 與 clarithromycin 併服時，其血中濃度會出現不多但統計意義的增加 (p≤0.05)。

**Tolterodine**

Tolterodine 的主要代謝途徑是藉由細胞色素 P450 的 2D6 異構物 (CYP2D6) 代謝。然而，在缺乏 CYP2D6 的族群中，是藉由 CYP3A 路徑代謝。在此族群中，抑制 CYP3A 會導致 tolterodine 血清濃度明顯提高。在 CYP2D6 代謝差的族群時，平均在 CYP3A 抑制劑時（如 clarithromycin），可能必須降低 tolterodine 的劑量。

**Triazolobenzodiazepines（如 alprazolam、midazolam、triazolam）**

當 midazolam 與 clarithromycin 錠劑（500 mg 每天兩次）併用時，以靜脈投與 midazolam，midazolam AUC 會增加 2.7 倍。若 clarithromycin 併用靜脈投與 midazolam，需密切監測病人以便調整劑量。Midazolam 經由口腔粘膜的途徑過這藥物，這可以繞過系統前排除藥物，可能造成與靜脈注射 midazolam 後（而非以口服給藥）觀察到類似的相互作用。

其他以 CYP3A 代謝的 benzodiazepines（包括 triazolam 與 alprazolam）也適用相同的注意事項。對於並非依賴 CYP3A 進行排除的 benzodiazepines（如，temazepam、nitrazepam、lorazepam），不大可能與 clarithromycin 發生臨床重要的交互作用。

曾有上市後報告指出，同時併服 clarithromycin 與 triazolam 會產生藥物交互作用以及中樞神經系統 (CNS) 作用（如因倦以及紊亂）。建議監測病人中樞神經系統藥理作用的增加。

**其他藥物交互作用**

**Colchicine**

Colchicine 是 CYP3A 及藥物排出輸送體，P 糖蛋白 (P-glycoprotein；Pgp) 的基質。已知 clarithromycin 及其他大環內酯會抑制 CYP3A 及 Pgp。當同時併用 clarithromycin 及 colchicine 時，clarithromycin 對 Pgp 及 CYP3A 的抑制作用，可能導致血中 colchicine 的含量增加。禁止併用 clarithromycin 和秋水仙素（請參閱”**警語及注意事項**”說明）。

**毛地黃 (Digoxin)**

毛地黃被認為是藥物排出輸送體，P 糖蛋白 (P-glycoprotein；Pgp) 的基質。已知 clarithromycin 會抑制 Pgp。當同時投與 clarithromycin 與毛地黃，clarithromycin 會抑制 Pgp 而導致毛地黃的暴露量提高。在上市後監督報告中，也曾有病人同時併服 clarithromycin 與毛地黃而發生血清毛地黃濃度上升的報導。已有病人產生符合毛地黃毒性的臨床症狀，包括有致死危險的心律不整。當病人同時服用毛地黃與 clarithromycin 時，應小心監測血清毛地黃濃度。

**Zidovudine**

對被 HIV 感染的成人病人同時口服投與 clarithromycin 錠劑及 zidovudine，可能會降低 zidovudine 於穩定狀態的濃度。因為 clarithromycin 似乎會干擾到同時服用之 zidovudine 的吸收，此交互作用可藉由安排 clarithromycin 及 zidovudine 交錯投藥（間隔 4 小時）而大幅避免。在被 HIV 感染的病童同時服用 clarithromycin 及 zidovudine 或 dideoxyinosine，此交互作用並未發生。

**Phenytoin 及 Valproate**

曾有自發性通報或發表於文獻的報告指出：CYP3A 抑制劑，包含 clarithromycin，會與一般認定非經 CYP3A 代謝的藥物（如：phenytoin 與 valproate）產生交互作用。在這些藥物與 clarithromycin 同時使用時，建議測定其血中濃度。曾有血中濃度升高的報告。

**雙向藥物交互作用**

**Atazanavir**

Clarithromycin 及 atazanavir 都是 CYP3A 的基質與抑制劑，且已顯示具有雙向藥物交互作用。併用 clarithromycin（500 mg 每天兩次）與 atazanavir（400 mg 每天一次），結果 clarithromycin 暴露量增加 2 倍，14 - 羥基-clarithromycin 的暴露量減少 70%，而 atazanavir 的 AUC 增加 28%。由於 clarithromycin 的治療劑量區間廣泛，腎功能正常的病人不需要調整劑量。然而，腎功能普通的病人（肌酸酐廓清率為 30 到 60 mL/min），clarithromycin 的劑量需減少 50%。病人的肌酸酐廓清率小於 30 mL/min，應使用適當的 clarithromycin 配方便 clarithromycin 的劑量減少 75%。Clarithromycin 的劑量超過每天 1000 mg 時，不應與蛋白酶抑制劑併服。

**鈣離子通道阻斷劑**

併用 clarithromycin 與經由 CYP3A4 代謝之鈣離子通道阻斷劑（如，verapamil, amlodipine, diltiazem）應小心因為有產生低血壓的風險。因為交互作用產生，clarithromycin 與鈣離子通道阻斷劑的血中濃度會增加。低血壓、緩慢性心律不整及乳酸中毒曾在併用 clarithromycin 與 verapamil 的病人中被發現。

**Itraconazole**

Clarithromycin 及 itraconazole 皆為 CYP3A 的基質與抑制劑，因而導致雙向藥物交互作用。Clarithromycin 可能會增加 itraconazole 的血漿濃度，同時 itraconazole 也可能會增加 clarithromycin 的血漿濃度。病人同時服用 itraconazole 及 clarithromycin 時，應密切監控藥理作用所增加或延長的症狀與徵兆。

**Saquinavir**

Clarithromycin 及 saquinavir 皆為 CYP3A 的基質與抑制劑，且已顯示具有雙向藥物交互作用。12 位健康受試者，同時投與 clarithromycin（每天兩次，每次 500 mg）與 saquinavir（軟膠囊，1200 mg 每天三次），結果 saquinavir 的穩定狀態 AUC 與 Cmax 值較單獨使用 saquinavir 時分別提高 177% 與 187%。Clarithromycin 的 AUC 與 Cmax 值則較單獨使用 clarithromycin 時提高約 40%。在劑量 / 配方研究有限的時間內，併用兩種藥物不需要調整劑量。使用軟膠囊配方進行藥物交互作用研究所觀察到的結果可能無法代表使用 saquinavir 硬膠囊時會產生的影響。單獨使用 saquinavir 進行藥物交互作用研究所觀察到的結果可能無法代表 saquinavir/ritonavir 合併治療時會產生的影響。當 saquinavir 併用 ritonavir 時，應考慮 ritonavir 對 clarithromycin 的潛在影響（參照**藥物交互作用**）。

**懷孕與授乳期間的使用**

**懷孕**

Clarithromycin 用於懷孕期間的安全性尚未建立。因此，若未仔細衡量利益與風險，本品不建議使用於懷孕婦女。Clarithromycin 會分泌到人類母乳中。

**授乳期間**

Clarithromycin 用於授乳期間的安全性尚未建立。Clarithromycin 會分泌到人類母乳中。
**對駕駛與操作機械能力的影響**
目前並無 clarithromycin 對駕駛與操作機械能力的影響之相關資料。定向力駕駛或操作機械前，應將使用本品可能造成頭昏、眩暈、精神混亂及定向力障礙的潛在風險列入考量。

**不良反應**

使用 clarithromycin 發生頻率最高與最常見的不良反應，在成人及兒童皆為：腹痛、腹瀉、噁心、嘔吐及味覺錯亂。這些不良反應通常症狀輕微，且和目前已知的大環內酯抗生素之安全性概況一致。在臨床試驗中，比較早已存有分枝桿菌感染的病人與先前未曾感染的病人，發現兩族群的胃腸道副作用發生率並無明顯差異。

下表為 clarithromycin 速效錠、口服懸液用顆粒劑、靜脈注射劑（Note：本劑型在台北登記上市）、持續性藥錠及緩釋錠（Note：本劑型在台北登記上市）在臨床試驗中與上市後使用經驗所報告的不良反應。

經認定為可能與使用 clarithromycin 有關的反應，以器官系統分類及頻率以下列方式表示：非常常見 (≥1/10)、常見 (≥1/100 至 <1/10)、不常見 (≥1/1000 至 <1/100) 及未知（在上市後使用經驗所報告的副作用；由現有資料無法估算）。發生頻率相同的不良反應再依嚴重度由重至輕依序排列。

Clarithromycin 的不良反應報告				
身體器官分類	非常常見 ≥ 1/10	常見 ≥ 1/100 to < 1/10	不常見 ≥ 1/1,000 to < 1/100	未知（無法由現有資料估算）
感染與寄生蟲			蜂窩性組織炎 <sup>1</sup> 、念珠菌感染 <sup>3</sup> 、胃腸道感染	偽膜性結腸炎、丹毒

血液與淋巴系統異常		白血球減少、嗜中性球減少 <sup>4</sup> 、血小板增多 <sup>3</sup> 、嗜伊紅血球增多 <sup>4</sup>	顆粒性白血球缺乏、血小板減少
免疫系統異常		類全身性過敏反應 <sup>1</sup> 、過敏	全身性過敏反應、血管性水腫
代謝與營養異常		厭食、食慾降低	
精神病學異常	失眠	焦慮、神經質 <sup>3</sup>	精神失調、精神紊亂、人格解離、憂鬱、定向力障礙、妄想、異常的夢境、狂躁症
神經系統異常	味覺障礙、頭痛	喪失意識 <sup>1</sup> 、運動困難 <sup>1</sup> 、頭昏、嗜睡、顫抖	抽搐、喪失味覺（局部或全部）、嗅覺障礙或錯亂、喪失嗅覺、感覺異常
耳朵與內耳迷路異常		眩暈、聽力受損、耳鳴	耳聾
心臟異常		心跳停止 <sup>1</sup> 、心房纖維顫動 <sup>1</sup> 、心電圖QT間隔延長、期外收縮 <sup>1</sup> 、心悸	Torsade pointes、心室心搏過速、心室顫動
血管異常	血管擴張 <sup>1</sup>		出血
呼吸、胸廓與縱隔異常		氣喘 <sup>1</sup> 、鼻出血 <sup>2</sup> 、肺栓塞 <sup>1</sup>	
胃腸異常	腹瀉、嘔吐、消化不良、噁心、腹痛	食道炎 <sup>1</sup> 、胃食道逆流 <sup>2</sup> 、胃炎、肛門痛 <sup>2</sup> 、口腔炎、舌炎、腹脹 <sup>4</sup> 、便秘、口乾、打嗝、脹氣	急性胰臟炎、舌頭變色、牙齒變色
肝膽異常	肝功能檢查異常	膽汁鬱積 <sup>4</sup> 、肝炎 <sup>4</sup> 、丙氨酸轉胺酶（alanine aminotransferase）升高、天門冬胺酸轉胺酶（aspartate aminotransferase）升高、γ- 羧氨酸轉移酶（gamma-glutamyl transferase）升高 <sup>4</sup>	肝衰竭、肝細胞性黃疸
皮膚與皮下組織異常	出疹、多汗症	水泡性皮膚炎 <sup>1</sup> 、搔癢、蕁麻疹、斑丘疹 <sup>3</sup>	嚴重皮膚過敏反應（SCAR）（例如：急性廣泛性發疹性膿疱症（AGEP）、Stevens-Johnson 症候群、毒性表皮壞死溶解症、嗜伊紅血球過多性藥疹與全身症狀（DRESS）、青春痘
骨骼肌與結締組織異常		肌肉痙攣 <sup>3</sup> 、骨骼肌僵硬 <sup>1</sup> 、肌肉疼痛 <sup>2</sup>	橫紋肌溶解症 <sup>2</sup> 、** 肌肉病變
腎臟與泌尿系統異常		血液肌酐升高 <sup>1</sup> 、血中尿素氮度升高 <sup>1</sup> 、心神不安 <sup>4</sup> 、發燒 <sup>3</sup> 、無力、胸痛 <sup>4</sup> 、畏寒 <sup>4</sup> 、疲勞 <sup>4</sup>	腎衰竭、間質性腎炎
全身性異常與用藥部位問題	注射部位靜脈炎 <sup>1</sup>	注射部位疼痛 <sup>1</sup> 、注射部位發炎 <sup>1</sup>	
實驗室數據		白蛋白球蛋白比例異常 <sup>1</sup> 、血中鹼性磷酸酶升高 <sup>4</sup> 、血中乳酸去氫酶升高 <sup>4</sup>	國際標準化比值（INR）升高、凝血時間延長、尿液中乳酸去氫酶升高 <sup>4</sup> 、顏色異常

<sup>\*</sup> 由於這些反應為自發性通報，無法得知母數大小，因此其發生頻率的估算結果可能不能盡信，亦無法完全依此判定不良反應與用藥治療的因果關係。據估計，clarithromycin 的總治療數超過 10 億病人天。

<sup>\*\*</sup> 有些橫紋肌溶解症案例是發生在 clarithromycin 併用其他已知與產生橫紋肌溶解症有關之藥物（如 statins、fibrates、colchicine 或 allopurinol）。

<sup>1</sup> 僅限於注射用粉劑的 ADR 報告

<sup>2</sup> 僅限於緩釋錠的 ADR 報告

<sup>3</sup> 僅限於口服懸液用顆粒劑的 ADR 報告

<sup>4</sup> 僅限於速效錠的 ADR 報告

**免疫受損 (Immunocompromised) 之病人**

以較高劑量 clarithromycin 長期治療遭分枝桿菌感染的 AIDS 和其他免疫受損的病人，通常很難區分產生的不良反應是與 clarithromycin 可能相關、或是 HIV 疾病的原發性病徵、或併發的疾病。

在成人病人，以 clarithromycin 每日總劑量 1000 mg 治療的病人，最常被報導之副作用包括：噁心、嘔吐、味覺異常、腹痛、腹瀉、紅疹、胃腸脹氣、頭痛、便秘、聽覺障礙、血清麩草酸轉胺基酶（SGOT）和血清麩焦葡萄糖胺轉胺基酶（SGPT）值昇高。另外，不常見的副作用包括呼吸困難、失眠和口乾。

對這些免疫受損的病人評估其超出該檢驗項目嚴重異常標準（如，極高或極低值）之實驗室數據。基於這個標準，約 2-3% 以 clarithromycin 1000 mg/day 治療之病人，結果產生嚴重的 SGOT、SGPT 值異常升高及白血球細胞及血小板數目異常降低之情形。少數的病人也有 BUN 上升的變化。

**過量**
報告指出，服食大量的 clarithromycin 可預期會引起胃腸症狀。一名具有躁鬱症病史的病人服用 clarithromycin 8 公克之後，顯示出精神狀態改變、偏執行為、低血鉀症以及低血氧症。伴隨過量所產生的不良反應必須以立即排除未被吸收的藥品及支持性療法來治療。如同其他大環內酯一樣，血清 clarithromycin 濃度不認為會受血液透析或腹膜透析而有顯著影響。

**藥理特性**

**藥效學特性**

藥理治療分類：全身性抗菌劑 Antibacterial，大環內酯

ATC-Code：J01FA09

Clarithromycin 是一種半合成大環內酯（macrolide）抗生素，將 erythromycin 內環羧（lactonic ring）上第 6 個位置的羥基（hydroxyl；OH）以 CH<sub>3</sub>O 取代所得到的。明確地說 clarithromycin 是 6-O-methyl erythromycin A。此具苦味之白色或淡白色結晶粉末，幾乎沒有氣味，基本上不溶於水，輕微溶解於乙醇、甲醇和 acetonitrile 中。其分子量為 747.96。

**微生物學：**

Clarithromycin 藉由與感受性細菌的 50S 核糖體次單位結合，及抑制蛋白質的合成來發揮其對抗細菌的作用。

Clarithromycin 已證明在體外不論是對標準細菌株或臨床分離株皆具有很好的抗菌活性。對廣泛的菌種如好氧性、厭氧性革蘭氏陽性菌和革蘭氏陰性菌的抗菌作用都很強。一般而言，clarithromycin 的最低抑菌濃度（minimum inhibitory concentration；MIC）不到 erythromycin 的最低抑菌濃度的一半。

在體外的數據顯示，clarithromycin 具有很好的對抗嗜肺性退伍軍人桿菌（*Legionella pneumophila*）和肺炎黴漿菌（*Mycoplasma pneumoniae*）的活性。

Clarithromycin 在中性 pH 對幽門螺旋桿菌（*Helicobacter pylori*）的殺菌活性比在酸性 pH 更強。在體外和體內的數據顯示此抗生素對分枝桿菌類的活性具有臨床上的意義。體外數據顯示腸內菌、假單胞菌屬和其他非乳酸發酵革蘭氏陰性菌對 clarithromycin 不具感受性。

Clarithromycin 在體外試驗及臨床感染上通常對下列微生物有效，如在**適應症**章節所示：

**嗜氧性革蘭氏陽性菌：**金黃葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*）、肺炎鏈球菌（*Streptococcus pneumoniae*）、膿腫鏈球菌（*Streptococcus pyogenes*）、單核球多性李斯特菌（*Listeria monocytogenes*）。

**嗜氧性革蘭氏陰性菌：**流行感冒嗜血桿菌（*Haemophilus influenzae*）、副流行感冒嗜血桿菌（*Haemophilus parainfluenzae*）、*Moraxella catarrhalis*、淋病奈瑟菌（*Neisseria gonorrhoeae*）、嗜肺性退伍軍人桿菌（*Legionella pneumophila*）。

**其他微生物：**肺炎黴漿菌（*Mycoplasma pneumoniae*）、肺炎披衣菌（*Chlamydia pneumoniae*）(TWAR)。

**分枝桿菌屬：**麻瘋分枝桿菌（*Mycobacterium leprae*）、堪薩斯分枝桿菌（*Mycobacterium kansasii*）、龜鱧結核桿菌（*Mycobacterium chelonae*）、偶然結核桿菌（*Mycobacterium fortuitum*）、禽結核分枝桿菌群（*Mycobacterium avium complex*-MAC）：含禽結核分枝桿菌（*Mycobacterium avium*）和細胞內分枝桿菌（*Mycobacterium intracellulare*）。

乙型內酰胺酶（Beta-lactamase）的產生並不會影響 clarithromycin 的活性。

**註解：**對 methicillin 具抗藥性的大部分菌株以及對 oxacillin 具抗藥性的金黃色葡萄球菌，對 clarithromycin 具有抗藥性。

**螺旋桿菌屬：**幽門螺旋桿菌

對 104 位病人在治療前做細菌培養，分離出幽門螺旋桿菌（*H. pylori*）且測定其 clarithromycin 的最低抑菌濃度（MIC）。其中有 4 位病人有抗藥性菌株，2 位病人有中間感受性菌株，和 98 位病人有感受性菌株。
有以下的體外資料，但其臨床意義尚未知。

Clarithromycin 在體外對以下微生物大部份的菌株具有活性；然而，以 clarithromycin 治療因這些微生物所引起之臨床感染的安全性及有效性，尚未在適當且控制良好的臨床試驗被確立。

**嗜氧性革蘭氏陽性菌：**無乳鏈球菌（*Streptococcus agalactiae*）、鏈球菌屬（*Streptococci*, Group C,F,G）和緩鏈球菌（*Viridans group streptococci*）。

**嗜氧性革蘭氏陰性菌：**百日咳桿菌（*Bordetella pertussis*）、鼠敗血桿菌屬（*Pasteurella multocida*）。

**厭氧性革蘭氏陽性菌：**產氣炭核梭菌（*Clostridium perfringens*）、膿球菌屬（*Peptococcus niger*）、產瘡初油酸菌（*Propionibacterium acnes*）。

**厭氧性革蘭氏陰性菌：***Bacteroides melaninogenicus*。

**螺旋體屬：***Borrelia burgdorferi*、梅毒螺旋體（*Treponema pallidum*）。

**彎曲桿菌屬：**空腸彎曲菌（*Campylobacter jejuni*）。

Clarithromycin 在人類及其他靈長類動物體內主要的代謝物 14 - 羥基-clarithromycin 也具有抗微生物的活性。此代謝物對大部份的有機體而言，具有與原型約相同或比原型藥物對它的活性；但流形感冒嗜血桿菌（*H. influenzae*）除外，14 - 羥基代謝物對它的抗菌活性比原型藥物強三倍。原型藥物及 14 - 羥基代謝物在體內和體外試驗中，對流行感冒嗜血桿菌有加成性或協同作用，則視細菌的菌株而定。

Clarithromycin 被發現在一些試驗動物感染模式中，其活性比 erythromycin 高 2-10 倍。例如在老鼠的全身性感染、老鼠皮下膿瘍及由肺炎鏈球菌（*S. pneumoniae*）、金黃葡萄球菌（*S. aureus*）、膿腫鏈球菌（*S. pyogenes*）及流行感冒嗜血桿菌（*H. influenzae*）所引起之老鼠呼吸道感染，clarithromycin 已顯示出比 erythromycin 更有效。此作用對受退伍軍人桿菌感染的天竺鼠更顯著，腹膜內劑量 1.6 mg/kg/day 的 clarithromycin 比 50 mg/kg/day 的 erythromycin 更有效。

**感受性試驗**

藉由測量抗菌區域直徑之定量方法可最精確的評估細菌對抗生素的感受性。一個建議的程序為使用浸漬 15 mcg clarithromycin 之紙錠（disc）來測試感受性（Kirby-Bauer 擴散試驗）；以 clarithromycin 之最低抑菌濃度值來解讀與此紙錠試驗測得抑菌圈直徑之關聯。最低抑菌濃度是藉由肉湯（broth）或瓊脂稀釋（agar dilution）方法所測定。

經由這些試驗步驟，若實驗室報告為：“具感受性”，指此致病菌種可能會對治療有反應，若報告為“具抗藥性”指此致病菌種可能對治療無效。“中度感受性”指此致病菌種對治療的效果不確定或需較高劑量方對此菌種有效（亦稱為中間感受性）。

請參考中間關於感受性、抗藥性和中度感受性的範圍定義。

**藥物動力學特性**

**吸收**

口服投與 clarithromycin 的動力學已經在一些種類的動物及成年人作廣泛的研究。這些研究顯示 clarithromycin 於腸道中容易且快速被吸收且絕對生體可用率約為 50％。在任何種類的動物投與多次劑量後，只有少許或沒有無法預測的體內藥品蓄積，而且代謝排除並無改變。在進食後立即投藥，會使 clarithromycin 的生體可用率平均增加 25％。整體而言，此增加為輕微且對建議投藥方式應該沒有什麼臨床意義。因此 clarithromycin 可與食物併服或空腹投與。

**分佈、生物轉化 (biotransformation) 與排除**

**體外試驗**

體外研究的結果顯示，當 clarithromycin 的濃度為 0.45-4.5 mcg/mL 時，它在人體血漿中的蛋白質結合率約平均為 70％。濃度為 45-450 mcg/mL 時蛋白質結合率減少至 41％，顯示蛋白質結合處可能已呈飽和狀態，但此現象只發生在濃度遠超過治療的藥物濃度。

**體內試驗**

動物試驗結果顯示，clarithromycin 在所有組織中（除中樞神經系統外）的濃度，

比循環中的藥物濃度高出數倍。最高的濃度通常在肝臟和肺臟被發現，其組織與血漿之濃度比率（T/P）達到 10-20。

**正常受試者**

投與 clarithromycin 250 mg 每日二次，於 2-3 天後達穩定狀態血漿濃度，clarithromycin 平均約為 1 mcg/mL，14 - 羥基- clarithromycin 為 0.6 mcg/mL，而排除半衰期分別為原型藥物 3-4 小時，代謝物 5-6 小時。投與 clarithromycin 500 mg 每日二次，在第 5 次投藥後可讓 clarithromycin 及其羥基代謝物達到穩定狀態之最高血中濃度（Cmax）。在投與第 5 及第 7 次劑量後，clarithromycin 之穩定狀態之 Cmax 分別為 2.7 及 2.9 mcg/mL；其羥基代謝物平均為 0.88 及 0.83 mcg/mL。在 500 mg 劑量下，原型藥物的半衰期為 4.5-4.8 小時，而 14 - 羥基- clarithromycin 為 6.9-8.7 小時。達穩定狀態時 14 - 羥基- clarithromycin 之血中濃度不會隨 clarithromycin 之劑量成比例增加，且 clarithromycin 與其羥基代謝物的半衰期在較高劑量下皆有明顯的增長。Clarithromycin 呈現非線性的藥物動力學，再加上在高劑量下會全面減少 14 - 羥化及 N-demethylation 的形成，顯示 clarithromycin 之非線性特徵在高劑量時會更顯著。成人口服投與單劑量 clarithromycin 250 mg 或 1200 mg，較低劑量時的尿液排除率為 37.9％，較高劑量時的尿液排除率為 46.0％。糞便排除率於各別劑量則為 40.2％和 29.1％（此數據包含其中一位受試者之唯一糞便樣品之排除率為 14.1％）。

**病人**

Clarithromycin 和其 14 - 羥基代謝物很快的分佈於組織和體液中。從少數的病人所得之有限數據，顯示出於口服後，在腦脊髓液中的 clarithromycin 未達到臨床上有意義的濃度（即，正常血腦障壁的病人，只有血清濃度的 1-2% 會出現在腦脊髓液中）。在組織中的濃度通常比在血清的濃度高出數倍。組織和血清濃度如下例所示：

濃度（在每 12 小時投與 250 mg 後）		
組織型態	組織（mcg/g）	血清（mcg/mL）
扁桃腺	1.6	0.8
肺臟	8.8	1.7

**肝功能受損**

在一個比較一組健康受試者及一組肝功能受損病人的研究中，連續 2 天每日二次投與 250 mg clarithromycin，第 3 天投與單劑量 250 mg，clarithromycin 穩定狀態血漿濃度和全身清除率，在兩組間無明顯差異。相較而言，肝功能受損受試者組之 14 - 羥化代謝物的穩定狀態濃度則明顯較低。此原型化合物因 14 - 羥基代謝廓清的降低，會因其原型藥物在腎臟廓清的增加而部份抵消，導致在肝功能受損者及健康受試者之原型藥物的穩定狀態濃度相當。這些結果顯示對中度或嚴重的肝功能受損、但腎功能正常的病人，不需要調整劑量。

**腎功能受損**

在以一正常人與腎功能降低病人受試者，多次口服投與 clarithromycin 500 mg 的試驗中，評估與比較其藥物動力學曲線。腎功能受損病人的原型藥物及其 14 - 羥基代謝物的血漿濃度、半衰期、Cmax、Cmin 較正常人高，且 AUC 比正常人大。但 K<sub>elim</sub>和尿液排除率較低。這些參數的差異大小與腎功能受損程度有關；腎功能受損愈嚴重，差異愈明顯（請參閱“用法與用量”說明）。

**年長受試者**

有一個研究評估和比較健康年輕成年男性和健康老年男性和女性受試者，多次口服投與 500 mg clarithromycin 之安全性與藥物動力學曲線，研究顯示老年人之原型藥物及 14 - 羥基代謝物的循環血漿濃度比年輕人的高且排除較慢。然而，當腎臟清除率與肌酐酸清除率有關聯性時，此兩族群間無差異。從這些結果所得之結論為 clarithromycin 的任何作用與腎功能有關而與受試者本身的年齡無關。

**禽結核分枝桿菌（Mycobacterium avium）感染**

HIV 成人病人在每 12 小時投與 500 mg clarithromycin，clarithromycin 及 14 - 羥基 clarithromycin 達穩定狀態時之濃度與正常受試者相似。然而，當需要以較高劑量治療禽結核分枝桿菌感染時，clarithromycin 的濃度會比服用一般劑量時高很多。受 HIV 感染之成人病人投與 1000 mg/day 及 2000 mg/day 分二次使用，達穩定狀態時 Cmax 分別為 2-4 mcg/mL 及 5-10 mcg/mL。與正常人一般投與劑量比較，這些較高劑量之排除半衰期變長。在這些劑量下，有較高的血漿濃度和較長的排除半衰期，此現象與 clarithromycin 非線性的藥物動力學一致。

**併服 Omeprazole**

在一個投與 clarithromycin 500 mg 每天三次和 omeprazole 40 mg 每天一次之藥物動力學的研究顯示，當每 8 小時單獨投與 clarithromycin 500 mg，其達穩定狀態時 Cmax 平均約為 3.8 mcg/mL，平均 Cmin 約為 1.8 mcg/mL。當投與 clarithromycin 500 mg 每天三次，其平均 AUC<sub>0-8</sub> 為 22.9 mcg/hr/mL，Tmax 及半衰期分別為 2.1 小時及 5.3 小時。

同一研究顯示，當投與 clarithromycin 500 mg 每天三次且同時投與 omeprazole 40 mg 每天一次，會增加 omeprazole 的半衰期和 AUC<sub>0-24</sub>。評估所有受試者發現，同時投與 clarithromycin 和單獨使用 omeprazole 比較，omeprazole 的平均 AUC<sub>0-24</sub> 增加 89％，半衰期增加 34％。當達穩定狀態時，clarithromycin 併服 omeprazole 之 Cmax、Cmin 及 AUC<sub>0-8</sub> 比 clarithromycin 同時投與安慰劑時分別多增加 10％、27％、15％。

在穩定狀態時，比較投藥 6 小時後，clarithromycin 於胃黏液的濃度，同時投與 clarithromycin 和 omeprazole 比單獨使用 clarithromycin 者高達約 25 倍。劑量投與 6 小時後胃組織的平均 clarithromycin 濃度，同時投與 omeprazole 比同時投與安慰劑者高出約 2 倍。

**臨床試驗**

幽門螺旋桿菌與消化性潰瘍疾顯著相關。90%-100％的十二指腸潰瘍病人是被此病原菌感染。幽門螺旋桿菌的根除顯示可降低十二指腸潰瘍復發的比率，藉此可降低持續制酸劑治療的需求。

**十二指腸潰瘍的三合一療法**

在一個對照良好的雙盲試驗，受幽門螺旋桿菌感染的十二指腸潰瘍病人接受三合一療法，即 clarithromycin 500 mg 每天二次、amoxicillin 1000 mg 每天二次和 omeprazole 每天 20 mg 達 10 天或二合一療法，即 clarithromycin 500 mg 每天三次和 omeprazole 每天 40 mg 使用 14 天。90％使用三合一療法的病人和 60％使用二合一療法的病人可根除幽門螺旋桿菌。

在一受幽門螺旋桿菌感染的病人接受根除治療的獨立研究中，投與 clarithromycin 500 mg 每天二次，併用 amoxicillin 1000 mg 每天二次及 omeprazole 每天 20 mg（A 組），或僅併用 omeprazole 20 mg 每天二次（B 組），使用 7 天。這些病人之前未曾接受抗幽門螺旋桿菌治療，結果 A 組有 86％（95% CI=69-95）的病人幽門螺旋桿菌被根除，B 組則有 75％（95% CI=62-85）被根除。

在一開放標籤研究，幽門螺旋桿菌感染的十二指腸潰瘍病人或非潰瘍性消化不良症病人（NUD）以 clarithromycin 500 mg 每天二次、 lansoprazole 30 mg 每天二次再加上 amoxicillin 1000 mg 每天二次治療 10 天。分析全部接受治療之病人，結果有 91％的病人可根除幽門螺旋桿菌。

**十二指腸潰瘍的二合一療法**

在幽門螺旋桿菌感染的十二指腸潰瘍病人接受根除治療之對照、雙盲試驗中，投與 clarithromycin 500 mg 每天三次和 omeprazole 每天 40 mg 14 天後，接下來的 14 天使用 omeprazole 每天 40 mg（試驗 A）或使用 omeprazole 28 天。在試驗 A、C 和 D）；每一試驗之對照組之病人皆單獨投與 omeprazole 28 天。在試驗 A 中，有超過 80％併用 clarithromycin 和 omeprazole 的病人，其幽門螺旋桿菌被根除，而僅接受 omeprazole 的對照組病人僅有 1％被根除。在試驗 B、C 和 D 中，在同時投與 clarithromycin 和 omeprazole 的病人其綜合根除率超過 70％（臨床評價分析），單獨投與 omeprazole 的病人其根除率小於 1％。在每一試驗中，同時投與 clarithromycin 和 omeprazole 的病人在六個月後的潰瘍復發率明顯低於單獨投與 omeprazole 的病人。

在一個單盲（investigator-blind）試驗，受幽門螺旋桿菌感染的病人以 clarithromycin 500 mg 每天三次合併使用 lansoprazole 60 mg/day 一次或分次服用達 14 天之根除治療，結果合併使用之根除率超過 60％。

**臨床前安全性資料**

**急性、亞慢性和慢性毒性試驗**

以小白鼠（mice）、大鼠（rat）、狗及 / 或猴子為對象口服投與 clarithromycin 進行研究。投與期間為從單一劑量到每日重複口服投與連續六個月。

在小白鼠和大鼠之急性毒性研究中，當以每公升體重 5 g 單次劑量以胃管灌食後只有一隻大鼠而沒有小白鼠死亡。因此，中間致死劑量，比最高試驗可投與劑量（每公升體重 5 g）大。

靈長類動物以 clarithromycin 100 mg/kg/day 連續投與 14 天或以 35 mg/kg/day 連續投與一個月，結果無相關不良反應產生。相似地，當大鼠以 clarithromycin 75 mg/kg/day 投與 1 個月、以 35 mg/kg/day 投與 3 個月或以 8 mg/kg/day 投與 6 個月，結果無相關不良反應產生。狗對 clarithromycin 較敏感，可忍受 50 mg/kg/day 達 14 天、10 mg/kg/day 達 1 個月和 3 個月、4 mg/kg/day 達 6 個月而無相關不良反應產生。

在上述這些研究中，毒性劑量的主要臨床症狀包括：嘔吐、虛弱、食量降低、體重減輕、唾液分泌增加、脫水和異常活躍。10 隻猴子中有 2 隻在投與 400 mg/kg/day 第 8 天後死亡；一些被投與 400 mg/kg/day 達 28 天而仍存活的猴子曾在一些零星的時候排出顏色為黃色的異常糞便。

任何種的動物在毒性劑量下之首要標的器官為肝臟。在所有動物肝毒性的發展是在血清中之鹼性磷酸酶（alkaline phosphatase）、丙氨酸和天門冬胺酸（鹽）轉胺酶、γ- 羧氨酸轉移酶（gamma-glutamyl transferase）、和 / 或乳酸去氫酶（lactic dehydrogenase）的初期濃度提升來評估。停止投藥通常能使這些特定的參數回歸或接近正常濃度。

在許多的研究中較不受被影響的其他組織包括胃、胸腺及其他淋巴組織，以及腎臟。在投與近於治療劑量之後，結果只有狗產生結膜充血及流淚的現象。於投與 400 mg/kg/day 之高劑量，結果一些狗與猴子產生角膜渾濁和 / 或水腫。

**生育力、繁殖力和致畸性**

生育力和繁殖力研究顯示，雄性與雌性大鼠每日劑量 150-160 mg/kg/day，結果對動情週期、生育力、繁殖力和後代的數目及生存能力無不良反應產生。在兩個以 Wistar 大鼠（口服）和 Sprague Dawley（口服和靜脈注射）大鼠為對象之致畸胎研究、一個以紐西蘭白兔為對象的研究，和另一以 cynomolgus 猴子為對象，均未顯示使用 clarithromycin 會有任何畸胎現象產生。僅在一附加的研究中，Sprague Dawley 大鼠在相似劑量及本質上相似的狀況下，確實有發生率（6%）非常低且不具有統計意義之心血管異常。這些異常是由於族群基因改變的自然表現。另外兩個以小白鼠為對象的研究，投與人類慣用每日臨床劑量上限（500 mg 每日二次）的 70 倍，結果顯示有頸裂異常發生（3-30%）但在人類每日最大臨床劑量 35 倍時則沒有，推測有母體與胎兒的毒性但無致畸胎性。於妊娠第 20 天開始給予大約人類慣用每日臨床劑量上限（500 mg 每日二次）10 倍的 clarithromycin，顯示其會造成猴子胎流失失。此作用被歸因於在非高劑量下此藥物對母體具有毒性。於一以人類每日最大劑量約 2.5 - 5 倍劑量投與懷孕母體附加研究試驗，結果顯示對懷孕母體無獨特的危害。

一小白鼠的顯性致死試驗，投與 clarithromycin 1000 mg/kg/day（約為 70 倍的人類每日最大臨床劑量）明顯的沒有任何致突變活性，而在一個投與高達 500 mg/kg/day 劑量於大鼠（約 35 倍人類每日最大臨床劑量）達 80 天之研究，並無雄性生殖能力因長期暴露於這些超高劑量的 clarithromycin 之下而有功能上的損傷之證據。

**突變**

評估 clarithromycin 造成突變的可能性，是使用非活性與活性大鼠肝微粒體測試系統（Ames Test）。這些研究結果顯示在濃度 25 mcg/petri plate 或更低時，沒有潛在致突變證據。當濃度為 50 mcg 時，藥物對所有測試的菌株皆可能誘發突變。

**賦形劑**

Clarithromycin 500 mg, 膜衣錠

錠劑體

Croscarmellose Sodium, Cellulose Microcrystalline, Silicon dioxide, Povidone, Stearic acid, Magnesium stearate, Talc
膜衣層（色素及膜衣）
Hypromellose, Sorbitan mono-oleate, Propylene glycol, Hydroxypropylcellulose, Titanium dioxide, Vanillin, Quinoline Yellow (E104 aluminum lake), Sorbic acid
儲存
以密封之原包裝儲放於室溫（15°C 到 30°C）並避光儲存。

**包裝**

500 mg tablet，每盒 14 顆。

**製造廠：** Abbvie S.R.L

**廠址：** S.R. 148 Pontina Km 52, SNC-Campoverde di Aprilia, 04011 Aprilia (LT), Italy

**次級包裝廠（放置仿單）：** 裕利股份有限公司

**廠址：** 桃園市大園區和平里 1 鄰開和路 91 號

**藥商：** 裕利股份有限公司

**地址：** 台北市南京東路四段 126 號 10 樓，10 樓之 1-3

譯自 SOLID1000297883，V7.0 10-Feb-2017