開羅理黴素懸液劑125毫克/5毫升

Klaricid® Paediatric Suspension 125 mg/5mL

本藥須由醫師處方使用 **衛署藥輸字第 023794 號**

產品名
Clarithromycin Paediatric Suspension
商品名
Klaricid
產品含量及外觀
Clarithromycin顆粒劑懸液劑為白色至灰白色顆粒，
每5ml懸液劑有含活性抗生素125 mg可供使用。
註：與本品同成分同劑型之藥品 (250 mg/5 ml)。
適應症：
治療下列有感受性的微生物所引起之感染症：
上呼吸道感染 (如，鏈球菌咽炎streptococcal pharyngitis)
下呼吸道感染 (如，細支氣管炎、肺炎)
急性中耳炎
皮膚及皮膚結構感染 (如，膿疱病、毛囊炎、蜂窩組織炎、膿瘍)
用法與用量
受非分枝桿菌感染之兒童，clarithromycin懸液劑 (125 mg/5 mL) 之每日建議劑量為7.5 mg/kg每天二次，不可超過最高劑量500 mg 每天二次。一般療程為五至十天，可依所涉及之病原及病情的嚴重度來做調整。此懸液劑可空腹或與食物併服，且可與牛奶一起服用。
下列表格為劑量建議使用基準：

兒童病人劑量使用基準（以體重計算）			
體重*		劑量為每公斤7.5毫克計算，一天二次 (b.i.d.)	
公斤 (kg)	磅 (lbs.)	125 mg/5 mL	250 mg/5 mL
8-11	18-25	2.5 ml	1.25 ml
12-19	26-43	5 ml	2.5 ml
20-29	44-64	7.5 ml	3.75 ml
30-40	65-88	10 ml	5 ml
*兒童體重低於8公斤或18磅時，應以每公斤或每磅來計算劑量 (大約每公斤7.5毫克一天二次或每磅3.4毫克一天二次)			

分枝桿菌感染*(Mycobacterial Infections)*病人之劑量
受散播型或局部分枝桿菌感染之兒童*(如禽結核分枝桿菌(M. avium)*、胸胞內分枝桿菌*(M. intracellulare)*、龜鼈結核桿菌*(M. chelonae)*、*fortuitum*分枝桿菌、*kansasii*分枝桿菌*)* 建議劑量為7.5-15 mg/kg一天二次 (b.i.d.)，不可超過最高劑量500 mg每天二次。
只要有顯示出臨床的效益，clarithromycin的治療應持續使用。亦可加服其他抗分枝桿菌藥品增加治療效果。

分枝桿菌感染之兒童病人劑量使用基準（以體重計算）					
體重*		以Clarithromycin 125 mg/5 mL計算		以Clarithromycin 250 mg/5 mL計算	
公斤 (kg)	磅 (lbs.)	7.5 mg/kg 一天二次 (bid)	15 mg/kg 一天二次 (bid)	7.5 mg/kg 一天二次 (bid)	15 mg/kg 一天二次 (bid)
8-11	18-25	2.5 ml	5 ml	1.25 ml	2.5 ml
12-19	26-43	5 ml	10 ml	2.5 ml	5 ml
20-29	44-64	7.5 ml	15 ml	3.75 ml	7.5ml
30-40	65-88	10 ml	20 ml	5 ml	10 ml
* 兒童體重低於8 公斤 (18磅) 時，應以每公斤或磅來計算劑量 (7.5-15 mg/kg/dose一天二次 (b.i.d.)					

腎功能不全病人之劑量
兒童肌酐酸廓清率低於30 mL/min/1.73 m^2，clarithromycin之劑量須減半，例如，最多至250 mg每天一次，或在較嚴重的病人以250mg每天二次。這些病人不得連續使用超過14天。
準備使用
乾顆粒劑需振搖成散粒。以指定適量 (37 mL) 之冷開水加入顆粒劑瓶中，振搖均勻調配成(70 mL)的懸液劑。此調配後之懸液劑其clarithromycin之濃度為125 mg/5 mL或250 mg/5 mL。
此調配後之懸液劑置於25°C可保存14天。在每次使用前請先搖勻。
禁忌症：
- Clarithromycin懸液劑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“賦型劑”節)。
- Clarithromycin懸液劑不得與下列藥物同時投與：astemizole、cisapride、pimozide、terfenadine、domperidone，因為可能會造成QT延長(先天或記錄曾有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禁止與口服midazolam併用(請參閱“藥物交互作用”說明)。
- Clarithromycin不應使用於有QT延長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不應使用於有低血鉀症的病人 (有QT延長的風險)。
- 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，因為可能會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：
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之情況下，特別是在懷孕前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。
如果發生雙重感染 (superinfection)，應施以適當的治療。
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、腹部觸痛，應立即停用clarithromycin。
幾乎所有的抗菌製劑，包括大環內酯抗生素，都有關於偽膜性結腸炎(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(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”)。
心血管事件
已被發現與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徐緩
- 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、terfenadine、domperidone。(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”）

調查巨環類抗生素（Macrolides）在心血管不良效果之風險的流行病學研究顯示出多樣的結果。在某些觀察性研究已確定出和巨環類抗生素包括Clarithromycin相關的心律不整、心肌梗塞及心血管死亡率的罕見短期風險。處方Clarithromycin時，應衡量這些發現的顧慮與治療益處。
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黃色葡萄球菌 (Staphylococcus aureus)及釀膿鏈球菌(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。在無法使用乙型內醯胺酶(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) 引起的尋常痤瘡和丹毒，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lincomycin和clindamycin可能會有交叉抗藥性，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癥候。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。
賦形劑
Clarithromycin 懸液劑含有蔗糖。
患有罕見的遺傳性果糖不耐受的問題，葡萄糖半乳糖吸收不良或蔗糖酶－異麥芽糖不全病人，不得服用本品。
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、terfenadine、domperidone
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、心室性頻脈、心室纖維性顫動和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，同時投予clarithromycin與terfenadine，結果血清中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)。
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，使其濃度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。因為clarithromycin與14-羥基-clarithromycin對不同細菌的抗菌活性並不相同，當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群*(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500mg，導致clarithromycin平均穩定狀態最小濃度 (C_{min}) 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C_{max}增加31%，C_{min}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：當病人的肌酸酐廓清率 (CL_{CR})介於30-60 mL/min，clarithromycin的劑量需減少50%，因而每日最大劑量為一顆Klaricid XL。有嚴重腎功能受損的病人 (肌酸酐廓清率CLcr<30mL/min)，不應使用 Klaricid XL，因為在投與本品時劑量無法適當的調降。此族群病人或許可使用Clarithromycin速放錠。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”)
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，進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不可超過每日40 mg之建議劑量。並應監測病人重症肌無力的症狀與癥候。
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，應監測心電圖觀察是否發生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、麥角鹼、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(C_{max}、AUC_{0-24}及$T_{1/2}$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
每一個這些磷酸雙酯酶抑制劑皆由，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酯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具統計意義的增加 ($p \leq 0.05$)。
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，當存在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遞送藥物，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發生臨床上重要的交互作用。
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(如困倦以及紊亂)。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醣蛋白(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醣蛋白(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懸液劑和zidovudine或dideoxyinosine，此交互作用並未發生。尚未對clarithromycin持續藥效錠和zidovudine進行相同的交互作用試驗。
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配方使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、徐緩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C_{max}值較單獨使用saquinavir時分別提高177%與187%。Clarithromycin的AUC與C_{max}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也無法代表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
Clarithromycin用於懷孕期間的安全性尚未建立。
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。病人於駕駛或操作機械前，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。
冠狀動脈疾病
冠狀動脈疾病病人在使用Clarithromycin治療後一至十年內全因死亡率分析：在一項評估Clarithromycin治療冠狀動脈疾病患者結果的臨床試驗中，觀察到隨機分配到接受Clarithromycin治療的病人在治療結束後一年或更長時間內全因死亡風險增加。Clarithromycin用於治療冠狀動脈疾病並不是一個被核准的適應症。風險增加的原因尚未確定。其他評估這種風險的流行病學研究顯示出不同的結果。
考慮在懷疑或確診冠狀動脈疾病的病人處方Clarithromycin時，應衡量這種潛在風險與治療益處。
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、持續性藥效錠及緩釋錠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。

05-TWL950070/03

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[1]、念珠菌感染、胃腸炎[2]、感染[3]、陰道感染	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[4]、血小板增多[3]、嗜伊紅血球增多[4]	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[1]、過敏	全身性過敏反應、血管性水腫
代謝與營養異常			厭食、食慾減低	低血糖
精神病學異常		失眠	焦慮、神經質[3]	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
神經系統異常		味覺障礙、頭痛	喪失意識[1]、運動困難[1]、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[1]、心房纖維顫動[1]、心電圖QT間隔延長、期外收縮[1]、心悸	Torsade de pointes、心室心搏過速、心室顫動
血管異常		血管擴張[1]		出血
呼吸、胸廓與縱隔異常			氣喘[1]、鼻出血[2]、肺栓塞[1]	
胃腸異常		腹瀉、嘔吐、消化不良、噁心、腹痛	食道炎[1]、胃食道逆流[2]、胃炎、肛門痛[2]、口腔炎、舌炎、腹脹[4]、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[4]、肝炎[4]、丙氨酸轉胺酶(alanine aminotransferase)升高、天門冬胺酸轉胺酶(aspartate aminotransferase)升高、γ-麩氨酸轉移酶(gamma-glutamyl transferase)升高[4]	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[1]、搔癢、蕁麻疹、斑丘疹[3]	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、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[3]、骨骼肌僵硬[1]、肌肉疼痛[2]	橫紋肌溶解症[2]、**肌肉病變
腎臟與泌尿系統異常			血液肌酸酐升高[1]、血中尿素濃度升高[1]	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[1]	注射部位疼痛[1]、注射部位發炎[1]	心神不安[4]、發燒[3]、無力、胸痛[4]、畏寒[4]、疲勞[4]	
實驗室數據			白蛋白球蛋白比例異常[1]、血中鹼性磷酸酶升高[4]、血中乳酸去氫酶升高[4]	國際標準化比值(INR)升高、凝血時間延長、尿液顏色異常

* 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。
** 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)。
[1]僅限於注射用粉劑的ADR 報告
[2]僅限於緩釋錠的ADR 報告
[3]僅限於口服懸液用顆粒劑的ADR 報告
[4]僅限於速放錠的ADR 報告

Clarithromycin兒童用處方的安全性 (不良反應之頻率、分類、嚴重度) 與使用在成人病人相同。

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之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疾病的原發性症狀、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) 和血清麩葡萄酸轉胺基酶 (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，服食大量之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

Clarithromycin是一種半合成大環內酯(macrolide)抗生素，將erythromycin內酯環 (lactonic ring) 上第6個位置的羥基 (hydroxyl; OH) 以CH_3O基取代所得到的。明確地說clarithromycin是6-O-methyl erythromycin A。此具苦味之白色或淡白色抗生素粉末，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對抗細菌的作用。

Clarithromycin已證明其在體外不論是對標準細菌株或臨床分離株皆具有很好的對菌活性。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)* 和肺炎微漿菌 *(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)*、釀膿鏈球菌 *(Streptococcus pyogenes)*、單核球增多性李斯特菌 *(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：肺炎微漿菌*(Mycoplasma pneumoniae)*、肺炎披衣菌 *(Chlamydia pneumoniae) (TWAR)*。

分枝桿菌屬：痲瘋分枝桿菌*(Mycobacterium leprae)*、堪薩斯分枝桿菌 *(Mycobacterium kansasii)*、龜鼈結核桿菌 *(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)* 和細胸內分枝桿菌 *(Mycobacterium Intracellulare)*。

乙型內醯胺酶(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位病人於治療前做細菌培養，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。

有以下的體外試驗資料，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：百日咳球桿菌 *(Bordetella pertussis)*、鼠敗血病桿菌*(Pasteurella multocida)*。

厭氧性革蘭氏陽性菌：產氣莢膜梭菌 *(Clostridium perfringens)*、脢球菌屬 *(Peptococcus niger)*、痤瘡初油酸菌 *(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低1-2倍的活性；但對流行感冒嗜血桿菌*(H. influenzae)*除外，此14-羥基代謝物對它的抗菌活性比原型藥物強兩倍。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)*、釀膿鏈球菌 *(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反應，“中度感受性”指此致病菌種對治療的效果無法預期或較需高劑量方對此菌種有效(亦稱為中間感受性)。

請參考國內關於感受性、抗藥性和中度感受性的範圍定義。

藥物動力學特性

吸收

最初的藥物動力學數據是來自於clarithromycin錠劑處方。這些數據顯示clarithromycin於腸道中快速被吸收且clarithromycin 250 mg錠劑的絕對生體可用率約為50%。吸收的開始時間及抗菌活性代謝物14-羥基-clarithromycin 的形成皆會因食物而稍微的延後，但在非空腹狀態服用此藥其生體可用率不受影響。

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%。

正常人受試者：

已針對成人受試者及兒童病人研究clarithromycin懸液劑的生體可用率和藥物動力學。在一個以成人為受試者之單劑量研究報告發現，clarithromycin懸液劑整體的生體可用率與錠劑相等或稍微大於錠劑(每一劑量為250 mg)。同錠劑一樣，clarithromycin懸液劑與食物併服會稍微延後clarithromycin的開始吸收時間，但不影響整體的生體可用率。比較clarithromycin之C_{max}、AUC (曲線下面積) 和$T_{1/2}$，clarithromycin懸液劑(非空腹狀態) 分別為0.95 mcg/mL、6.5 mcg hr/mL和3.7小時，而250 mg錠劑 (空腹狀態) 分別為1.10 mcg/mL、6.3 mcg hr/mL和3.3小時。

在一多劑量投與研究報告顯示，成人受試者每12小時投與250 mg clarithromycin懸液劑，血中濃度於第五次投藥後會達到穩定狀態。Clarithromycin懸液劑於第五次投藥後之各藥物動力學參數分別如下：clarithromycin的C_{max}為1.98 mcg/mL、AUC 為11.5 mcg hr/mL、T_{max}為2.8小時和$T_{1/2}$為3.2小時；而14-羥基-clarithromycin的對應參數則為0.67、5.33、2.9和4.9。

空腹健康受試者於口服後2小時內達到最高血清濃度。每天二次每12小時投與一顆250 mg錠劑，2到3天後血清濃度達到穩定狀態(約為1 mcg/mL)。若每12小時投與500 mg，其對應的最高血清濃度為2-3 mcg/mL。

每12小時投與一顆clarithromycin 250 mg錠劑，其排除半衰期約為3~4小時，但每12小時投與500 mg，其排除半衰期增加為5~7小時。每12小時投與clarithromycin 250 mg，其主要代謝物，14-羥基-clarithromycin，達到穩定狀態的濃度約為0.6 mcg/mL，排除半衰期約為5~6小時。若每12小時投與500 mg，14-羥基-clarithromycin達到穩定狀態的濃度稍為較高(約為1 mcg/mL)，其排除半衰期約為7小時。使用任一劑量，其代謝物濃度達到穩定狀態一般來說約需要2-3天。

每12小時口服投與clarithromycin 250 mg，大約20%會以clarithromycin原型排泄至尿液中，每12小時投與clarithromycin 500 mg，大約30%會以原型藥排泄至尿液中。然而，clarithromycin的腎臟清除率與劑量大小不太相關且約相當於正常的腎小球過濾率。每12小時口服投與clarithromycin 250 mg或500 mg，出現在尿液中的主要代謝物為14-羥基-clarithromycin其額外量為10~15%。

病人：

Clarithromycin和其14-羥基代謝物很快的分布於組織和體液中。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

需要以口服抗生素治療之兒童病人，與先前服用相同懸液劑處方的成人受試者之藥物動力學曲線一致，顯示有很好的生體可用率。此結果顯示此藥物於兒童的吸收為快速與廣泛的，除了對開始吸收時間有稍微的延後外，食物似乎對藥物的生體可用率或藥物動力學曲線無明顯的影響。穩定狀態的藥物動力學參數出現在投藥第5天即第9次劑量後，原型藥物C_{max}為4.60 mcg/mL、AUC為 15.7 mcg/hr/mL和T_{max}為2.8 小時；14-羥基代謝物之相對應值依序分別為 1.64 mcg/mL、6.69 mcg/hr/mL、2.7小時。原型藥物與14-羥基代謝物之排除半衰期分別約為2.2小時和4.3小時。

在另一個研究中，已得到clarithromycin滲透入患有中耳炎之病人中耳液之報告。在投與第5次劑量 (7.5 mg/kg 每天二次) 後約2.5 小時，中耳液中clarithromycin的平均濃度為 2.53 mcg/g，14-羥基代謝物的平均濃度為1.27 mcg/g。原型藥物及14-羥基代謝物的濃度約為血清濃度的二倍高。

肝功能受損：

Clarithromycin達穩定狀態的濃度在肝功能受損病人與正常受試者無異；然而，肝功能受損病人組之14-羥基-clarithromycin濃度則較低。當與健康受試者比較時，這些肝功能受損病人其14-羥基-clarithromycin濃度的降低，會因腎臟廓清率的增加而部份抵消。

腎功能受損：

腎功能受損病人多次口服投與clarithromycin 500 mg，其藥物動力學參數也會改變。腎功能受損病人血漿中的原型藥物及14-羥基代謝物的濃度、半衰期、C_{max}和C_{min}較正常人高，且AUC比正常人大。這些參數的差異程度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：

在一個比較健康年輕成人和健康老年受試者的試驗，多次口服投與500 mg clarithromycin，研究顯示老年組之循環血漿濃度比年輕組的高且排除較慢。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。

受分枝桿菌 *(Mycobacterial)* 感染病人：

受HIV感染的病人投與一般劑量(成人投與錠劑，兒童投與懸液劑)，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感染之兒童病人投與clarithromycin 15-30 mg/kg/day分二次使用，穩定狀態的C_{max}值一般介於8~20 mcg/mL。然而，曾觀察到於受HIV感染之兒童病人投與clarithromycin懸液劑30 mg/kg/day分二次使用，其C_{max}高達23 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。

臨床前安全性資料

急性、亞慢性和慢性毒性試驗

3天大的小白鼠 (mice) 口服clarithromycin 懸液劑，雄鼠的急性LD_{50} (致死劑量) 為1290 mg/kg，雌鼠為1230 mg/kg。在3天大的大鼠 (rat) 之LD_{50}值，雄鼠為1330 mg/kg，而雌鼠為1270 mg/kg。口服clarithromycin小白鼠成鼠之LD_{50}為2700 mg/kg，大白鼠成鼠為3000 mg/kg。此結果與其他盤尼西林類、頭孢菌素類與大環內酯類抗生素一致，一般幼年動物之LD_{50}比成年動物低。

在服藥後的前幾天，無論是小白鼠與大鼠，體重減少或體重的增加被壓抑且其吸奶行為和自發行為受到抑制。解剖死亡的動物，發現小白鼠及約25%的大鼠肺部呈深紅色。大鼠以2197 mg/kg或更高劑量的clarithromycin懸液劑治療，也在腸道發現暗紅色的物質，可能因出血造成。這些動物的死亡被認為是因吸乳行為受抑制或腸道出血而導致衰弱死亡。

斷奶前 (5天大) 的大鼠投與clarithromycin懸液劑兩週，劑量分別為0、15、55、200 mg/kg/day。與對照組比，投與200 mg/kg/day的一組有體重增加減少、平均血紅素與血球容積比減少、平均腎臟重量增加的現象。在這些治療組中，發現有治療相關的輕到中度肝內膽管上皮多處 (multifocal) 血管退化，且腎臟損害的發生率增加。在此研究中，無毒性作用之劑量為55 mg/kg/day。

在一個針對未成熟大鼠之口服毒性研究中，投與clarithromycin懸液劑共六週，其每日劑量分別為0、15、50和150 mg/kg/day。結果未有死亡發生，在最高劑量組的一些動物觀察到在治療最後3週期間，在服藥後1~2小時會有唾液分泌過多的現象。與對照組比較，150 mg/kg/day組的大鼠在治療前3週平均體重較低、平均血清白蛋白降低和平均肝臟重量增加。未發現與治療相關的整體或顯微的組織病理改變現象。150 mg/kg/day之劑量對受治療的大鼠有輕微毒性，而無毒性作用之劑量被認為是50 mg/kg/day。

三週大未發育完全的小獵犬，以clarithromycin口服治療4週，每日劑量分別為0、30、100或300mg/kg，持續追蹤4週的復原期間。未有死亡發生且未發現其一般狀態有改變。屍體解剖未發現有異常。在組織學的檢驗方面，於光學顯微鏡檢發現有肝臟細胞小葉脂肪沉澱和部份區域細胞浸潤的現象，在電子顯微鏡檢發現300mg/kg組之肝臟細胞脂肪微粒增加。小獵犬的毒性劑量被認為大於300mg/kg，而無毒性作用之劑量為100 mg/kg。

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150-160mg/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，和另一以cynomolgus猴子為對象的研究，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，結果顯示有顎裂異常發生 (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(500mg每日二次)10倍的clarithromycin，顯示其會造成猴子胚胎流失。此作用被歸因於在非常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倍劑量投與懷孕母猴之附加研究試驗，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。

臨床試驗

非分枝桿菌感染病人之臨床經驗

已在多個臨床研究中證實，對於需口服抗生素治療之受感染兒童病人，使用 7.5 mg/kg每日二次之劑量是安全與有效的。受評估人數已超過1200位，為6個月大到12歲患有中耳炎、咽炎、皮膚感染及下呼吸道感染的兒童。

在這些研究中，使用clarithromycin 7.5 mg/kg每日二次與對照藥品包括：penicillin V、amoxicillin、amoxicillin/clavulanate、erythromycin ethylsuccinate、cefaclor和cefadroxil比較，顯示有相當的臨床及細菌學的效果。

分枝桿菌感染病人之臨床經驗

在一個以受分枝桿菌感染的兒童病人 (有些為HIV陽性) 為對象之初期研究顯示，clarithromycin單獨使用及與zidovudine或dideoxyinosine併用為安全與有效的治療。Clarithromycin懸液劑分別以7.5、15或30 mg/kg/day之劑量分二次使用。

當clarithromycin併服反轉錄藥品時，曾被觀察到對藥物動力學參數有一些具統計意義的作用；然而，這些改變很小而可能無臨床意義。Clarithromycin於高達30 mg/kg/day劑量時具有良好耐受力。

Clarithromycin對散佈型禽結核分枝桿菌群 *(M. avium)* 感染之AIDS兒童病人具有效的治療效果，有些病人在治療超過一年後還顯示有持續的治療效果。

賦形劑

Clarithromycin懸液劑由clarithromycin顆粒和以HP-55 聚合物 (苯二甲酸鹽甲基羥丙基纖維素hydroxypropyl methylcellulose phthalate) 包覆之Carbopol所組成。此包覆之顆粒是由不具活性的成分如蔗糖，三仙膠，二氧化矽，己二烯酸鉀，檸檬酸，麥芽糊精，二氧化鈦及芳香劑等混合而成。水是要調配成懸液劑前才加入。在混合後，每5公撮的懸液劑中之顆粒含有125毫克的clarithromycin。

供應：

Clarithromycin懸液劑顆粒劑是以clarithromycin顆粒製品裝於瓶中且具有振搖的空間。當加入指定適量的冷開水重新組成的懸液劑時(請參閱“準備使用”說明)，clarithromycin濃度為125 mg/5 mL。

賦形劑

Carbopol, Povidone K90, Silicon dioxide, Sucrose, Xanthan gum, Fruit punch flavor, Potassium sorbate, Citric acid, Titanium dioxide, Maltodextrin, Hydroxypropylmethylcellulose phthalate, Castor oil

儲存

Clarithromycin懸液劑顆粒劑應以密封之藥瓶儲放儲存於25°C以下。

調配後之懸液劑請勿冷藏，請儲存於25°C以下。

製造廠：PT. Abbott Indonesia
廠　址：Jl. Raya Jakarta-Bogor Km. 37, Kel. Sukamaju, Kec. Cilodong, Depok 16415, Jawa Barat, Indonesia
二級包裝廠：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：美商亞培股份有限公司台灣分公司
地　址：臺北市中山區民生東路三段49號5樓、6樓及51號6樓

譯自SOLID1000297883 V8.0 25-Apr-2018
INS0L9501658 07-19版