

裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3

聯絡人員：余小姐

聯絡電話：02-25700064 分機：23607

聯絡傳真：02-25798587

電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：中華民國112年06月30日

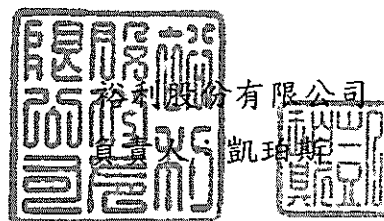
發文字號：112 裕字-第001091號

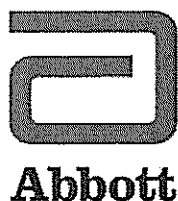
主旨：本公司銷售美商亞培股份有限公司台灣分公司之產品「KLARICID XL TABLETS 500MG (開羅理黴素持續性藥效錠500 毫克)」仿單變更事宜，如說明段。

說明：

- 一、本公司銷售美商亞培股份有限公司台灣分公司之產品「KLARICID XL TABLETS 500MG (開羅理黴素持續性藥效錠500 毫克)」(衛署藥輸字第023078號)，承蒙 貴院採用，特此致謝。
- 二、接獲原廠通知，上述產品仿單變更，對照表詳如附件。
- 三、特此通知，敬請轉知 貴院相關單位，造成不便懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文、變更對照表、核准函、仿單





Abbott Laboratories Services LLC Taiwan Branch
美商亞培股份有限公司台灣分公司
6F, 51, Ming Sheng E. Road, Section 3, Taipei 10478, Taiwan
台北市民生東路3段51號國泰民生商業大樓6樓

Established
Pharmaceuticals Division
藥品事業部

Tel: (02) 2505-0828
Fax: (02) 2501-4588

美商亞培股份有限公司台灣分公司 函

機關地址：臺北市民生東路3段51號6樓
傳真：(02) 2501-4588

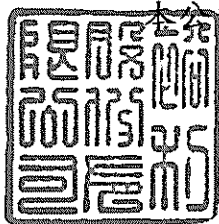
日期：中華民國 112 年 06 月 28 日

文號：EPD1120628-01 號

受文者：裕利股份有限公司、吉程股份有限公司、各醫療院所

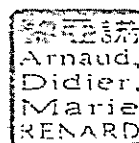
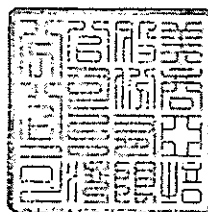
主旨：本公司(美商亞培股份有限公司台灣分公司)藥品「開羅理黴素持續性藥效錠 500 毫克」「KLARICID XL TABLETS 500MG」(衛署藥輸字第 023078 號)，仿單變更一事之新舊對照表以及核准函如附件

說明：1. 本公司(美商亞培股份有限公司台灣分公司)藥品「開羅理黴素持續性藥效錠 500 毫克」「KLARICID XL TABLETS 500MG」(衛署藥輸字第 023078 號)，仿單變更一事。
2. 新舊仿單對照表如附件一。
3. 衛服部核准函如附件二。
4. 於新舊仿單變更期間，造成之不便敬請海涵，敬祈持續支持本公司之產品。



美商亞培股份有限公司台灣分公司

負責人：黎亞諾(Arnaud, Didier, Marie RENARD)



變更前

仿單 [20069969]

開羅理微素持續性藥效錠 500 毫克

KLARICID[®] XL Tablets 500mg

本藥須由醫師處方使用

衛署藥輸字第 023078 號

商品名

Klaricid XL

產品含量及外觀

Clarithromycin 持續性藥效錠為黃色卵圓形膜衣錠，含活性

抗生藥 500 mg。

適應症：

上下呼吸道感染有感受性細菌所引起之感染。

說明：

Klaricid XL 適用於治療由感受之微生物所引起的感染。

包括：

1. 下呼吸道感染，例如支氣管炎，以及肺炎。

2. 上呼吸道感染，例如鼻竇炎及咽喉炎。

用法與用量

成人：Klaricid XL 的成人(12歲以上)一般建議劑量為每天一

顆 500 mg 持續性藥效錠，隨餐服用。用於較嚴重的感染時，

劑量可提高至每天兩顆 500 mg 持續性藥效錠。一般療程為 7

至 14 天。

請勿將 Klaricid XL 壓碎或咀嚼。

十二歲以上之兒童：與成人劑量相同。

Klaricid XL 尚未對十二歲以下之兒童進行研究。

腎功能不全：肌酐清除率低於 30 mL/min 之嚴重腎功能不全

病人，劑量需減半，一般建議劑量為 250 mg 每天一次。

因 Klaricid XL 不可分割，故不可用於嚴重腎功能不全病人，

須改用 Klaricid 的速效劑型。在較嚴重的感染建議劑量為

250mg 每天兩次，這些病人不得連續使用超過 14 天。

下而破壞藥效。此外，可能需監測 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 (請參閱所屬用的

CYP3A4 抑制劑之相關產品資訊)。同時服用 rifab-

utin 與 clarithromycin 可能導致 rifabutin 血中濃度

增加，而 clarithromycin 血中濃度降低，且升高輸

動脈炎風險。

下列藥物為已知或懷疑會影響 clarithromycin 在循環系統中

的濃度：可能需調整 clarithromycin 的劑量或考慮其他替

代治療。

Efavirenz、nevirapine、rifampicin、rifabutin 及 rifapentine

類似 efavirenz、nevirapine、rifampicin、rifabutin 及 ri-

fapentine 等藥物為細胞色素 P450 代謝系統的強誘導劑，可

能加速 clarithromycin 的代謝，因而降低 clarithromycin

的血藥濃度，同時會提高一種具有抗活性代謝物 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 14-羥基

clarithromycin 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 對抗真菌複合群 (Mycobac-

terium 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 以治療抗真菌複合群 (MAC)。

Fluconazole

21 位健康自願受試者，同時服用 fluconazole 每天 200 mg

與 clarithromycin 每天兩次、每次 500 mg，導致 clarithro-

mycin 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%。

69669002

變更後

仿單 [20076563]

開羅理微素持續性藥效錠 500 毫克

KLARICID[®] XL Tablets 500mg

衛署藥輸字第 023078 號

版本日期 2022-11-29 版次 4

衛署藥輸字第 023078 號

版本日期 2022-11-29 版次 4

1 性狀

1.1 有效成分及含量

含有 Clarithromycin 500mg

1.2 賦形劑

此持續性藥效錠是一種同質基質 (homogeneous matrix)，

當遇濕潤時會即時釋放，無水俾釋放 (pH 值)、磷酸

鈉、碳酸鈉、乳糖、povidone K30、滑石、硬脂酸、硬脂

酸鎂、中羥丙基纖維素 (methyl hydroxypropyl cellulose)、

多乙基二乙基 (polyethylene glycol)、二氯化鈉、黃色素

(E104) 鐵藍紅及山梨糖。

1.3 劑型

持續性藥效錠

1.4 藥性外觀

Clarithromycin 持續性藥效錠為黃色卵圓形膜衣錠，含活

性抗生藥 500mg。

2 適應症

上下呼吸道感染有感受性細菌所引起之感染。

Klaricid XL 適用於治療由感受之微生物所引起的感染，包括：

1. 下呼吸道感染，例如支氣管炎，以及肺炎。

2. 上呼吸道感染，例如鼻竇炎及咽喉炎。

3 用法與用量

成人：Klaricid XL 的成人(12歲以上)一般建議劑量為每天

一顆 500mg 持續性藥效錠，隨餐服用。用於較嚴重的感染

時，劑量可提高至每天兩顆 500 mg 持續性藥效錠，一般療

程為 7 至 14 天。

請勿將 Klaricid XL 壓碎或咀嚼。

十二歲以上之兒童：與成人劑量相同。

Klaricid XL 尚未對十二歲以下之兒童進行研究。

腎功能不全：肌酐清除率低於 30 mL/min 之嚴重腎功

能不全病人，劑量需減半，一般建議劑量為 250mg 每天

一次。因 Klaricid XL 不可分割，故不可用於嚴重腎功能

不全病人，須改用 Klaricid 的速效劑型。在較嚴重的感染

建議劑量為 250mg 每天兩次，這些病人不得連續使用超

過 14 天。

長、心室性心悸過速、心室纖維顫動和 torsades de pointes (請參閱「4. 禁忌」說明)。在 14 位健康受試者之試驗中，同時服用 clarithromycin 與 terfenadine，結果血清中 terfenadine 的活性代謝物可測到的作用，相似的作用亦在併服 astemizole 和其他大環內酯類藥物。

Ergot alkaloids

上市後報告指出，同時服用 clarithromycin 及

ergotamine 或 dihydroergotamine 會產生與急性 ergot 毒

性有關之血管痙攣，以及肢體和中樞神經系統之缺

血。Clarithromycin 禁止與 ergot alkaloids 併用

(請參閱「4. 禁忌」說明)。

Midazolam

Midazolam 與 clarithromycin 併用 (500 毫克，一天二次) 併

用時，midazolam 的 AUC 在口服後增加 7 倍。禁止口服併用

midazolam 和 clarithromycin (請參閱「4. 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「4. 禁忌」說明)。因為這些 statins 經由 CYP 3A4 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

肉疼痛的風險，包括橫紋肌溶解症。若有使用 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。

非經 CYP3A4 代謝的 statins 藥物 (如：fluvastatin)。

當併用 clarithromycin 與非經 CYP3A4 代謝的 statins 治療無法避免的

情況下，建議處方最低有效劑量之 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。應密切觀察病人重症肌無力之症狀與風險。

Lomitapide

Clarithromycin 禁止與 Lomitapide 併用，因為可能會造成轉

氣腺顯著地上升 (請參閱「4. 禁忌」)。

其他藥物對 clarithromycin 的影響

顯微性實驗顯示，新風濕性關節炎病人在併用 azithromycin

和 hydroxychloroquine 時與心血管事件以及心血管

死亡率的風險增加有關。由於其他巨環內酯類藥物與

hydroxychloroquine 或 chloroquine 併用時也存在類似的潛

在風險，對於正在服用 hydroxychloroquine 或 chloroquine

的任何一位病人處方 clarithromycin/erythromycin 之前

應仔細考慮藥效和風險的平衡。

能轉化 CYP3A4 活性的藥物 (如：rifampicin、phenytoin、

carbamazepine、phenobarbital 及 St. John's Wort) 可能會促

進 clarithromycin 的代謝，進而降低其血中濃度。

包裝變更對照表

衛署藥輸字第 023078 號

開羅理黴素持續性藥效錠 500 毫克

KLARICID XL TABLETS 500MG

Page 2 of 12

變更前

用法與用量

成人：Klaricid XL 的成人(12歲以上)一般建議劑量為每天一顆500 mg 持續藥效錠，隨餐服用。用於較嚴重的感染時，劑量可提高至每天兩顆 500 mg 持續藥效錠。一般療程為7至14天。

請勿將Klaricid XL壓碎或咀嚼。

十二歲以上之兒童：與成人劑量相同。

十二歲以下之兒童：使用Klaricid 小兒用懸液劑。

Klaricid XL尚未對十二歲以下之兒童進行研究。

腎功能不全：肌酸酐廓清率低於30 mL/min之嚴重腎功能不全病人，劑量需減半，一般建議劑量為250 mg每天一次，因Klaricid XL不可剝半，故不可用於嚴重腎功能不全病人，須改用Klaricid的速放劑型。在較嚴重的感染建議劑量為250mg每天兩次，這些病人不得連續使用超過14天。

變更後

3.1 用法用量

成人：Klaricid XL 的成人(12歲以上)一般建議劑量為每天一顆500mg 持續藥效錠，隨餐服用。用於較嚴重的感染時，劑量可提高至每天兩顆 500 mg 持續藥效錠。一般療程為7至14天。

請勿將Klaricid XL壓碎或咀嚼。

十二歲以上之兒童：與成人劑量相同。

十二歲以下之兒童：使用 Klaricid 小兒用懸液劑。

Klaricid XL 尚未對十二歲以下之兒童進行研究。

腎功能不全：肌酸酐廓清率低於 30mL/min 之重度腎功能不全病人，劑量需減半，一般建議劑量為 250mg 每天一次，因 Klaricid XL 不可剝半，故不可用於重度腎功能不全病人，須改用 Klaricid 的速放劑型。在較嚴重的感染建議劑量為250mg每天兩次，這些病人不得連續使用超過 14 天。

禁忌症：

- 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)
- Klaricid XL 禁用於肌酸酐廓清率低於 30 mL/min 的病人。由於劑量不能低於每天 500 mg，此族群病人或許可使用 Clarithromycin tablets 速放劑型。
- Clarithromycin 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 延長紀錄者) 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，因為可能會增加發生肌肉病變 (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。

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)
- Klaricid XL 禁用於肌酸酐廓清率低於 30 mL/min 的病人。由於劑量不能低於每天 500 mg，此族群病人或許可使用 Clarithromycin tablets 速放劑型。
- Clarithromycin 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“7. 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“7. 交互作用”說明)。
- Clarithromycin 禁止與 midazolam 併用(請參閱“7. 交互作用”說明)。
- Clarithromycin 不應使用於有 QT 延長 (先天性或曾有 QT 延長紀錄者) 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“5. 警語及注意事項”和“7. 交互作用”說明)。
- Clarithromycin 不應使用於有電解質紊亂的病人(低血鉀或低血鎂)(有造成 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，因為可能會增加發生肌肉病變 (myopathy)，包括橫紋肌溶解症的風險。(請參閱“5. 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“5. 警語及注意事項”和“7. 交互作用”說明)。
- Clarithromycin 不應與 ticagrelor 或 ranolazine 併用。
- Clarithromycin 禁止與 Lomitapide 併用。



變更前

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前，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。

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。

變更後

5.1 警語/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前，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 主要由肝臟代謝。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。

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 (*Clostridioides 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。

變更前

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”）。

心血管事件

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 torsade 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”）。

變更後

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不全的病人。這些病人曾有死亡的報告（請參閱“7. 交互作用- Colchicine”說明）。併用 clarithromycin 和秋水仙素是禁止的（請參閱“4. 禁忌”）。

心血管事件

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“8. 副作用/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：

- (1). 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
- (2). Clarithromycin 不應給與低血鉀或低血鎂症的病人（請參閱“4. 禁忌”）。
- (3). 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“7. 交互作用”）。
- (4). Clarithromycin 禁止併用 astemizole、cisapride、pimozide、terfenadine、domperidone（請參閱“4. 禁忌”）。
- (5). 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“4. 禁忌”）。
- (6). 由於潛在的心血管事件和心血管死亡率的風險有增加，對於任何正在服用 hydroxychloroquine 或 chloroquine 的病人，在處方 Clarithromycin 之前應仔細考慮利益和風險的平衡（請參閱“7. 交互作用”）。



變更前	變更後
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。	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。 當clarithromycin併用直接作用型口服抗凝血劑(例如dabigatran, rivaroxaban 及 apixaban)特別是當病人處於出血的高風險時，應謹慎使用(請參閱“7.交互作用”)。
(無)	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“4.禁忌”說明)。 口服Midazolam Midazolam與clarithromycin錠劑 (500毫克，一天二次) 併用時，midazolam的AUC在口服後增加7倍。禁止口服併用midazolam和clarithromycin (請參閱“4.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Lomitapide Clarithromycin禁止與Lomitapide併用，因為可能會造成轉氨酶顯著地上升 (請參閱“4.禁忌”)。

(無)

變更前	變更後
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 誘導劑的濃度升高 (請參閱rifabutin與clarithromycin可能造成rifabutin血中濃度增加，而clarithromycin血中濃度降低，且升高葡萄糖膜炎的風險。 69669969	其他藥物對clarithromycin的影響 觀察性資料顯示，類風濕性關節炎病人在併用azithromycin和hydroxychloroquine時與心血管事件以及心血管死亡率的風險增加有關連。由於其他巨環類藥物與hydroxychloroquine或chloroquine併用時也存在類似的潛在風險，對於正在服用hydroxychloroquine或chloroquine的任何一位病人處方<Clarithromycin/ Erythromycin>之前應仔細考慮利益和風險的平衡。 能誘導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 誘導劑的濃度升高 (請參閱rifabutin與clarithromycin可能造成rifabutin血中濃度增加，而clarithromycin血中濃度降低，且升高葡萄糖膜炎的風險。
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CL_{CR}<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。	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。有嚴重腎功能不全的病人(肌酸酐廓清率C_{Lcr}<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

變更前

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。

變更後

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酵素受質的藥物進行治療時，尤其當此CYP3A受質的安全濃度範圍狹窄（如carbamazepine），及/或此受質是藉由CYP3A廣泛代謝時，使用clarithromycin應特別小心。

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、lovasatin、lovastatin、methyprednisolone、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。

(無)

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、lovasatin、lovastatin、methyprednisolone、midazolam、omeprazole、口服抗凝血劑（如warfarin、rivaroxaban、apixaban）、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。

直接作用型口服抗凝血劑 (DOACs)

直接作用型口服抗凝血劑Dabigatran為外排轉運蛋白（efflux transporter）P-gp的受質。Rivaroxaban與Apixaban經由CYP3A4代謝，也是P-gp的受質。當Clarithromycin併用這些藥物特別是給具有出血高風險的病人時，應謹慎使用（請參閱“5. 警語及注意事項”）。

變更前	變更後
<u>其他藥物交互作用</u> <u>Colchicine</u> Colchicine是CYP3A及藥物排出輸送體，P醣蛋白 (P-glycoprotein; Pgp) 的受質。已知clarithromycin及其他大環內酯會抑制clarithromycin及Pgp。當同時併用clarithromycin及colchicine時，clarithromycin對P-gp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)。 <u>毛地黃 (Digoxin)</u> 毛地黃被認為是藥物排出輸送體，P醣蛋白 (P-glycoprotein; Pgp) 的受質。已知clarithromycin會抑制Pgp。當同時投與clarithromycin與毛地黃，clarithromycin會抑制P-gp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。 <u>Atazanavir</u> Clarithromycin及atazanavir都是CYP3A的受質與抑制劑，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 (肌酸酐清除率為30到60 mL/min)，clarithromycin的劑量需減少50%。病人的肌酸酐清除率小於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。	<u>其他藥物交互作用</u> <u>Colchicine</u> Colchicine是CYP3A及藥物外排轉運蛋白P-醣蛋白 (P-glycoprotein; P-gp) 的受質。已知clarithromycin及其他大環內酯會抑制CYP3A及P-gp。當同時併用clarithromycin及colchicine時，clarithromycin對P-gp 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“5. 警語及注意事項”說明)。 <u>毛地黃 (Digoxin)</u> 毛地黃被認為是藥物外排轉運蛋白P-醣蛋白 (P-glycoprotein; P-gp) 的受質。已知clarithromycin 會抑制P-gp。當同時投與clarithromycin與毛地黃，clarithromycin會抑制P-gp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。 <u>Atazanavir</u> Clarithromycin及atazanavir都是CYP3A的受質與抑制劑，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，中度腎功能不全的病人 (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%的clarithromycin 的劑量超過每天1000 mg時，不應與蛋白酶抑制劑併服。

變更前	變更後
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	Itraconazole Clarithromycin 及 itraconazole 皆為 CYP3A 的受質與抑制劑，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 的受質與抑制劑，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 m g 每天三次)， 6 特殊族群注意事項 6.1 懷孕 Clarithromycin 用於懷孕的安全性尚未建立。根據來自動物實驗及人體使用經驗的多樣性結果顯示，無法排除對於胚胎發育可能產生的不良作用。某些觀察性研究評估在第一孕期及第二孕期期間暴露於 Clarithromycin 相較於未使用抗生素或是使用其他抗生素已通報流產的風險增加。現有流行病學研究對於懷孕期間使用包括 Clarithromycin 在內的 macrolides 類抗生素與重大先天性畸形的風險提供不一致的結果。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。 6.2 哺乳 Clarithromycin 用於授乳期間的安全性尚未建立。Clarithromycin 會少量分泌到人類母乳中。一個純母乳哺育的嬰兒會接受到母親體重調整劑量約 1.7 % 的 Clarithromycin。Clarithromycin 用於授乳期間的安全性尚未建立。 6.3 有生育能力的女性與男性 在大鼠，沒有任何來自自來自生育力研究的證據顯示對於生育能力具有損害（請參閱“10.3 臨床前安全性資料”）。

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。

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。

變更前

藥物動力學特性

吸收

口服投與clarithromycin持續性藥效錠的動力學已經在一些成年作研究，並將之與clarithromycin 250 mg及 500 mg 速效錠相比。結果發現，當每天投與的總量相同時，吸收程度也相等。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，只有少許或無法測得的體內藥品蓄積，而且代謝排除並無改變。由於兩者的吸收相等，因此下列體外及體內試驗資料可以應用於持續性藥效錠。

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速效錠，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-羥基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~~但腎功能正常者，不需要調整劑量。



變更後

11 藥物動力學特性

吸收

口服投與clarithromycin持續性藥效錠的動力學已經在一些成年作研究，並將之與clarithromycin 250 mg及 500 mg 速效錠相比。結果發現，當每天與食物投與的總量相同時，吸收程度也相等。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，只有少許或無法測得的體內藥品蓄積，而且代謝排除並無改變。由於兩者的吸收相等，因此下列體外及體內試驗資料可以應用於持續性藥效錠。

併用食物會增加clarithromycin的暴露量。因此clarithromycin持續性藥效錠應與食物併用。

肝功能不全

在一個比較一組健康受試者及一組肝功能不全病人的研究中，連續2天每日二次投與250 mg clarithromycin速效錠，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，肝功能不全受試者組之14-羥基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，導致在肝功能不全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重度的肝功能不全但腎功能正常者，不需要調整劑量。



包裝變更對照表

衛署藥輸字第 023078 號

開羅理微素持續性藥錠 500 毫克
KLARICID XL TABLETS 500MG

Page 12 of 12

變更前

腎功能受損

在一以正常人與腎功能降低病人受試者，多次口服投與 clarithromycin 500 mg 速效錠的試驗中，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、 C_{max} 、 C_{min} 較正常人高，且 AUC 比正常人~~大~~。但 K_{elim} 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~~嚴重，差異愈明顯（請參閱“禁忌”與“用法與用量”說明）。

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-~~100~~ 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

譯自 SOLID1000297883 V8.0 25-Apr-2018
INSOM2991801 08-21版

變更後

腎功能不全

在一以正常人與腎功能降低病人受試者，多次口服投與 clarithromycin 500 mg 速效錠的試驗中，評估與比較其藥物動力學曲線。腎功能~~不全~~病人的原型藥物及其 14-羥基代謝物的血漿濃度、半衰期、 C_{max} 、 C_{min} 較正常人高，且 AUC 比正常人~~大~~。但 K_{elim} 和尿液排除率較低。這些參數的差異大小與腎功能~~不全~~程度有關；腎功能~~不全~~嚴重，差異愈明顯（請參閱“禁忌”與“3. 用法及用量”說明）。

生育力、繁殖力和致畸性

生育力和繁殖力研究顯示，雌性大鼠每日劑量 150 mg/kg/day（使用最高試驗劑量），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。在雄性大鼠中，劑量達到 250 mg/kg，~~沒有證據顯示會對生育能力有不良毒性。在兩個以~~

譯自 RDCCDS000046/9 20-Jan-2021 + RDCCDS000046/10
30-Nov-2021
INSOM2991901 05-22版

正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段488號

聯絡人：黃小姐

聯絡電話：02-27877421

傳真：

電子郵件：

10478



台北市民生東路三段51號6樓

受文者：美商亞培股份有限公司台灣分公司

發文日期：中華民國111年11月30日
發文字號：衛授食字第1110711031A號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：外盒及標籤核定本各一份

主旨：有關貴公司申請「開羅理黴素膜衣錠500毫克 (KLARICID FILM-COATED TABLETS 500MG)」(衛署藥輸字第022420號)仿單、外盒及標籤變更一案(案號：1110711031)，本部同意，請查照。

說明：

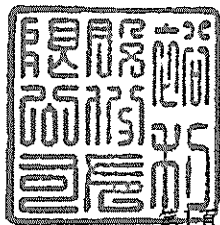
一、復貴公司111年05月03日亞培字第EPD2022050301號變更登記申請書。

二、核准變更項目：

(一)仿單變更，詳如「藥品電子結構化仿單平台」之仿單核定本。

(二)外盒及標籤變更，詳如核定本。

三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。



四、對上述內容如有疑義，請與承辦人江奕璇聯絡，電話：02-81706000 分機 520，電子郵件信箱：
yhchiang1097@cde.org.tw。

正本：美商亞培股份有限公司台灣分公司
副本：

部長 薛瑞元

