

核准日期: 2006年12月22日
修改日期: 2010年10月01日
2013年12月27日
2015年12月01日



阿奇霉素干混悬剂说明书

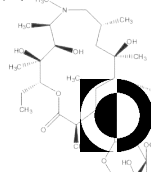
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称: 阿奇霉素干混悬剂
英文名称: Azithromycin for Suspension
汉语拼音: Aqimeisu Ganhunxuanji

【成份】

活性成份: 阿奇霉素
化学名称: (2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-13-[(2, 6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核-己吡喃糖基) 氧]-2-乙基-3, 4, 10-三羟基-5, 6, 8, 10, 12, 14-七甲氧基-11-[3, 4, 6-三脱氧-3-(二甲氨基)- β -D-木-己吡喃糖基]氧]-1-氧杂-6-氮杂环十五烷-15 酮
化学结构式:



東瑞製藥
DAWRAYS

分子式: $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$

分子量: 749.00

【性状】本品为颗粒或粉末; 气芳香。

【适应症】本品适用于敏感细菌所引起的下列感染:
支气管炎、肺炎等下呼吸道感染; 皮肤和软组织感染; 急性中耳炎; 鼻窦炎、咽炎、扁桃体炎等上呼吸道感染(青霉素是治疗化脓性链球菌感染的常用药, 也是预防风湿热的常用药物。阿奇霉素可有效清除口腔咽部链球菌, 但目前尚无阿奇霉素治疗和预防风湿热疗效的资料)。

阿奇霉素可用于男女两性传播疾病中由沙眼衣原体所致的单纯性生殖器感染。阿奇霉素亦可用于由非多重耐药淋球菌所致的单纯性生殖器感染及由杜克嗜血杆菌引起的软下疳(需排除梅毒螺旋体的合并感染)。

【规格】0.1g

【用法用量】

每日口服一次, 溶于水中, 服用前搅拌均匀。可与食物同时服用。以阿奇霉素干混悬剂治疗各种感染性疾病, 其疗程及使用办法如下:

成人:

对沙眼衣原体、杜克嗜血杆菌或敏感淋球菌所致的性传播疾病, 仅需单次口服本品 1.0g。

对其他感染的治疗: 总剂量 1.5g, 每日一次服用本品 0.5g 共三天。或总剂量相同, 仍为 1.5g, 首日服用 0.5g, 第二至第五日每日一次口服本品 0.25g。

肾功能不全患者

轻、中度肾功能不全者(肾小球滤过率为 10-80ml/min)不需要调整剂量, 严重肾功能不全者(肾小球滤过率<10ml/min)用药请遵医嘱。

肝功能不全患者

轻度中度肝功能不全患者, 本品的用法与用量同肝功能正常者。

【不良反应】

(一) 临床试验经验

由于临床试验在不同的条件下完成, 在临床试验中观察到的一种药物的不良反应率不能直接和其他药物在临床试验中的不良反应率相比较, 且未必反映在实际应用中的不良反应率。

阿奇霉素静脉制剂治疗社区获得性肺炎的临床试验中, 静脉给药 2-5 个剂量, 所报道的不良反应多数为轻至中度, 且停药后可恢复。这些临床试验中多数患者有一种以上合并症, 并需应用其他药物。约 1.2% 用本品静脉制剂的患者中止用药, 2.4% 采用静脉或口服阿奇霉素治疗的患者因出现不良反应或实验室检查异常而中止用药。

在盆腔炎性疾病患者中进行的临床试验中, 接受阿奇霉素单药治疗的女性患者静脉给药 1-2 个剂量后, 2% 患者因临床不良反应而停药, 阿奇霉素与甲硝唑合用的患者中 4% 的患者因不良反应而中止治疗。

以上研究中, 导致停药最常见的不良反应为胃肠道反应(腹痛、恶心、呕吐、腹泻等)和皮疹, 导致停药的实验室检查异常主要为氨基转氨酶和/或碱性磷酸酶升高。

在社区获得性肺炎的研究中, 成年患者接受本品静脉/口服制剂治疗后最常见的不良反应为胃肠道反应, 其中腹泻或便秘 (4.3%), 恶心 (3.9%), 腹痛 (2.7%), 呕吐 (1.4%)。约 12% 的患者发生与静脉注射相关的不良反应, 最常见者为注射部位疼痛 (6.5%) 和局部炎症反应 (3.1%)。

在盆腔炎性疾病患者的临床试验中, 成年女性患者接受本品静脉/口服制剂治疗, 与治疗相关的最常见不良反应也是胃肠道反应, 其中常见的为腹泻 (8.5%) 和恶心 (6.6%), 其次为阴道痒 (2.8%)、腹痛 (1.9%)、厌食 (1.9%)、皮疹和痒痒 (1.9%)。这些研究中阿奇霉素与甲硝唑合用时, 更高比例的女性患者发生恶心 (10.3%)、腹痛 (3.7%)、呕吐 (2.8%)、给药部位反应、口臭、头晕和呼吸困难 (共 1.9%)。阿奇霉素静脉/口服多剂给药治疗方案引起的其他不良反

应均不超过 1%。

发生率不超过 1% 的不良反应有:

胃肠道反应: 消化不良、腹胀, 粘膜炎、口腔念珠菌病和胃炎。

神经系统: 头痛、嗜睡。

变态性反应: 支气管痉挛。

特殊感觉: 味觉倒错。

(二) 上市后应用的经验

口服阿奇霉素制剂上市后应用于成人和/或儿童患者, 有以下不良事件的报道, 但不能肯定是否为阿奇霉素引起:

变态反应: 关节痛、水肿、荨麻疹、血管神经性水肿。

心血管: 心律失常包括室性心动过速、低血压、罕见 QT 间期延长和尖端扭转型室性心动过速。

胃肠道: 厌食、便秘、消化不良、腹胀、呕吐/腹泻但极少引起脱水, 伪膜性肠炎, 胰腺炎, 口腔念珠菌病, 幽门狭窄以及罕见的舌变色。

全身反应: 乏力、感觉异常、疲劳、不适和过敏性休克反应。

泌尿生殖系统: 间质性肾炎、急性肾功能衰竭、阴道炎。

造血系统: 血小板减少。

肝/胆: 阿奇霉素上市后应用的经验中报道过与肝功能不全相关的不良反应。

神经系统: 惊厥、头晕眩晕、头痛、嗜睡、多动、神经质、激越及晕厥。

耳及迷路异常: 耳聋、耳鸣、听觉损害、眩晕。

精神: 攻击性反应和焦虑。

皮肤及附件: 瘙痒, 罕见的严重皮肤反应包括多形性红斑、Stevens Johnson 综合征和中毒性表皮松懈坏死症。

特殊感觉: 听力障碍包括听力丧失、耳聋和/或耳鸣, 也有味觉/嗅觉异常和/或丧失的报道。

实验室检查异常:

临床试验中所见显著异常的实验室检查(无论是否与药物有关)为:

发生率 4%-6%: 丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、肌酐升高。

发生率 1%-3%: 乳酸脱氢酶 (LDH)、胆红素升高。

发生率低于 1%: 白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板计数减少、血清碱性磷酸酶升高。

随访发现上述实验室检查异常为可逆性。

在 750 多例患者参加的阿奇霉素 (静脉/口服) 多剂给药临床试验中, 不超过 2% 的患者因治疗相关性肝酶异常而停用阿奇霉素。

【禁忌】

已知对阿奇霉素、红霉素、其他大环内酯类或酮内酯类药物过敏的患者禁用。以前使用阿奇霉素后有胆汁淤积性黄疸/肝功能不全病史的患者禁用。

警告

过敏反应

采用阿奇霉素治疗引起严重变态反应, 包括血管神经性水肿、过敏性休克反应、皮肤反应, 包括 Stevens Johnson 综合征及中毒性表皮坏死松懈症等的报告非常少见。虽然罕见, 但有死亡的报道。某些患者出现过敏症状时, 起初给予对症治疗有效, 若过早停止治疗, 即使未再用阿奇霉素, 过敏症状仍可迅速复发。对这类患者需延长对症治疗和观察的时间。目前尚不知这些事件的发生是否与阿奇霉素在组织中的半衰期长因而机体暴露于抗原的时间较长有关。

如发生变态反应, 应立即停药并给予适当的治疗。医生应知道, 停止对症治疗, 过敏症状可能再次出现。

肝毒性

曾有肝功能异常、肝炎、胆汁淤积性黄疸、肝坏死以及肝衰竭的报道。其中某些病例可能致死。如果出现肝炎症状和体征, 应立即停止使用本品。

难辨梭菌相关性腹泻

几乎所有抗菌药物的应用都有难辨梭菌相关性腹泻 (CDAD) 的报告, 其中包括本品, 其严重程度可表现为轻度腹泻至致死性结肠炎。抗菌药物治疗可引起结肠内正常菌群的改变, 导致难辨梭菌的过度繁殖。

难辨梭菌产生的毒素 A 和毒素 B 与 CDAD 的发病有关。高产毒的难辨梭菌导致发病率和死亡率升高, 这些感染可能难以用抗菌药物治疗, 可能需要结肠切除术。对于所有使用抗生素后出现腹泻的患者, 必须考虑到 CDAD 的可能。由于曾经有给予抗菌药物治疗超过 2 个月后发生 CDAD 的报道, 因此需仔细询问病史。

如果怀疑或确诊 CDAD, 可能需要停用正在使用的并非针对难辨梭菌的抗生素。必须根据临床需要适当补充水电解质和蛋白质, 并给予了难辨梭菌有效的抗菌素, 必要时进行手术评估。

【注意事项】

一般事项: 由于阿奇霉素主要经肝脏清除, 故肝功能损害的患者应慎用阿奇霉素。GFR<10ml/min 的受试者的资料有限, 这类患者也应慎用阿奇霉素。曾有肝功能异常、肝炎、胆汁淤积性黄疸、肝坏死和肝衰竭的报道, 其中某些病例可能致死。如果出现肝炎的体征和症状, 应立即停用阿奇霉素。

本品应按说明书溶解和稀释, 静脉滴注的时间不能少于 60 分钟。

有报道静脉应用阿奇霉素时注射局部可出现不良反应。给予阿奇霉素 500mg, 配制成浓度 2mg/ml, 250ml 的溶液在 1 小时内滴完或配制 1mg/ml, 500ml 的溶液在 3 小时内滴完。注射局部不良反应的发生率和严重程度均相似。所有接受阿奇霉素静脉滴注大于 2.0mg/ml 的志愿者均出现注射局部反应, 所以静滴时的药液浓度不能太高。

QT 间期延长

有报道,应用其他大环内酯类抗生素包括阿奇霉素可引起心室复极化和 QT 间期延长,从而有发生心律失常和尖端扭转型室性心动过速的风险。在对使用阿奇霉素患者的上市后监测中,有尖端扭转型室性心动过速案例的自发性报告。在权衡高危人群使用阿奇霉素的风险和获益时,医疗卫生保健人员应考虑可能致命的 QT 间期延长的风险,高危人群包括:

- 已知有 QT 间期延长、尖端扭转型室性心动过速病史、先天性 QT 间期延长综合征、缓慢性心律失常或失代偿性心力衰竭的患者。
- 服用已知可延长 QT 间期药物的患者,如抗精神病药物、抗抑郁药物和氟喹诺酮类药物治疗的患者。
- 处于致心律失常状态的患者,如未纠正的低钾血症或低镁血症、有临床意义的动态过缓,以及在正在接受 IA 型(奎尼丁、普鲁卡因胺)和 III 型(多非利特、胺碘达隆、索他洛尔)抗心律失常药物的患者。
- 老年患者:老年患者可能对药物相关的 QT 间期影响更为敏感。

阿奇霉素治疗的患者中曾有重症肌无力症状加重或新发肌无力综合征的报告。

在未确诊或非高度怀疑细菌感染,或无预防指征的情况下,使用本品可能对患者无益,还会增加耐药菌产生的风险。

患者需知:

出现任何变态反应征象时,应立即停用阿奇霉素,并与医生联系。

患者应被告知抗菌药物包括本品(阿奇霉素)只能用于治疗细菌感染,不能用于治疗病毒感染(例如普通感冒)。使用本品(阿奇霉素)治疗细菌感染时,必须告知患者虽然通常治疗初期会感觉好转,仍应按照医师指导精确服药。漏服或未完整疗程可能会:(1)降低当前治疗的疗效;(2)增加细菌耐药的可能性,将导致将来阿奇霉素或其他抗菌药物无法治疗这些耐药菌。

抗生素治疗常常可引起腹泻,停用抗生素后通常可恢复。有时给予抗生素治疗后,患者甚至在最后一次用抗生素后 2 个月或更久后出现水样便或血便(伴或不伴胃痉挛和发热)。如果出现这种情况,患者应尽快与医生联系。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

动物生殖研究表明阿奇霉素可穿过胎盘,但对胎儿无损害迹象。尚无本品在母乳中分泌及用于妊娠和哺乳人群的安全性资料,故只有在妊娠或哺乳期妇女无适当选择余地时才可使用本品。

【儿童用药】

以阿奇霉素治疗儿童的任何感染时,建议其总剂量最高不超过 1500mg。

除单纯治疗链球菌性咽炎之外,儿童的总剂量为 30mg/kg,连续 3 天给药,每日给药一次,剂量为 10mg/kg;或总剂量仍为 30mg/kg,连续 5 天给药,每日给药一次,第一天 10mg/kg,第 2 至第 5 天 5mg/kg。

对于儿童链球菌性咽炎,阿奇霉素单剂量 10mg/kg 或 20mg/kg 连续服药 3 天证实有效,然而每日用量不得超过 500mg。在比较两种给药方案的临床试验中,两者的临床疗效相似,但 20mg/kg 天服药方案的细菌清除能力更强。当然,青霉素仍是常规治疗化脓性链球菌性咽炎的首选药物,包括风湿热的预防。

阿奇霉素干混悬剂的服用方法(总治疗剂量为 30mg/kg)

体重	年龄	三日服用方法	五日服用方法
15kg 以下	1-3 岁	每日口服 100mg 一次,连续服用三天	
15-25kg	3-8 岁	每日口服 200mg 一次,连续服用三天	首日口服 200mg 一次,第 2 至第 5 天每日口服 100mg 一次
26-35kg	9-12 岁	每日口服 300mg 一次,连续服用三天	首日口服 300mg 一次,第 2 至第 5 天每日口服 150mg 一次
36-45kg	13-15 岁	每日口服 400mg 一次,连续服用三天	首日口服 400mg 一次,第 2 至第 5 天,每日口服 200mg 一次
>45kg		服用方法及剂量同成人	服用方法及剂量同成人

【老年用药】给药方法及剂量同成人。

【药物相互作用】

药物相互作用: 那非那韦稳态时,联合使用单剂阿奇霉素口服,可使阿奇霉素血清浓度升高。虽然与那非那韦合用时无需调整阿奇霉素的剂量,但必须密切监测阿奇霉素已知的副作用如肝酶异常和听力损害。

自发性上市后报告提示合并使用阿奇霉素可能增强口服抗凝药的作用。患者合并使用阿奇霉素和口服抗凝药物时,应严密监测凝血酶原时间。

按治疗剂量使用时,阿奇霉素对阿托伐他汀、卡马西平、西替利嗪、去羟肌苷、依法韦仑、氟康唑、茚地那韦、咪达唑仑、利福布丁、西地那非、茶碱(静脉和口服给药)、三唑仑、甲氧萘啶/磺胺甲基异噁唑或齐多夫定等的药代动力学的影 响不大。合用时,依法韦仑或氟康唑对阿奇霉素的药代动力学影响不大。阿奇霉素与上述任何药物合用时,无需调整任一药物的剂量。

临床试验中尚未报道过阿奇霉素与以下药物有相互作用。然而迄今未进行专门的研究评价阿奇霉素与这些药物之间潜在的相互作用。但应用其他大环内酯类药物时曾出现这些情况。因此,在尚无新的研究数据时,阿奇霉素与以下药物合用时宜对患者进行严密观察:

地高辛—地高辛的血浓度升高。

麦角胺或双氢麦角胺-急性麦角胺中毒,表现为严重外周血管痉挛和感觉迟钝。

特非那定、环孢霉素、海索比妥和苯妥英浓度升高。对实验室检查的影响:未见对实验室检查结果有影响的报道。

【药物过量】

药物过量的不良反应与推荐剂量的相同。一旦发现过量使用,可根据病情给予对症和支持治疗。

【药理作用】

药理作用

阿奇霉素是大环内酯类抗生素亚类之一,即氧杂内酯类抗生 素的第一个药物。

阿奇霉素的作用机制是通过和 50s 核糖体的亚单位结合及阻碍细菌转肽过程,从而抑制细菌蛋白质的合成。

体外试验证明阿奇霉素对多种常见致病菌有效。包括:

革兰阳性需氧菌:金黄色葡萄球菌、化脓性链球菌(A 组 β-溶血性链球菌)、肺炎链球菌、α 溶血性链球菌(草绿色链球菌组)、其它链球菌及白喉棒状杆菌。阿奇霉素对于耐红霉素的革兰阳性菌包括粪链球菌(肠球菌)以及大多数耐甲氧西林 的葡萄球菌属细菌交叉耐药性。

革兰阴性需氧菌:流感嗜血杆菌、副流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、不动杆菌属、耶尔森菌属、嗜肺军团菌、百日咳杆菌、副百日咳杆菌、志贺菌属、巴斯德菌属、霍乱弧菌、副溶血性弧菌、类志贺状杆菌。对大肠杆菌、肠炎沙门氏菌、伤寒沙门氏菌、肠杆菌属、嗜水性气单胞菌属和克雷伯杆菌属的活性不尽相同,需进行敏感性试验。对变形杆菌属、沙雷菌属、摩根菌属和绿脓杆菌属通常是耐药的。

厌氧菌:脆弱类杆菌、类杆菌属、产气荚膜杆菌、消化球菌属和消化链球菌属、坏死梭杆菌、痤疮丙酸杆菌。

性传播病原体:螺旋原体、梅毒螺旋体、淋球菌、杜克嗜血杆菌。

其它微生物:包柔螺旋体(Lyme 病原体)、肺炎衣原体、肺炎支原体、人型支原体、尿素支原体、弯曲菌属、单核细胞增多性李斯特菌。

毒理研究

遗传毒性:人淋巴细胞试验、小鼠骨髓核试验和小鼠体外淋巴瘤细胞试验的结果均证实本品无致突变作用。

生殖毒性:大鼠和小鼠的生殖毒性试验均表明,当用剂量达产生中等程度的母体毒性的剂量水平(即 200mg/kg/日,按体表面积计算,约为人用药剂量 500mg/kg/日的 2-4 倍)时,未发现对胎影响。

尚未发现对生育力和胎儿的损害。

致癌性:尚无有关本品动物长期使用的致癌性研究资料。在动物中进行的大剂量药物耐受性试验发现,当阿奇霉素的给药浓度为临床所用剂量的 40 倍时,可引起可逆性磷沉积症,但通常不会产生观察到毒理反应。目前尚无证据表明人类应用正常剂量的阿奇霉素时会发生类似事件。

【药代动力学】

口服本品后,阿奇霉素广泛分布于全身:生物利用度约 37%,2-3 小时血浆药浓度达峰。

血浆清除半衰期接近于组织清除半衰期,为 2-4 天。老年志愿者 (>65 岁)采用 5 日给药疗法后,其 AUC 值稍高于年轻志愿者 (<40 岁),但无临床意义,故本品无需剂量调整。

动物试验表明,吞噬细胞中存在高浓度阿奇霉素。试验模型发现,活化吞噬细胞比非活化吞噬细胞释放出更高浓度的阿奇霉素。该动物模型结果说明高浓度的阿奇霉素可被释放到感染部位。

人体药代动力学研究表明,阿奇霉素组织浓度远高于血浆浓度(高出最大血浆浓度的 50 倍),单次给药 500mg,肺、扁桃体和前列腺等靶组织内浓度高于大多数常见病原体的 MIC₉₀。

每日口服阿奇霉素 600mg,第 1 天和第 22 天的血药峰浓度分别为 0.33μg/ml 和 0.55μg/ml。

约 12% 的静脉给药剂量在 3 天内以原形从尿中排出,且大部分在最初 24 小时内排出。阿奇霉素口服后主要以原形经胆道排出。人胆汁中可见高浓度的阿奇霉素及 10 种代谢物。比较组织的 HPLC 及微生物含量测定的结果,发现代谢产物不具有抗菌活性。

轻、中度肾功能不全(肾小球滤过率为 10-80ml/min)患者口服阿奇霉素单剂 1g 后,其药代动力学无明显变化。严重肾功能不全(肾小球滤过率<10ml/min)患者的药代动力学参数与肾功能正常者相比有统计学上的显著差异,其药时曲线下面积 (0 到 120 小时)分别为 8.8μg·hr/ml 和 11.7μg·hr/ml,峰浓度分别为 1.0μg/ml 和 1.6μg/ml,肾清除率分别为 2.3ml/min/kg 和 0.2ml/min/kg。

轻度(A 级)和中度(B 级)肝功能不全患者,其血浆药代动力学与肝功能正常者无明显区别,但这些患者尿中阿奇霉素回收率明显增加,这可能与代偿有关。

【贮藏】密封,在干燥处保存。

【包装】药品包装复合袋,3 袋/盒,5 袋/盒,6 袋/盒,10 袋/盒,12 袋/盒。

【有效期】24 个月

【执行标准】《中国药典》2015 年版二部

【批准文号】国药准字 H20058153

【生产企业】

企业名称:苏州东瑞制药有限公司

生产地址:江苏省苏州吴中经济开发区民丰路 268 号

邮政编码:215124

电话号码:0512-65626868

传真号码:0512-65626868

网 址:www.dawnrays.com