

# 阿奇霉素片说明书

## 【药品名称】

通用名称：阿奇霉素片

商品名称：希舒美（ Zithromax ）

英文名称： Azithromycin Tablets

汉语拼音： Aqimeisu Pian

## 【成分】

本品主要成分为阿奇霉素二水合物。

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 -L- 核-己吡喃糖基 )氧]-2-乙基 -3,4,10-三羟基 -3,5,6,8,10,12,14- 七甲基 -11-[3,4,6- 三脱氧 -3-( 二甲氨基 )-D- 木-己吡喃糖基 ]氧]-1-氧杂 -6- 氮杂环十五烷 -15- 酮

二水合物分子式：  $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 2H_2O$

二水合物分子量： 785.03

无水物分子式：  $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$

无水物分子量： 749.00

## 【性状】

本品为白色片或薄膜衣片，除去包衣后，显白色或类白色。

每片有 “ ZTM250 ” 字样刻痕，含阿奇霉素二水合物，相当于 0.25 g 阿奇霉素。

## 【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咽炎的常用药，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】

0.25 g

## 【用法与用量】

阿奇霉素应每日口服给药一次，整片吞服，可与食物同时服用。以阿奇霉素片剂治疗各种感染性疾病，其疗程及使用方法如下：

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，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，严重肾功能不全者慎用（肾小球滤过率 <10ml/min）（见【注意事项】和【药代动力学】）。

### 肝功能不全患者

轻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】

虽然不能确定所有事件均是由阿奇霉素引起的，但我们仍在此报告了在临床试验期间及

产品上市后的报告中所收集到的所有不良事件。

患者对本品的耐受性良好，不良反应发生率较低。

在临床试验中观察到下列不良事件：

血液和淋巴系统异常： 临床试验中偶见一过性的中性粒细胞减少症， 但无资料表明与阿奇霉素有关。

耳和迷路异常：部分患者服用阿奇霉素后曾出现听力损害包括听力丧失、耳鸣和 /或耳聋。据调查研究表明这种现象与患者持续大剂量使用本品有关， 通过对这些患者的随访， 发现大多数患者的听力可恢复。

胃肠道异常：恶心，呕吐，腹泻，稀便，腹部不适（疼痛或痉挛） ，胃肠胀气。

肝胆系统异常：肝功能异常。

皮肤和皮下软组织异常：包括皮疹以及血管性水肿在内的过敏反应。

上市后，在使用本品过程中报告的其他不良事件包括：

感染和寄植：念珠菌病和阴道炎。

血液和淋巴系统异常：血小板减少症。

免疫系统异常：过敏反应（罕有致死） （参见“注意事项”）。

代谢和营养异常：厌食。

精神异常：攻击性反应、神经质、焦虑不安、忧虑。

神经系统异常：头晕、惊厥（与其他大环内酯类相似） 、头痛、活动增多、感觉异常、嗜睡、昏厥、罕有报道味觉倒错。

耳和迷路异常：眩晕。

心脏异常：心悸和心率失常，包括室性心动过速（和其它大环内酯类一样）均有报道；罕有报道 QT 间期延长和尖端扭转型室性心动过速。 但尚未证实上述不良事件与阿奇霉素有关（参见【注意事项】）。

血管异常：低血压。

胃肠道异常：呕吐 /腹泻（罕有脱水者） ，消化不良，便秘，伪膜性肠炎，胰腺炎，及舌变色（罕见）。

肝胆系统异常： 曾有报道阿奇霉素引起肝炎和胆汁瘀积性黄疸， 偶尔引起肝坏死和肝衰竭，但罕有致死性，因果关系尚未确定。

皮肤和皮下软组织异常：过敏性反应如瘙痒、皮疹、光过敏，水肿，荨麻疹，血管性水肿。罕见的严重皮肤反应如多形性红斑， Stevens Johnson 综合症及中毒性上皮溶解坏死等曾有报道。

肌肉骨骼和关节组织异常：关节炎。

肾脏和泌尿系统异常：间质性肾炎及急性衰竭。

一般异常和输注部位反应： 有全身无力报道但尚未证实与本品有关， 其他有疲劳和全身不适。

#### 【禁忌】

对阿奇霉素或其他大环酯类抗生素有过敏史的患者，禁忌使用本品。

#### 【注意事项】

1、与红霉素和其他大环内酯类一样，罕有严重的过敏反应报告如血管性水肿和过敏症（罕有致命性）。有些因阿奇霉素引起的反应可反复发作，需较长时间的观察和治疗。

2、由于肝脏是阿奇霉素清除的主要途径，故阿奇霉素用于明显肝病患者时应慎重。

3、曾有报道接受麦角衍生物治疗的患者同时服用某些大环内酯类抗生素时会发生麦角中毒。虽然尚无资料表明麦角与阿奇霉素有相互作用， 但是由于理论上存在麦角中毒的可能性，所以阿奇霉素与麦角衍生物不宜同时给药。

4、同其它抗生素制剂一样，应注意观察包括真菌在内的非敏感菌所致二重感染症状。

5、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，其中包括阿奇霉素，其严重程度可表现为轻度腹泻至致命性肠炎。抗菌药物治疗可引起结肠正常菌群的变化，导致难辨梭菌的过度生长。

6、在严重肾功能不全的患者（肾小球滤过率  $<10\text{ml/min}$ ）中，阿奇霉素的全身暴露量增加了 33%（参见【药带动力学】）。

7、有报道，应用其他大环内酯类抗生素可引起心脏再极化和 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危险。当患者心脏再极化延长的危险性增加时，不能完全除外阿奇霉素也有上述类似的作用（参见【不良反应】）。

8、无证据提示阿奇霉素对患者驾驶和操作机器的能力产生影响。

#### 【孕期及哺乳期妇女用药】

采用最高可使母体中度中毒的剂量浓度进行了动物生殖研究。在这些研究中，没有证据表明阿奇霉素会对胎儿无损害迹象。然而，尚无在孕妇中进行样本量足够且良好对照的临床试验。由于动物生殖试验并不总是能够预测人体的反应，故只有在明确需要使用阿奇霉素的情况下才能在妊娠期给药。

尚无本品在母乳中分泌的资料，由于很多药物都可以通过母乳分泌，故只有在医生权衡药物对于婴儿的潜在获益和风险后，才可在哺乳期妇女中使用本品。

#### 【儿童用药】

无论何种感染，建议阿奇霉素在儿童中总剂量最高不超过 1500mg。

阿奇霉素片剂仅适用于体重大于 45kg 的儿童，用法与用量同成人。

儿童药带动力学资料提示儿童 20mg/kg 与成人 1200mg 剂量相当，但其  $C_{\max}$  值更高。

#### 【老年用药】

给药方法及剂量同成人。

#### 【药物相互作用】

抗酸剂：在探讨抗酸剂与阿奇霉素同时给药的药动力学研究中，虽然阿奇霉素的峰浓度大约降低了 25%，但未见对总生物利用度的影响。对服用阿奇霉素又服用抗酸剂的患者，不应同一时间服用这些药物。

西替利嗪：健康志愿者同时口服阿奇霉素和西替利嗪（20mg）5 天，稳态浓度下两者在药代动力学上无相互作用，亦未观察到 QT 间期的显著变化。

去羟肌苷（二去氧次黄嘌呤核苷）：与服用安慰剂相比较，6 例 HIV 阳性患者每日同时服用 1200mg 的阿奇霉素和 400mg 的去羟肌苷并未影响去羟肌苷的稳态药代动力学。

地高辛：曾有报告，某些大环内酯类抗生素影响一些患者的地高辛肠内代谢。因此对同时服用阿奇霉素和地高辛的患者，应注意其地高辛血药浓度有升高的可能性。

齐多夫定：单剂量 1000mg 和多剂量 1200mg 或 600mg 的阿奇霉素对齐多夫定或其葡萄糖醛酸代谢物的血浆药代动力学或尿排泄几乎没有影响。然而口服阿奇霉素可以增加外周血单核细胞中的磷酸化齐多夫定的浓度，后者是临床活性代谢产物。这些发现的临床意义尚不清楚，但对患者来说可能是有益的。

阿奇霉素对肝内细胞色素 P450 系统无显著影响。阿奇霉素与红霉素等其他大环内酯类抗生素不同，不影响其他药物的药代动力学，不会因诱导肝内细胞色素 P450 或通过形成细胞色素代谢复合物而失去活性。

麦角：由于理论上存在有麦角中毒的可能性，故不主张阿奇霉素与麦角类衍生物同时使用。

已进行了阿奇霉素与下列主要通过肝内细胞色素 P450 系统代谢的药物之间的药代动力学研究。

阿托伐他汀：每日同时服用阿托伐他汀 10mg 与阿奇霉素 500mg，对阿托伐他汀的血药浓度没有影响（HMG CoA-reductase inhibition assay）（3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶 A 还原酶抑制分析）。

卡马西平：对健康志愿者的药代动力学研究表明，同时应用卡马西平和阿奇霉素，对卡马西平及其活性代谢物的血药浓度无显著影响。

西咪替丁：在单剂量西咪替丁的药代动力学研究中，在服用阿奇霉素前二小时用药，未见阿奇霉素的药代动力学有所改变。

香豆素类口服抗凝剂：在健康志愿者进行的药代动力学研究中，阿奇霉素并不影响口服单剂量 15mg 的华法林的抗凝作用。在阿奇霉素上市后，有报道同时应用阿奇霉素和香豆素类口服抗凝剂可使抗凝作用增强。虽然因果关系尚未确定，但是对同时使用香豆素类口服抗凝剂的患者，应注意经常监测凝血酶原时间。

环孢素：在健康志愿者中进行药代动力学研究，每日口服阿奇霉素 500mg，连续 3 天后再次口服环孢素单剂量 10mg/kg，环孢素的峰浓度和 5 小时药时曲线下面积显著增加。故二者同时使用时必须慎重。如必须同时使用，应监测环孢素的血药浓度，以便相应调整剂量。

依非韦伦：同时应用阿奇霉素（单剂 600mg）和依非韦伦（每天 400mg，共 7 天），未发现具有显著临床意义的药代动力学改变。

氟康唑：同时应用单剂氟康唑 800mg 与单剂阿奇霉素 1200mg，未见氟康唑的药代动力学有明显改变，阿奇霉素的总暴露量和半衰期也无改变，血药峰浓度则降低了 18%，但无显著临床意义。

茚地那韦：同时应用单剂量的阿奇霉素 1200mg，对于茚地那韦（每天 3 次，每次 800mg，连续 5 天）的药代动力学无显著影响。

甲泼尼龙：在健康志愿者中进行的药物相互作用研究中，阿奇霉素对甲泼尼龙的药代动力学参数无明显影响。

咪达唑仑：健康志愿者同时使用阿奇霉素（500mg/天，共 3 天）和咪达唑仑（单剂 15mg），后者的药代动力学和药效学无显著改变。

奈非那韦：同时应用阿奇霉素 1200mg 和奈非那韦（750mg 每天 3 次给药，直到达到血药稳态浓度为止），未发生具有显著临床意义的药物相互作用，所以不需调整剂量。

利福布汀：本品与利福布汀合用对两者的血清浓度均无影响。阿奇霉素与利福布汀合用时，会发生中性粒细胞减少症。虽然中性粒细胞减少症和使用利福布汀有关，但是否与阿奇霉素合用有关尚无定论。

西地那非：在健康男性志愿者中进行的研究中，尚无证据表明阿奇霉素（每天 500mg，共 3 天）对西地那非或其代谢产物的血药峰浓度、药时曲线下面积有影响。

特非那定：药代动力学研究表明，阿奇霉素与特非那定之间无药物相互作用。虽两者相互作用的病例罕有报道，而且这种作用的可能性亦不能完全排除，可仍无特定证据表明这种相互作用发生过。

茶碱：在健康志愿者中阿奇霉素与茶碱同时服用，未观察到相互作用，但仍应注意检测血浆茶碱水平。

三唑仑：与服用安慰剂相比较，14 名健康志愿者同时服用阿奇霉素（第 1 天 500mg，第 2 天 250mg）与三唑仑（第 2 天给予 0.125mg），对三唑仑的药代动力学无显著影响。

TMP/SMZ：每日服用 TMP/SMZ 160mg/800mg，连续 7 天，并在第 7 天同时服用阿奇霉素单剂 1200mg，测得 TMP 或 SMZ 的血药峰浓度、总暴露量和尿清除率均无显著改变。阿奇霉素的血药浓度亦与其他研究中相仿。

#### 【药物过量】

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

持治疗。

## 【药理毒理】

### 药理作用

阿奇霉素是大环内酯类抗生素亚类之一，即氮杂内酯类抗生素的第一个药物。

阿奇霉素是第一个结构为氮杂内酯类的抗生素，是用化学方法在红霉素 A 内酯环上插入一氮原子而衍生得到的。

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 $\beta$ -溶血性链球菌）、肺炎链球菌、 $\alpha$ -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菌株呈交叉耐药性。

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、类志贺毗邻单胞菌。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白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、摩根菌属和绿脓单胞杆菌通常是耐药的。

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。

性传播疾病微生物：沙眼衣原体、梅毒密螺旋体、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、脲素脲原体、弯曲菌属、单核细胞增多性李斯特杆菌。

与 HIV 感染相关的条件致病菌：鸟胞内分枝杆菌、卡氏肺囊虫和鼠弓形体。

### 毒理研究

遗传毒性：人淋巴细胞试验、小鼠骨髓微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，当用药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，未发现致畸胎作用。

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，可引起可逆性磷脂沉积症，但通常不会产生观察得到的毒理反应。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】

### 吸收

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。

### 分布

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、扁桃体及前列腺等靶组织内浓度高于大多数常见病原体的



MIC<sub>90</sub>。

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 0.33 μg/ml 和 0.55 μg/ml。播散性鸟型胞内分支杆菌复合体主要感染白细胞,阿奇霉素在白细胞中的平均峰浓度为 252 μg/ml(±49%),稳态下其浓度 24 小时均可保持在 146 μg/ml(±33%) 以上。

消除

血浆消除半衰期接近于组织消除半衰期,为 2-4 天。

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。

特殊人群的药代动力学

老年

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。

肾功能受损

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 8.8 μg·hr/ml 和 11.7 μg·hr/ml,峰浓度分别为 1.0 μg/ml 和 1.6 μg/ml,肾清除率分别为 2.3ml/min/kg 和 0.2ml/min/kg。

肝功能受损

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】铝塑水泡眼包装。 4 片/盒, 6 片/盒。

【有效期】 60 个月。

【执行标准】中国药典 2010 年版二部

【批准文号】国药准字 H10960167

【生产企业】辉瑞制药有限公司