



ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM

Mỗi lọ chứa azithromycin dihydrat tương đương 600mg azithromycin trong 15 ml hỗn dịch sau khi pha.

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Lắc nhẹ lọ thuốc cho bột tơi ra. Mở nắp, thêm 9ml nước vào lọ, lắc kỹ cho đến khi bột phân tán đều trong nước. Lượng thể tích hỗn dịch tối đa có thể lấy ra được là 15ml, mỗi ml chứa 40mg azithromycin. Lắc lại lọ thuốc trước mỗi lần sử dụng.

Bảo quản dưới 30°C với cả bột khô và thuốc đã pha thành hỗn dịch.

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: xin xem tờ Hướng dẫn sử dụng.

Sản xuất bởi: HAUPT PHARMA LATINA S.R.L, Borgo San Michele S.S. 156 Km 47, 600-04100 - Latina(LT), Ý.

SDK: VN-XXXX-XX

DNNK: XXXX

ZITROMAX®
azithromycin

Bột pha hỗn dịch uống
200mg/5ml
Hộp 1 lọ 600mg/15ml
Công ty đăng ký: Pfizer (Thailand) Ltd.

READ THE PACKAGE INSERT CAREFULLY BEFORE USE KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN

Each bottle contains azithromycin dihydrate equivalent to 600mg azithromycin in 15 ml suspension.

INSTRUCTION FOR USE

Tap the bottle to loosen the powder. Open the bottle and add 9ml of water. Shake well until the powder is well dispersed in the water. Withdrawable volume is 15ml, each ml suspension is equivalent to 40mg azithromycin. Shake immediately prior to use.

Store below 30°C for the powder and the reconstituted suspension.

Indications, dosage and administration, contra-indications and other information: please refer to the package insert.

Manufacturer: HAUPT PHARMA LATINA S.R.L, Borgo San Michele S.S. 156 Km 47,600-04100- Latina(LT), Italy.

* : Registered trademark

ZITROMAX®
azithromycin

Powder for Oral Suspension
200mg/5ml
Box of 1 bottle 600mg/15ml
MA Holder: Pfizer (Thailand) Ltd.

Batch (Số lô SX):
Mfg. (NSX):
Exp. (HĐ):

AZTM/BA 300
2062ITY-HK

Variable data will be printed on production line like this format:

Batch (Số lô SX): XXXX
Mfg. (NSX): DD/MM/YYYY
Exp. (HĐ): DD/MM/YYYY



STT 280, A162

BS2

MN - 25413

27/11/2012

Variable data will be printed

on production line like this format:
Batch (Số lô SX): XXXXXX
Mfg. (NSX): DD/MM/YY
Exp. (HD): DD/MM/YY



Batch (Số lô SX):
Mfg. (NSX):
Exp. (HD):

INSTRUCTION FOR USE
Tap the bottle to loosen the powder.
Open the bottle and add 9ml of water.
Shake well until the powder is well dispersed in the water. Withdrawable volume is 15ml, each ml suspension is equivalent to 40mg azithromycin. Shake immediately prior to use.

Manufacturer:
HAUPT PHARMA LATINA S.R.L.,
Borgo San Michele S.S 156 KM
47,600-04100 Latina (LT), Italy

* : Registered trademark

ZITROMAX®
azithromycin



Powder for Oral Suspension 200mg/5ml
Box of 1 bottle 600mg/15ml

**READ THE PACKAGE INSERT
CAREFULLY BEFORE USE
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN**

Each bottle contains azithromycin dihydrate equivalent to 600mg azithromycin in 15 ml suspension.

Indications, dosage and administration, contra-indications and other information: please refer to the package insert.

Store below 30°C for the powder and the reconstituted suspension.

51721006new

LPD Title: Azithromycin (Renewal)
LPD Date: 19 April 2018
Country: Vietnam
Reference CDS Version: 14.0 Reference CDS date: 29 April 2016



Rx

ZITROMAX[®]

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ ~~những~~ phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

Lắc kỹ trước khi dùng

1. TÊN THUỐC

ZITROMAX[®]

2. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC

Thành phần hoạt chất: Azithromycin dihydrat 209,64 mg/5 ml, tương đương với 200 mg/5 ml azithromycin base.

Thành phần tá dược: xem mục 6.1 Danh mục tá dược

3. DẠNG BÀO CHẾ:

Bột pha hỗn dịch uống: Bột azithromycin để pha hỗn dịch uống được bào chế dưới dạng bột khô, khi hoà với nước tạo thành hỗn dịch có màu từ trắng ngà đến vàng nâu, chứa lượng thuốc tương đương với 200 mg azithromycin/5 ml.

4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

4.1 Chỉ định điều trị

Azithromycin được chỉ định để điều trị những nhiễm khuẩn gây ra bởi vi khuẩn nhạy cảm; trong nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới bao gồm viêm phế quản và viêm phổi, trong nhiễm khuẩn răng miệng, trong nhiễm khuẩn da và mô mềm, trong viêm tai giữa cấp tính và trong nhiễm khuẩn đường hô hấp trên bao gồm viêm xoang, viêm hầu họng/viêm amidan. (Penicillin là thuốc thường được lựa chọn trong điều trị viêm hầu họng do *Streptococcus pyogenes*, bao gồm cả dự phòng sốt do thấp khớp. Azithromycin nói chung có hiệu quả diệt streptococci trong viêm hầu họng; tuy vậy, hiện tại vẫn chưa có dữ liệu chứng minh cho hiệu quả của azithromycin và tác dụng ngăn ngừa sốt do viêm khớp).

Trong những bệnh lây truyền qua đường tình dục ở nam giới và nữ giới, azithromycin được chỉ định để điều trị nhiễm khuẩn sinh dục không kèm theo bội nhiễm do *Chlamydia trachomatis*.

LPD Title: Azithromycin

LPD Date: 19 April 2018

Country: Vietnam

Reference CDS Version: 14.0 Reference CDS date: 29 April 2016

Azithromycin còn được chỉ định điều trị bệnh hạ cam do *Haemophilus ducreyi* và các nhiễm khuẩn đường sinh dục không kèm theo bội nhiễm gây ra bởi chủng *Neisseria gonorrhoeae* không đa kháng, khi đã loại trừ khả năng bội nhiễm do *Treponema pallidum*.

Có thể dùng đơn độc azithromycin hoặc kết hợp với rifabutin để dự phòng nhiễm phức hợp *Mycobacterium avium* nội bào (MAC), là nhiễm khuẩn cơ hội thường gặp ở những bệnh nhân nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) giai đoạn tiến triển.

Dùng phối hợp azithromycin với ethambutol để điều trị nhiễm MAC lan truyền (DMAC) trên những bệnh nhân nhiễm HIV giai đoạn tiến triển.

4.2 Liều dùng và cách dùng

Azithromycin uống liều duy nhất trong ngày. Khoảng thời gian dùng thuốc trong điều trị nhiễm khuẩn được trình bày dưới đây.

Có thể uống bột pha hỗn dịch azithromycin cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Trên người lớn

Để điều trị những bệnh lây truyền qua đường tình dục gây ra bởi *Chlamydia trachomatis* và *Haemophilus ducreyi*, uống một liều duy nhất 1000 mg. Đối với chủng *Neisseria gonorrhoeae* nhạy cảm, liều khuyến cáo là 1000 mg hoặc 2000 mg azithromycin kết hợp với 250 mg hoặc 500 mg ceftriaxon tùy theo các hướng dẫn điều trị lâm sàng tại địa phương. Đối với các bệnh nhân dị ứng với penicillin và/hoặc cephalosporin, người kê đơn cần tham khảo các hướng dẫn điều trị tại địa phương.

Để dự phòng nhiễm MAC trên bệnh nhân bị HIV, dùng liều 1200 mg 1 lần/tuần.

Để điều trị DMAC trên bệnh nhân nhiễm HIV giai đoạn tiến triển, liều khuyến cáo là 600 mg, dùng 1 lần/ngày. Nên dùng phối hợp azithromycin với các chất kháng mycobacterium khác có hoạt tính kháng MAC trên *in vitro*, như ethambutol với liều đã được phê duyệt.

Với các chỉ định khác mà có thể dùng thuốc đường uống, dùng liều tổng cộng là 1500 mg, trong 3 ngày, mỗi ngày 500 mg. Có thể thay thế bằng cách dùng với tổng liều như vậy nhưng trong 5 ngày, 500 mg trong ngày đầu tiên và sau đó là 250 mg/ngày từ ngày 2 đến ngày 5.

Trên trẻ em

Tổng liều tối đa được khuyến cáo cho bất kỳ điều trị nào trên trẻ em là 1500 mg.

Nhìn chung, tổng liều điều trị với trẻ em là 30 mg/kg. Điều trị viêm hầu họng do liên cầu khuẩn cho trẻ em cần xác định liều theo một chế độ khác (xem bên dưới).

Tổng liều 30 mg/kg nên được dùng dưới dạng một liều 10 mg/kg duy nhất mỗi ngày trong 3 ngày, hoặc dùng trong 5 ngày với liều 10 mg/kg duy nhất vào ngày đầu tiên và sau đó là 5 mg/kg/ngày từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 5.

Cũng có thể thay thế liều dùng như trên bằng một liều 30 mg/kg duy nhất khi điều trị viêm tai giữa cấp cho trẻ em.

Điều trị viêm hầu họng do liên cầu khuẩn ở trẻ em, uống azithromycin liều 10 mg/kg hoặc 20 mg/kg duy nhất trong 3 ngày đã mang lại hiệu quả điều trị; dù vậy, không được vượt quá liều 500 mg/ngày. Trong các thử nghiệm lâm sàng so sánh hai chế độ liều này, đã quan sát thấy hiệu quả lâm sàng tương tự nhưng liều 20 mg/kg/ngày cho thấy khả năng diệt khuẩn mạnh hơn. Tuy

LPD Title: Azithromycin
LPD Date: 19 April 2018
Country: Vietnam
Reference CDS Version: 14.0 Reference CDS date: 29 April 2016

nhiên, penicillin thường là thuốc được lựa chọn đầu tay để điều trị viêm hầu họng do *Streptococcus pyogenes*, bao gồm cả dự phòng sốt do thấp khớp.

Đối với trẻ em cân nặng dưới 15 kg, liều hỗn dịch azithromycin cần được tính càng chính xác càng tốt. Với trẻ em cân nặng 15 kg trở lên, dùng hỗn dịch azithromycin theo như chỉ dẫn dưới đây:

Hỗn dịch azithromycin với tổng liều điều trị 30 mg/kg			
Cân nặng (kg)	Liều trình 3 ngày	Liều trình 5 ngày	Quy cách lọ thuốc (mg)
< 15	10 mg/kg một lần/ngày từ ngày thứ nhất đến ngày thứ 3	10 mg/kg vào ngày thứ nhất, sau đó 5 mg/kg một lần/ngày từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 5	600
15-25	200 mg (tương đương 5 ml) một lần/ngày từ ngày thứ nhất đến ngày thứ 3	200 mg (tương đương 5 ml) vào ngày thứ nhất, sau đó 100 mg (tương đương 2,5 ml) một lần/ngày từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 5	600
26-35	300 mg (tương đương 7,5 ml) một lần/ngày từ ngày thứ nhất đến ngày thứ 3	300 mg (tương đương 7,5 ml) vào ngày thứ nhất, sau đó 150 mg (tương đương 3,75 ml) một lần/ngày từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 5	900
36-45	400 mg (tương đương 10 ml) một lần/ngày từ ngày thứ nhất đến ngày thứ 3	400 mg (tương đương 10 ml) vào ngày thứ nhất, sau đó 200 mg (tương đương 5 ml) một lần/ngày từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 5	1200
> 45	Dùng liều như người lớn	Dùng liều như người lớn	1500

Độ hiệu quả và tính an toàn phòng ngừa hoặc điều trị MAC trên trẻ em vẫn chưa được xác định. Dựa trên dữ liệu dược động học trên trẻ em, liều 20 mg/kg trên trẻ em tương tự như liều 1200 mg trên người lớn nhưng có C_{max} cao hơn).

Trên các nhóm đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Dùng liều giống như người lớn. Bệnh nhân cao tuổi có thể dễ bị xoắn đỉnh hơn so với những bệnh nhân trẻ (xem mục **4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng thuốc**).

Bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều trên những bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (Mức lọc cầu thận - GFR 10-80 ml/phút). Thận trọng khi dùng azithromycin cho bệnh nhân suy thận nặng (GFR < 10 ml/phút) (xem mục **4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng thuốc** và mục **5.2 Đặc tính dược động học**)

Bệnh nhân suy gan

LPD Title: Azithromycin

LPD Date: 19 April 2018

Country: Vietnam

Reference CDS Version: 14.0 Reference CDS date: 29 April 2016

Bệnh nhân suy gan từ mức độ nhẹ đến trung bình được sử dụng liều giống như đối với bệnh nhân có chức năng gan bình thường (xem mục **4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng thuốc**)

4.3 Chống chỉ định

Chống chỉ định với những bệnh nhân quá mẫn với azithromycin, erythromycin, với bất kỳ một kháng sinh nào thuộc họ macrolid hay ketolid, hoặc với bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong mục **6.1 Danh mục tá dược**.

4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

Quá mẫn

Cũng như với erythromycin và các macrolid khác, đã có báo cáo về các phản ứng dị ứng nghiêm trọng hiếm gặp, bao gồm phù mạch và sốc phản vệ (hiếm khi tử vong), và các phản ứng trên da bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (Stevens-Johnson Syndrome - SJS) và hoại tử biểu bì nhiễm độc (Toxic Epidermal Necrolysis - TEN) (hiếm khi gây tử vong) và phản ứng do thuốc kèm theo tăng bạch cầu ưa eosin và các triệu chứng toàn thân (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS). Một vài phản ứng với azithromycin đã gây ra những triệu chứng lặp đi lặp lại và đòi hỏi phải được theo dõi và điều trị lâu hơn.

Nếu gặp phản ứng dị ứng, cần ngừng ngay thuốc và dùng liệu pháp điều trị phù hợp. Bác sĩ cần biết rằng các phản ứng dị ứng có thể xuất hiện lại khi đã ngừng liệu pháp điều trị triệu chứng.

Nhiễm độc gan

Vì gan là đường thải trừ chính của azithromycin, nên việc sử dụng azithromycin cần phải thận trọng với những bệnh nhân mắc bệnh gan.

Đã có báo cáo về chức năng gan bất thường, viêm gan, vàng da do tắc mật, hoại tử gan và suy gan, một số trường hợp đã gây tử vong. Khi thấy có các dấu hiệu và triệu chứng này, phải ngưng dùng azithromycin ngay lập tức.

Hẹp môn vị phì đại ở trẻ sơ sinh (Infantile hypertrophic pyloric stenosis - IHPS)

Hẹp môn vị phì đại ở trẻ sơ sinh đã được báo cáo sau khi sử dụng azithromycin ở trẻ chưa đầy 1 tháng tuổi (điều trị kéo dài 42 ngày). Cha mẹ và người chăm sóc trẻ cần liên hệ với bác sĩ nếu trẻ có hiện tượng nôn hoặc bị kích ứng khi ăn **Dùng thuốc có nguồn gốc cựa lỏa mạch (Ergot)**

Trên những bệnh nhân đang dùng thuốc có nguồn gốc cựa lỏa mạch (ergot), khả năng ngộ độc ergotin sẽ tăng lên khi dùng phối hợp với các kháng sinh họ macrolid. Không có dữ liệu về khả năng tương tác giữa cựa lỏa mạch (ergot) và azithromycin. Tuy nhiên, về mặt lý thuyết, có thể xảy ra ngộ độc ergotin, do đó không nên dùng phối hợp các thuốc có nguồn gốc cựa lỏa mạch với azithromycin.

Bội nhiễm

Cũng như với bất kỳ một kháng sinh nào, cần phải theo dõi các biểu hiện bội nhiễm của vi sinh vật không nhạy cảm, bao gồm cả nấm.

Tiêu chảy liên quan đến Clostridium difficile

LPD Title: Azithromycin

LPD Date: 19 April 2018

Country: Vietnam

Reference CDS Version: 14.0 Reference CDS date: 29 April 2016

Tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile* (CDAD) đã được báo cáo khi sử dụng đối với hầu hết các chất kháng khuẩn, bao gồm cả azithromycin, và độ nghiêm trọng có thể dao động từ tiêu chảy nhẹ đến viêm đại tràng dẫn đến tử vong. Điều trị bằng các chất kháng khuẩn sẽ làm thay đổi quần thể vi sinh tự nhiên của ruột dẫn tới sự phát triển quá mức của *C.difficile*.

C.difficile sinh ra độc tố A và B, góp phần làm phát triển CDAD. Các chủng *C.difficile* sinh nhiều độc tố là nguyên nhân làm tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong, vì các nhiễm khuẩn này có thể khó chữa khi dùng các liệu pháp kháng sinh và có thể cần phải cắt bỏ đại tràng. Cần phải nghĩ đến CDAD ở tất cả các bệnh nhân xuất hiện tiêu chảy sau khi dùng các thuốc kháng sinh. Cần hỏi kỹ bệnh sử vì đã có báo cáo về CDAD xảy ra tại thời điểm hơn 2 tháng sau khi dùng thuốc kháng sinh.

Suy thận

Trên những bệnh nhân suy thận nặng (mức lọc cầu thận < 10 ml/phút), quan sát thấy sự tăng 33% nồng độ trong huyết tương của azithromycin (xem mục **5.2 Đặc tính dược động học**).

Tiêu đường

Thân trọng với bệnh nhân tiêu đường: 5 ml hỗn dịch đã pha chứa 3,87 g sucrose.

Do trong thành phần thuốc có chứa sucrose (3,87 g/5 ml hỗn dịch đã pha), không dùng thuốc cho các bệnh nhân không dung nạp fructose (không dung nạp fructose do di truyền), hấp thu kém glucose – galactose hoặc thiếu hụt enzym saccharase – isomaltase.

Kéo dài khoảng QT

Kéo dài thời gian rối loạn tái phân cực tim và kéo dài khoảng QT, gây nguy cơ loạn nhịp tim và xoắn đỉnh đã được quan sát thấy khi dùng các macrolid, bao gồm azithromycin (xem mục **4.8 Tác dụng không mong muốn**). Các bác sĩ kê toa cần xem xét nguy cơ xuất hiện kéo dài khoảng QT, có thể gây tử vong, khi cân nhắc nguy cơ và lợi ích của azithromycin cho các nhóm đối tượng có nguy cơ cao bao gồm:

- Bệnh nhân bị kéo dài khoảng QT bẩm sinh hoặc có tiền sử mắc phải
- Bệnh nhân hiện đang dùng các thuốc có tác dụng kéo dài khoảng QT như các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và nhóm III: thuốc chống loạn thần, thuốc chống trầm cảm và fluoroquinolon.
- Bệnh nhân bị rối loạn điện giải, đặc biệt trong các trường hợp giảm kali và magiê trong máu.
- Bệnh nhân bị chậm nhịp tim, loạn nhịp hoặc suy tim.
- Người cao tuổi: người cao tuổi có thể nhạy cảm hơn với các tác dụng của thuốc trên khoảng QT.

Nhược cơ

Đã có báo cáo về đợt cấp của các triệu chứng nhược cơ toàn thân và khởi phát hội chứng nhược cơ ở các bệnh nhân điều trị với azithromycin.

4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Thuốc kháng acid

LPD Title: Azithromycin

LPD Date: 19 April 2018

Country: Vietnam

Reference CDS Version: 1.4.0 Reference CDS date: 29 April 2016

Trong nghiên cứu dược động học điều tra về ảnh hưởng khi phối hợp thuốc kháng acid với azithromycin, không quan sát thấy ảnh hưởng trên sinh khả dụng nói chung, mặc dù nồng độ đỉnh trong huyết tương đã giảm xấp xỉ 24%. Với những bệnh nhân phải sử dụng cả azithromycin và thuốc kháng acid, không nên dùng đồng thời cả hai thuốc.

Cetirizin

Dùng phối hợp azithromycin với 20 mg cetirizin trên người tình nguyện khoẻ mạnh, trong thời gian 5 ngày, không thấy có tương tác dược động học và không có thay đổi một cách có ý nghĩa khoảng QT.

Didanosin (Dideoxyinosin)

Dùng đồng thời azithromycin 1200 mg/ngày với didanosin 400 mg/ngày trên sáu bệnh nhân nhiễm HIV không thấy có ảnh hưởng đến dược động học ở trạng thái hằng định của didanosin so với giả dược.

Digoxin

Dùng đồng thời kháng sinh họ macrolid bao gồm azithromycin với cơ chất của P-glycoprotein (ví dụ như digoxin) được báo cáo làm tăng nồng độ cơ chất của P-glycoprotein trong huyết thanh. Do đó, nếu azithromycin và cơ chất của P-glycoprotein như digoxin được dùng đồng thời, cần xem xét đến khả năng nồng độ digoxin trong huyết thanh tăng lên. Cần theo dõi các dấu hiệu lâm sàng, nồng độ digoxin huyết thanh trong suốt quá trình điều trị với azithromycin và sau khi ngừng thuốc.

Thuốc có nguồn gốc cựa lỏa mạch (ergot)

Về mặt lý thuyết, có khả năng xảy ra tương tác giữa azithromycin và các thuốc có nguồn gốc cựa lỏa mạch (ergot) (xem mục **4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng thuốc**).

Zidovudin

Liều duy nhất 1000 mg azithromycin và đa liều 1200 mg hoặc 600 mg azithromycin không gây ảnh hưởng đến dược động học trong huyết tương hoặc thải trừ ở thận của zidovudin hoặc chất chuyển hoá glucuronid của nó. Dù vậy azithromycin làm tăng nồng độ của zidovudin phosphorylat, chất chuyển hoá có hoạt tính lâm sàng, trong các tế bào bạch cầu đơn nhân ở máu ngoại vi. Ý nghĩa lâm sàng của phát hiện này còn chưa rõ ràng, nhưng có thể mang lại ích lợi cho bệnh nhân.

Azithromycin không có tương tác đáng kể lên hệ thống cytochrom P450 ở gan. Nó không tương tác về mặt dược động học như đối với erythromycin hoặc các macrolid khác. Không xuất hiện hiện tượng cảm ứng hay ức chế cytochrom P450 của gan thông qua phức hợp chuyển hoá cytochrom.

Các nghiên cứu về mặt dược động học đã được tiến hành giữa azithromycin với các thuốc đã biết là được chuyển hoá đáng kể qua trung gian cytochrom P450 dưới đây.

Atorvastatin

Dùng đồng thời atorvastatin (10 mg, mỗi ngày) và azithromycin (500 mg, mỗi ngày) không làm thay đổi nồng độ trong huyết tương của atorvastatin (dựa trên định lượng mức độ ức chế enzym khử HMG CoA). Tuy nhiên, đã có báo cáo sau khi thuốc lưu hành trên thị trường về các trường hợp bị tiêu cơ vân trên bệnh nhân dùng đồng thời azithromycin và các thuốc nhóm statin.

Carbamazepin

LPD Title: Azithromycin

LPD Date: 19 April 2018

Country: Vietnam

Reference CDS Version: 14.0 Reference CDS date: 29 April 2016

Nghiên cứu dược động học về tương tác thuốc trên người tình nguyện khoẻ mạnh cho thấy azithromycin không có ảnh hưởng gì đáng kể trên nồng độ carbamazepin và các chất chuyển hoá của thuốc này trong huyết tương ở bệnh nhân đang dùng đồng thời carbamazepin và azithromycin.

Cimetidin

Nghiên cứu dược động học điều tra về ảnh hưởng khi dùng liều duy nhất cimetidin 2 giờ trước khi dùng azithromycin, không thấy có ảnh hưởng gì trên dược động học của azithromycin.

Thuốc chống đông máu đường uống nhóm coumarin

Trong nghiên cứu dược động học về tương tác thuốc trên người tình nguyện khoẻ mạnh, azithromycin không làm thay đổi hiệu quả chống đông của 15 mg warfarin dùng liều duy nhất. Sau khi lưu hành thuốc trên thị trường, cũng đã nhận được thông báo về tác dụng chống đông bị tăng lên sau khi dùng đồng thời azithromycin và thuốc chống đông máu đường uống nhóm coumarin. Mặc dù mối quan hệ nhân quả chưa được xác lập, cần phải theo dõi định kỳ thời gian prothrombin khi sử dụng đồng thời azithromycin và các thuốc chống đông máu đường uống nhóm coumarin.

Cyclosporin

Trong nghiên cứu dược động học trên những người tình nguyện khoẻ mạnh được chỉ định uống azithromycin 500 mg/ngày trong 3 ngày và sau đó được chỉ định uống liều duy nhất 10 mg/kg cyclosporin, kết quả cho thấy C_{max} và AUC_{0-5} tăng lên đáng kể. Do vậy, cần thận trọng trước khi xem xét dùng phối hợp các thuốc này. Nếu cần thiết phải dùng phối hợp cyclosporin và azithromycin thì cần giám sát nồng độ cyclosporin và điều chỉnh liều theo đó.

Efavirenz

Dùng đồng thời 600 mg azithromycin liều duy nhất và 400 mg efavirenz mỗi ngày trong 7 ngày không gây ra bất kỳ tương tác có ý nghĩa lâm sàng nào.

Fluconazol

Dùng 1200 mg azithromycin liều duy nhất không làm thay đổi các đặc tính dược động học của 800 mg fluconazol liều duy nhất. Tổng lượng thuốc trong huyết tương và thời gian bán huỷ của azithromycin không bị thay đổi khi dùng đồng thời với fluconazol; tuy nhiên, có quan sát thấy sự giảm không đáng kể nồng độ đỉnh C_{max} (18%) của azithromycin.

Indinavir

Dùng 1200 mg azithromycin liều duy nhất không ảnh hưởng có ý nghĩa lên các đặc tính dược động học của indinavir dùng 800 mg, 3 lần mỗi ngày trong 5 ngày.

Methylprednisolon

Trong nghiên cứu dược động học về tương tác trên người tình nguyện khoẻ mạnh, azithromycin không gây ảnh hưởng đáng kể với dược động học của methylprednisolon.

Midazolam

Ở người tình nguyện khoẻ mạnh, dùng đồng thời azithromycin 500 mg/ngày trong 3 ngày với midazolam 15 mg dùng liều duy nhất không gây ra những thay đổi có ý nghĩa lâm sàng lên các đặc tính dược động học và dược lực học của midazolam.

Nelfinavir

Dùng đồng thời azithromycin (1200 mg) và nelfinavir ở trạng thái nồng độ hằng định trong huyết tương (750 mg, 3 lần mỗi ngày) dẫn tới tăng nồng độ azithromycin. Không quan sát thấy những tác dụng không mong muốn có ý nghĩa lâm sàng rõ rệt và không cần thiết phải điều chỉnh liều.

Rifabutin

Dùng đồng thời azithromycin với rifabutin không có ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương của cả hai thuốc.

Đã phát hiện có giảm bạch cầu trung tính trên những người dùng đồng thời azithromycin và rifabutin. Mặc dù giảm bạch cầu trung tính có liên quan đến việc sử dụng rifabutin, mối quan hệ nhân quả khi phối hợp với azithromycin vẫn chưa được xác lập (xem mục **4.8 Tác dụng không mong muốn**).

Sildenafil

Trên những người tình nguyện nam khoẻ mạnh bình thường, không có bằng chứng về ảnh hưởng của việc dùng azithromycin (500 mg/ngày trong 3 ngày) lên diện tích dưới đường cong và nồng độ đỉnh của sildenafil hay chất chuyển hoá chính của nó trong hệ tuần hoàn.

Terfenadin

Những nghiên cứu dược động học đã cho thấy không có bằng chứng về tương tác giữa azithromycin và terfenadin. Có thông báo về một số trường hợp rất hiếm gặp trong đó khả năng xảy ra tương tác không thể bị loại trừ hoàn toàn. Tuy vậy, không có bằng chứng rõ rệt rằng tương tác đã xảy ra.

Theophyllin

Không có bằng chứng về tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng giữa azithromycin và theophyllin khi dùng phối hợp trên người tình nguyện khoẻ mạnh.

Triazolam

Ở 14 người tình nguyện khoẻ mạnh, dùng đồng thời 500 mg azithromycin ở ngày thứ nhất và 250 mg ở ngày thứ 2 với 0,125 mg triazolam ở ngày thứ 2 không gây ra bất kỳ sự ảnh hưởng đáng kể nào trên các tham số dược động học đối với triazolam so với triazolam và giả dược.

Trimethoprim/sulfamethoxazol

Dùng đồng thời trimethoprim/sulfamethoxazol (160 mg/800 mg) trong 7 ngày với 1200 mg azithromycin ở ngày thứ 7, không gây ra bất kỳ ảnh hưởng đáng kể nào lên nồng độ đỉnh, tổng lượng thuốc trong tuần hoàn hay sự bài tiết qua nước tiểu của trimethoprim hay sulfamethoxazol. Nồng độ trong huyết tương của azithromycin là tương đương như được quan sát ở các nghiên cứu khác.

4.6 Khả năng sinh sản, thai kì và cho con bú

Phụ nữ có thai

Những nghiên cứu về sinh sản trên động vật đã được tiến hành ở các liều gần với nồng độ gây độc tính nhẹ trên sinh sản. Trong các nghiên cứu này, không thấy có bằng chứng về ảnh hưởng của azithromycin đến phơi thai. Tuy nhiên, không có những nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát

LPD Title: Azithromycin

LPD Date: 19 April 2018

Country: Vietnam

Reference CDS Version: 14.0 Reference CDS date: 29 April 2016

trên phụ nữ có thai. Vì những nghiên cứu về ảnh hưởng đến sự sinh sản trên động vật không phải luôn dự báo được đáp ứng trên người, chỉ nên dùng azithromycin trong thời kỳ mang thai nếu thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Azithromycin đã được báo cáo có bài tiết qua sữa mẹ, nhưng chưa có nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát tốt và đầy đủ trên phụ nữ cho con bú về đặc tính dược động học của việc bài tiết azithromycin qua sữa mẹ.

Khả năng sinh sản

Ở các nghiên cứu về khả năng sinh sản được tiến hành ở chuột cống, đã nhận thấy giảm tỉ lệ mang thai sau khi dùng azithromycin. Chưa biết rõ mối liên quan của phát hiện trên người.

4.7 Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Không có bằng chứng nào cho thấy azithromycin có ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, các tác dụng không mong muốn của azithromycin đã được báo cáo như hoa mắt, chóng mặt có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

4.8 Tác dụng không mong muốn

Azithromycin được dung nạp tốt với tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn thấp.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, các tác dụng không mong muốn (TDKMM) sau đây đã được báo cáo:

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: Thỉnh thoảng quan sát thấy đợt giảm bạch cầu trung tính nhẹ thoáng qua trong các thử nghiệm lâm sàng.

Rối loạn thính lực và tai trong: Giảm thính lực (bao gồm mất khả năng nghe, điếc và/hoặc ù tai) đã được báo cáo ở một vài bệnh nhân dùng azithromycin. Nhiều trường hợp có liên quan đến việc sử dụng dài ngày liều cao azithromycin ở các nghiên cứu điều tra. Ở các trường hợp mà có thể theo dõi được thông tin, phần lớn các tác dụng này có thể hồi phục.

Rối loạn hệ tiêu hoá: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, phân lỏng, khó chịu trong bụng (đau/co thắt), và đầy hơi.

Rối loạn hệ gan mật: Chức năng gan bất thường.

Rối loạn da và mô dưới da: Các phản ứng dị ứng bao gồm phát ban và phù mạch.

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo có liên quan đến các thử nghiệm lâm sàng về phòng và điều trị nhiễm DMAC:

Các TDKMM thường gặp nhất (>5% ở bất kỳ nhóm điều trị nào) ở các bệnh nhân nhiễm HIV sử dụng azithromycin để dự phòng nhiễm DMAC là tiêu chảy, đau bụng, buồn nôn, phân lỏng, đầy hơi, nôn, khó tiêu, phát ban, ngứa, đau đầu và đau khớp.

Khi 600 mg azithromycin được dùng hàng ngày để điều trị nhiễm DMAC trong thời gian dài, các TDKMM liên quan đến điều trị được báo cáo thường xuyên nhất là đau bụng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đầy hơi, đau đầu, tầm nhìn bất thường, và suy giảm thính lực.

LPD Title: Azithromycin

LPD Date: 19 April 2018

Country: Vietnam

Reference CDS Version: 14.0 Reference CDS date: 29 April 2016

Sau khi thuốc được đưa ra thị trường, các TDKMM bổ sung sau đây đã được báo cáo:

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng: Nhiễm candida, viêm âm đạo.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: Chứng giảm tiểu cầu.

Rối loạn hệ miễn dịch: Phản ứng phản vệ (hiếm khi tử vong) (xem mục **4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng thuốc**).

Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng: Chán ăn.

Rối loạn tâm thần: Trạng thái hưng hăng, căng thẳng, quá khích, và lo âu.

Rối loạn hệ thống thần kinh: Hoa mắt, chóng mặt, co giật, nhức đầu, tăng vận động, giảm cảm giác, dị cảm, ngủ gà và ngất. Hiếm có báo cáo về sự thay đổi và/hoặc mất vị giác/khứu giác.

Rối loạn thính lực và tai trong: Điếc, ù tai, giảm khả năng nghe và cảm giác mất thăng bằng.

Rối loạn hệ tim mạch: Đánh trống ngực và loạn nhịp tim bao gồm nhịp nhanh thất đã được thông báo. Đã có báo cáo về kéo dài khoảng QT hoặc xoắn đỉnh (xem mục **4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng thuốc**).

Rối loạn mạch máu: Hạ huyết áp.

Rối loạn hệ tiêu hóa: Nôn/tiêu chảy (hiếm khi dẫn đến mất nước), khó tiêu, táo bón, viêm đại tràng giả mạc, viêm tụy, hiếm gặp, các báo cáo hiếm gặp về thay đổi màu sắc lưỡi.

Rối loạn hệ gan mật: Viêm gan và vàng da do tắc mật đã được báo cáo, cũng như có các báo cáo hiếm gặp về hoại tử gan và suy gan, các trường hợp này đã dẫn đến tử vong. (xem mục **4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng thuốc**, Nhiễm độc gan)

Rối loạn da và mô dưới da: Các phản ứng dị ứng bao gồm ngứa, phát ban, nhạy cảm với ánh nắng, phù, mề đay và phù mạch. Các TDKMM nghiêm trọng hiếm gặp trên da bao gồm hồng ban đa dạng, SJS, TEN và DRESS đã được báo cáo.

Rối loạn hệ cơ xương: Đau khớp.

Rối loạn hệ tiết niệu: Viêm thận kẽ và suy thận cấp.

Rối loạn toàn thân: Suy nhược, mệt mỏi và yếu người.

4.9 Quá liều và cách xử trí

Các tác dụng không mong muốn khi dùng với liều cao hơn liều khuyến cáo cũng tương tự như khi dùng với liều bình thường. Khi gặp quá liều, các triệu chứng chung và biện pháp xử lý được chỉ định tùy theo yêu cầu.

5. ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

5.1 Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý lâm sàng: Macrolid, mã ATC: J01FA

Cơ chế tác dụng

LPD Title: Azithromycin

LPD Date: 19 April 2018

Country: Vietnam

Reference CDS Version: 14.0 Reference CDS date: 29 April 2016

Azithromycin là thuốc đầu tiên của một phân nhóm trong nhóm kháng sinh macrolid, được biết đến như là các azalid, và khác về mặt hoá học với erythromycin. Về mặt hoá học nó được tạo thành bằng cách đính một phân tử nitrogen vào vòng lacton của erythromycin A. Tên hoá học của azithromycin là 9-deoxy-9 α -aza-9 α -methyl-9 α -homoerythromycin A. Phân tử lượng là 749.

Azithromycin gắn với phần 23S rRNA của tiểu đơn vị ribosom 50S. Nó ngăn chặn sự tổng hợp protein bằng cách ức chế sự chuyển vị của các peptid trong quá trình tổng hợp protein và ức chế sự gắn kết của tiểu đơn vị ribosom 50S.

Điền sinh lý tim

Việc kéo dài khoảng QTc được nghiên cứu trong một thử nghiệm song song, ngẫu nhiên, đối chứng với giả dược ở 116 đối tượng khỏe mạnh dùng chloroquin (1000 mg) đơn độc hoặc kết hợp với azithromycin (500 mg, 1000 mg và 1500 mg ngày một lần). Khi sử dụng đồng thời với azithromycin, sự tăng khoảng QTc phụ thuộc vào liều lượng và nồng độ. So sánh với việc dùng đơn độc chloroquin, QTcF tăng với mức bình quân tối đa (giới hạn trên của độ tin cậy 95%) là 5 (10) mili giây, 7 (12) mili giây và 9 (14) mili giây khi sử dụng đồng thời azithromycin ở các mức liều lần lượt là 500 mg, 1000 mg và 1500 mg.

Cơ chế kháng thuốc

Hai cơ chế kháng thuốc phổ biến nhất đã gặp với nhóm macrolid (trong đó có azithromycin) là làm biến đổi cơ quan đích (phổ biến nhất là methyl hóa tiểu phần 23S rRNA) và bơm tống thuốc chủ động. Sự diễn ra 2 cơ chế này biến đổi theo loài và trong cùng một loài, tần suất kháng thuốc biến đổi theo vị trí địa lý.

Sự biến đổi ribosom quan trọng nhất quyết định việc giảm gắn kết macrolid là dimethyl hóa N₆ sau dịch mã của adenin tại nucleotid A2058 (hệ thống đánh số *Escherichia coli*) của 23S rRNA bằng cách enzym methylase mang mã gen *erm* (erythromycin ribosome methylase). Biến đổi ribosom thường quyết định sự kháng chéo (kiểu hình MLS_B) với các nhóm kháng sinh khác có cùng vị trí liên kết ribosom với macrolid: nhóm lincosamid (bao gồm clindamycin), và streptogramin B (ví dụ: thành phần quinupristin của quinupristin/dalfopristin). Các gen *erm* khác nhau có mặt tại các loài vi khuẩn khác nhau, đặc biệt ở loài streptococci và staphylococci. Tính nhạy cảm với macrolid có thể bị ảnh hưởng bởi sự đột biến ít gặp phải trên nucleotid A2058 và A2059 và tại một số vị trí khác của 23S rRNA, hoặc trên protein ribosom tiểu đơn vị L4 và L22.

Cơ chế bơm tống thuốc có thể gặp ở một số loài, bao gồm các vi khuẩn gram âm như *Haemophilus influenzae* (cơ chế này đòi hỏi nồng độ ức chế tối thiểu [minimal inhibitory concentration – [MIC] cao hơn) và staphylococci. Trên loài streptococci và enterococci, một bơm tống thuốc nhận diện các macrolid 14- và 15- (bao gồm lần lượt là erythromycin và azithromycin) được mã hóa bằng gen *mef* (A)

Phương pháp xác định độ nhạy cảm in vitro của vi khuẩn với azithromycin

Cần tiến hành kiểm tra độ nhạy cảm bằng các phương pháp chuẩn trong phòng thí nghiệm như các phương pháp mô tả trong Viện Tiêu chuẩn Kiểm nghiệm và Lâm sàng (CLSI) trong đó bao gồm phương pháp pha loãng (Xác định MIC) và phương pháp khuếch tán đĩa. Cả Viện Tiêu chuẩn Kiểm nghiệm và Lâm sàng và Ủy ban Châu Âu về kiểm tra độ nhạy cảm kháng khuẩn (EUCAST) đều cung cấp chuẩn diễn giải cho những phương pháp này.

Dựa trên số lượng các nghiên cứu, nên tiến hành kiểm tra hoạt tính azithromycin *in vitro* trong môi trường khí thường để đảm bảo pH sinh lý của môi trường nuôi dưỡng. Việc tăng nồng độ CO₂ thường được dùng với streptococci và vi khuẩn kỵ khí và đôi khi được dùng cho các loài

LPD Title: Azithromycin
 LPD Date: 19 April 2018
 Country: Vietnam
 Reference CDS Version: 14.0 Reference CDS date: 29 April 2016

khác, kết quả là làm giảm pH của môi trường. Điều này làm tác dụng phụ trên hoạt lực biểu kiến của azithromycin cao hơn các macrolid khác.

Điểm gây nhạy cảm CLSI dựa trên test khuếch tán trên thạch hoặc test vi pha loãng ủ trong môi trường khí thường được ghi trong bảng dưới đây

Tiêu chuẩn CLSI- diễn giải độ nhạy cảm theo phương pháp pha loãng

Vi khuẩn	Test vi pha loãng MIC (mg/L)		
	Nhạy cảm	Trung gian	Kháng thuốc
Các chủng <i>Haemophilus</i>	≤4	-	- ^b
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,25	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤2	-	- ^b
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤2	4	≥8
Streptococci ^a	≤0,5	1	≥2

^a Bao gồm *Streptococcus pneumoniae*, streptococci tan huyết nhóm β và viridans streptococci.

^b Hiện tại khi chưa có dữ liệu chủng kháng thuốc nên loại trừ hai tiêu chuẩn trung gian và kháng thuốc. Nếu chủng có kết quả MIC là trung gian hoặc kháng thuốc, cần làm thêm xét nghiệm ở phòng thí nghiệm khác. Ủ trong môi trường khí thường.

CLSI = Viện Tiêu chuẩn Kiểm nghiệm và Lâm sàng; MIC = Nồng độ ức chế tối thiểu.

Nguồn: CLSI, 2012.; CLSI, 2010

Có thể xác định độ nhạy cảm bằng phương pháp khuếch tán đĩa, bằng cách đo đường kính khu vực ức chế sau khi ủ trong môi trường khí thường. Các đĩa đo độ nhạy cảm chứa 15 μg azithromycin. Chuẩn diễn giải với vùng ức chế, do CLSI quy định trên cơ sở mối tương quan với phân loại mức độ nhạy cảm dựa trên MIC được liệt kê trong bảng dưới đây.

Tiêu chuẩn CLSI- diễn giải độ nhạy cảm theo vùng ức chế trên đĩa

Vi khuẩn	Đường kính vùng ức chế trên đĩa (mm)		
	Nhạy cảm	Trung gian	Kháng thuốc
Các chủng <i>Haemophilus</i>	≥12	-	-
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≥26	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	≥20	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	≥18	14–17	≤13
Streptococci ^a	≥18	14–17	≤13

^a Bao gồm *Streptococcus pneumoniae*, streptococci tan huyết nhóm β và viridans streptococci.

Ủ trong môi trường thường.

CLSI = Viện Tiêu chuẩn Kiểm nghiệm và Lâm sàng; mm = Millimet.

Nguồn: CLSI, 2012., CLSI, 2010

Cần xác định hiệu lực của phương pháp đĩa khuếch tán và phương pháp pha loãng bằng chủng kiểm soát chất lượng, theo như hướng dẫn của CLSI. Giới hạn chấp thuận được khi kiểm tra azithromycin với các vi khuẩn này được liệt kê trong bảng sau.

Khoảng kiểm soát chất lượng với các test thử độ nhạy cảm với azithromycin

MIC trong test vi pha loãng	
Vi khuẩn	Khoảng kiểm soát chất lượng (mg/L azithromycin)
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	1–4
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,5–2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,06–0,25

Đường kính vùng ức chế trên đĩa (đĩa 15 μg)	
Vi khuẩn	Khoảng kiểm soát chất lượng (mm)

LPD Title: Azithromycin

LPD Date: 19 April 2018

Country: Vietnam

Reference CDS Version: 14.0 Reference CDS date: 29 April 2016

Khoảng kiểm soát chất lượng với các test thử độ nhạy cảm với azithromycin

MIC trong test vi pha loãng	
Vi khuẩn	Khoảng kiểm soát chất lượng (mg/L azithromycin)
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	13–21
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	21–26
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	19–25

Ú trong môi trường thường.

CLSI = Viện Tiêu chuẩn Kiểm nghiệm và Lâm sàng; MIC = Nồng độ ức chế tối thiểu; mm = Millimet.

Nguồn: CLSI, 2012.

EUCAST cũng đã lập điểm gãy nhạy cảm cho azithromycin dựa trên xác định MIC. Chuẩn nhạy cảm EUCAST được liệt kê trong bảng dưới đây:

Điểm gãy nhạy cảm EUCAST cho azithromycin

	MIC (mg/L)	
	Nhạy cảm	Kháng thuốc
Các chủng <i>Staphylococcus</i>	≤1	>2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,25	>0,5
Streptococci tan huyết nhóm β ^a	≤0,25	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,12	>4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,25	>0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,25	>0,5

^a Bao gồm nhóm A, B, C, G.

EUCAST = Ủy ban Châu Âu về thử độ nhạy cảm kháng khuẩn; MIC = Nồng độ ức chế tối thiểu.

Nguồn: Website của EUCAST.

EUCAST Clinical Breakpoint Table v.2.0, valid from 2012-01-

01www.eucast.org/.../EUCAST.../Breakpoint_table_v_2.0_120221.pdf

Phổ kháng khuẩn

Tỷ lệ kháng thuốc có thể thay đổi theo vùng địa lý và theo thời gian với những chủng đã chọn và cần có thông tin tại địa phương về mức độ kháng thuốc, đặc biệt khi điều trị những nhiễm khuẩn nặng. Khi cần thiết cần tham khảo ý kiến các chuyên gia về mức độ kháng thuốc ở địa phương trong một số trường hợp nhiễm khuẩn có nghi vấn về hiệu quả kháng khuẩn của thuốc.

Azithromycin có kháng chéo với chủng phân lập gram dương kháng erythromycin. Như đã thảo luận ở trên, một số biến đổi ribosom xác định kháng chéo với các nhóm kháng sinh có chung vị trí liên kết ribosom như: nhóm lincosamid (bao gồm clindamycin), và streptogramin B (bao gồm ví dụ: thành phần quinupristin của nhóm quinupristin/dalfopristin). Sự giảm tính nhạy cảm nhóm macrolid theo thời gian đã được ghi nhận đặc biệt trên *Streptococcus pneumoniae* và *Staphylococcus aureus*, và cũng được quan sát trên streptococci viridans và *Streptococcus agalactiae*.

Vi sinh vật nhạy cảm phổ biến với azithromycin bao gồm:

Vi khuẩn gram dương không bắt buộc và hiếu khí (chủng phân lập nhạy cảm erythromycin): *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae**, *S. pneumoniae**, *Streptococcus pyogenes**, các streptococci tan huyết β (Nhóm C, F, G) và streptococci viridans. Chủng phân lập kháng macrolid tương đối phổ biến trong vi khuẩn gram dương không bắt buộc và hiếu khí, đặc biệt là *S. aureus* kháng methicillin (MRSA) và *S. pneumoniae* kháng penicillin (PRSP).

LPD Title: Azithromycin

LPD Date: 19 April 2018

Country: Vietnam

Reference CDS Version: 14.0 Reference CDS date: 29 April 2016

Vi khuẩn gram âm không bắt buộc và hiếu khí: *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus ducreyi**, *Haemophilus influenzae**, *Haemophilus parainfluenzae**, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis**, và *Neisseria gonorrhoeae**. *Pseudomonas spp.* và hầu hết *Enterobacteriaceae* kháng azithromycin, mặc dù azithromycin đã được dùng để điều trị nhiễm *Salmonella enterica*.

Vi khuẩn kỵ khí: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp.* và *Prevotella bivia*.

Các vi khuẩn khác: *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae**, *Mycoplasma pneumoniae**, *Treponema pallidum*, và *Ureaplasma urealyticum*.

Nhiễm khuẩn cơ hội đi kèm với nhiễm HIV: MAC*, *Pneumocystis jirovecii* và *Toxoplasma gondii*.

* Hiệu quả của azithromycin với các loài nêu trên đã được chứng minh trong thử nghiệm lâm sàng.

5.2 Đặc tính dược động học

Hấp thu

Sau khi dùng đường uống trên người, azithromycin được phân bố rộng khắp cơ thể; sinh khả dụng xấp xỉ 37%. Thuốc đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương sau 2 đến 3 giờ.

Phân bố

Ở các nghiên cứu trên động vật, quan sát thấy nồng độ cao của azithromycin trong đại thực bào. Ở mô hình thực nghiệm, nồng độ cao hơn của azithromycin được giải phóng trong giai đoạn thực bào hoạt động hơn là ở các thực bào chưa được kích thích. Ở các mô hình trên động vật, điều này dẫn đến nồng độ cao của azithromycin được đưa đến vị trí nhiễm khuẩn.

Các nghiên cứu về dược động học ở người đã cho thấy rằng nồng độ của azithromycin ở mô cao hơn đáng kể so với ở trong huyết tương (lên đến 50 lần nồng độ tối đa quan sát được ở trong huyết tương), điều này chỉ ra rằng thuốc có độ gắn kết cao với mô. Nồng độ thuốc ở các mô đích như là phổi, amidan và tuyến tiền liệt vượt quá MIC₉₀ đối với hầu hết các tác nhân gây bệnh sau khi dùng liều duy nhất 500 mg.

Sau khi uống liều hàng ngày 600 mg azithromycin, C_{max} lần lượt là 0,33 µg/ml và 0,55 µg/ml ở ngày thứ nhất và ngày thứ 22. Nồng độ đỉnh trung bình quan sát được ở bạch cầu, vị trí chủ yếu nhiễm MAC lan truyền, là 252 µg/ml (±49%) và duy trì trên 146 µg/ml (±33%) trong 24 giờ ở trạng thái nồng độ hằng định.

Chuyển hóa

Phần lớn azithromycin có mặt trong cơ thể thải trừ qua mật ở dạng không chuyển hóa. Hiện chưa có nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* đánh giá chuyển hóa của azithromycin.

Thải trừ

Thời gian bán thải trong huyết tương liên quan chặt chẽ với thời gian bán phân hủy ở mô, khoảng từ 2-4 ngày. Khoảng 12% liều dùng sau khi tiêm tĩnh mạch được thải trừ qua đường tiết niệu dưới dạng không chuyển hoá trong vòng 3 ngày. Phần lớn được thải trừ trong vòng 24 giờ đầu tiên. Đường thải trừ qua mật là con đường thải trừ chủ yếu của azithromycin đối với dạng thuốc chưa biến đổi sau khi dùng đường uống. Đã tìm thấy trong mật người, nồng độ rất cao

LPD Title: Azithromycin

LPD Date: 19 April 2018

Country: Vietnam

Reference CDS Version: 14.0 Reference CDS date: 29 April 2016

thuốc chưa chuyển hoá cùng với hơn mười chất chuyển hoá, được tạo thành qua phản ứng khử methyl ở N- và O-, hydroxyl hoá các vòng aglycon và desosamin, và sự phá vỡ các liên kết cladinose. So sánh giữa định lượng bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao và định lượng bằng phương pháp vi sinh vật trên các mô cho thấy rằng các chất chuyển hoá không có vai trò gì trong hoạt tính trên vi sinh của azithromycin.

Dược động học trên nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi

Sau 5 ngày dùng thuốc, giá trị AUC trên những người tình nguyện cao tuổi (trên 65 tuổi) hơi cao hơn so với ở người tình nguyện trẻ tuổi (dưới 40 tuổi), nhưng không có ý nghĩa về mặt lâm sàng, do đó không cần phải điều chỉnh liều lượng.

Suy thận

Sau khi dùng liều duy nhất 1 g azithromycin giải phóng nhanh, các đặc tính dược động học của azithromycin ở các đối tượng suy thận mức độ từ nhẹ đến vừa (mức lọc cầu thận từ 10 – 80 ml/phút) không bị ảnh hưởng. Ở nhóm có chức năng thận bình thường và nhóm bị suy thận nặng (mức lọc cầu thận < 10ml/phút), đã quan sát thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về diện tích dưới đường cong AUC₀₋₁₂₀ (8,8 µg·giờ/ml so với 11,7 µg·giờ/ml), nồng độ đỉnh C_{max} (1,0 µg/ml so với 1,6 µg/ml) và độ thanh thải (2,3 ml/phút/kg so với 0,2 ml/phút/kg).

Suy gan

Không có sự thay đổi đáng kể về dược động học trong huyết tương của azithromycin trên những người bị suy gan từ mức độ nhẹ (nhóm A) đến trung bình (nhóm B) so với người có chức năng gan bình thường. Lượng azithromycin tìm thấy trong nước tiểu của những bệnh nhân này có tăng lên, có lẽ là để bù vào sự giảm độ thanh thải qua gan.

5.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Đã quan sát thấy tăng phospholipid (tích lũy phospholipid trong tế bào) ở nhiều mô (ví dụ: mắt, hạch rỗng sau, gan, túi mật, thận, lách, và/hoặc tụy) của chuột nhắt, chuột cống và chó được dùng azithromycin liều đa. Tăng phospholipid cũng quan sát thấy ở các mô của chuột và chó mới sinh với mức độ tương tự. Các ảnh hưởng khác có thể được hồi phục sau khi dùng điều trị với azithromycin. Ý nghĩa của các phát hiện trên đối với động vật và người chưa được biết đến.

6. ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

6.1 Danh mục tá dược:

Bột pha hỗn dịch uống: Bột pha hỗn dịch uống chứa sucrose (1,94 g trong mỗi lượng thuốc tương ứng với liều 100 mg), natri phosphat tribasic khan, hydroxypropyl cellulose, gôm xanthan, hương vị anh đào nhân tạo, hương vị vani nhân tạo và hương vị chuối nhân tạo.

6.2 Tương kỵ

Không có.

LPD Title: Azithromycin
LPD Date: 19 April 2018
Country: Vietnam
Reference CDS Version: 14.0 Reference CDS date: 29 April 2016

6.3 Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất cho bột khô.
5 ngày đối với thuốc đã pha.

6.4 Thận trọng đặc biệt khi bảo quản:

Bảo quản dưới 30°C đối với cả bột khô và thuốc đã pha thành hỗn dịch.

6.5 Quy cách đóng gói

Bột pha hỗn dịch uống được đóng trong lọ polyethylen tỷ trọng cao. Hộp 1 lọ 600 mg/15 ml.

6.6 Lưu ý đặc biệt khi loại bỏ và các xử lý khác

Đập nhẹ lọ thuốc cho bột rơi ra. Mở nắp, thêm 9 ml nước vào lọ, lắc kỹ cho đến khi bột phân tán đều trong nước. Mỗi ml hỗn dịch sau khi pha chứa 40 mg azithromycin (15 ml hỗn dịch sau khi pha chứa 600 mg azithromycin).

Lắc lại lọ thuốc trước mỗi lần sử dụng.

Với trẻ em nặng dưới 15 kg, phải đong hỗn dịch càng chính xác càng tốt. Với trẻ em nặng từ 15 kg trở lên, nên đong hỗn dịch bằng dụng cụ phân liều thích hợp. (Xem mục **4.2 Liều dùng và cách dùng**)

6.7 Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở.

7. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Nhà sản xuất: HAUPT PHARMA LATINA SRL, Borgo San Michele S.S. 156 Km 47, 600-04100 - Latina (LT), Ý

® **Nhãn hiệu đã đăng ký**

LPD date: 19 April 2018

Reference CDS version: 14.0

Reference CDS date: 29 April 2016



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Vân Hạnh