

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

1. Tên thuốc: Chofator
2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

Đề xa tầm tay trẻ em.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

3. Thành phần công thức thuốc cho mỗi 5ml hỗn dịch đã pha:

Thành phần được chất:

Azithromycin (dưới dạng Azithromycin TM granules 7,5% w/w).....200,00 mg

Thành phần tá dược:

Mannitol, Eudragit EPO, sucrose, sucralose, xanthan gum, strawberry flavor, peppermint flavor, sodium chloride, sodium phosphate tribasic, colloidal silicon dioxide.....vừa đủ

4. Dạng bào chế: Bột pha hỗn dịch uống.

Mô tả dạng bào chế: Bột thuốc màu trắng hoặc trắng ngà, hơi xốp, vị ngọt, mùi thơm dễ chịu.

5. Chỉ định:

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*.

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.

6. Cách dùng, liều dùng:

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.

Lấy lượng thuốc cần sử dụng theo từng mức liều bằng bơm tiêm 10ml có vạch chia liều 0,25ml, được cung cấp kèm theo hộp thuốc.

Cách pha thuốc:

Lắc nhẹ lọ thuốc cho bột rơi ra. Mở nắp, thêm nước đến vạch mũi tên trên lọ, lắc kỹ cho đến khi bột phân tán đều trong nước. Lắc lại lọ thuốc trước mỗi lần sử dụng.



Liều dùng:

Người lớn

Để điều trị những bệnh lây truyền qua đường tình dục gây ra bởi *Chlamydia trachomatis* và *Haemophilus ducreyi*, uống 1 liều duy nhất 1000mg. Đối với chùng *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 nhiễm HIV, dùng liều 1200 mg 1 lần/tuần.

Để điều trị DMAC trên bệnh nhân nhiễm HIV giai đoạn tiến triển, dùng liều 600mg, ngày 1 lần. 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 1500mg, 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.

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 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)	Liệu trình 3 ngày	Liệu trình 5 ngày
< 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
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
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
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

	lần/ngày từ ngày thứ nhất đến ngày thứ 3	thứ nhất, sau đó 200 mg (tương đương 5 ml) một lần/ngày từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 5
> 45	Dùng liều như người lớn	Dùng liều như người lớn

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.

Lưu ý: Với trẻ em nặng dưới 15 kg, phải đóng hỗn dịch càng chính xác càng tốt. Với trẻ em nặng từ 15 kg trở lên, nên đóng hỗn dịch bằng dụng cụ phân liều thích hợp (Xem mục cách dùng).

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 8. **Cảnh báo và thận trọng khi dùng 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 8. **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Bệnh nhân suy gan

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 8. **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

7. Chống chỉ định:

Không sử dụng cho người bệnh quá mẫn với azithromycin hoặc với bất kỳ kháng sinh nào thuộc nhóm macrolid.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Phản ứng quá mẫn

Giống như erythromycin và các macrolid khác, đã có báo cáo về các phản ứng dị ứng nghiêm trọng nhưng hiếm khi xảy ra, bao gồm phù mạch và phản vệ (hiếm khi gây tử vong), như hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP), hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hội chứng hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN), hội chứng DRESS (hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và nhiều triệu chứng toàn thân). Một vài phản ứng với azithromycin gây ra tình trạng tái phát nên cần phải theo dõi và điều trị trong thời gian dài hơn.

Nếu bị phản ứng dị ứng, cần ngừng ngay thuốc và dùng liệu pháp điều trị phù hợp.

Bác sĩ cần biết các phản ứng dị ứng có thể xuất hiện lại khi đã ngừng điều trị triệu chứng.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinine > 40 mL/ phút). Bệnh nhân suy thận nặng (GFR < 10 mL/phút) nguy cơ tăng 33% phơi nhiễm toàn thân với azithromycin đã được quan sát.

Nhiễm độc gan

Vì gan là con đường chuyển hóa chính của azithromycin, thận trọng khi sử dụng azithromycin trên bệnh nhân suy gan nặng. Trường hợp suy gan tối cấp có khả năng đe dọa tính mạng đã được báo cáo. Một số bệnh nhân có thể đã mắc bệnh gan hoặc có thể sử dụng thuốc độc cho gan từ trước.

Trường hợp có dấu hiệu và triệu chứng rối loạn chức năng gan, chẳng hạn như suy nhược nhanh kèm theo vàng da, nước tiểu sẫm màu, chảy máu hoặc bệnh não gan, cần tiến hành kiểm tra chức năng gan ngay lập tức. Ngừng sử dụng azithromycin nếu rối loạn chức năng gan xuất hiện.

Rối loạn chức năng gan, viêm gan, vàng da ứ mật, hoại tử gan và suy thận đã được báo cáo và đã gây tử vong trong một số trường hợp. Ngừng sử dụng azithromycin nếu xảy ra các dấu hiệu và triệu chứng viêm gan.

Viêm đại tràng giả mạc đã được báo cáo sau khi sử dụng kháng sinh macrolid. Do đó, chẩn đoán này nên được xem xét ở những bệnh nhân bị tiêu chảy sau khi điều trị bằng azithromycin.

Hẹp phì đại môn vị ở trẻ sơ sinh

Sau khi sử dụng azithromycin ở trẻ sơ sinh (điều trị tới 42 ngày tuổi), hẹp phì đại môn vị (IHPS) đã được báo cáo. Cha mẹ hoặc người chăm sóc nên được thông báo để liên lạc với bác sĩ nếu xảy ra nôn mửa hoặc cấu gắt khi cho ăn.

Thuốc có nguồn gốc cựa lửa mạch (ergot)

Bệnh nhân dùng các dẫn xuất cựa lửa mạch (ergot), khả năng ngộ độc ergotin tăng lên khi dùng chung với một vài kháng sinh nhóm macrolid. Không có số liệu về khả năng tương tác giữa cựa lửa mạch (ergot) và azithromycin. Tuy nhiên, về mặt lý thuyết có thể xảy ra ngộ độc ergotin, do đó không nên phối hợp các thuốc có nguồn gốc cựa lửa mạch (ergot) với azithromycin.

Kéo dài khoảng QT

Bệnh nhân có khoảng QT kéo dài, nguy cơ loạn nhịp tim và xoắn đỉnh đã được quan sát khi điều trị với các macrolid khác. Tác dụng tương tự khi điều trị với azithromycin không được loại trừ hoàn toàn, do đó cần thận trọng khi sử dụng với bệnh nhân:

- + Khoảng QT kéo dài
- + Đang điều trị với các thuốc khác kéo dài khoảng QT như thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và III, cisaprid, terfenadin, thuốc chống loạn thần như pimozid, thuốc chống trầm cảm như citalopram, fluoroquinolon như moxifloxacin và levofloxacin.
- + Rối loạn điện giải, đặc biệt trong trường hợp hạ kali huyết, hạ magie huyết.
- + Nhịp tim chậm, loạn nhịp, suy tim nặng.
- + Bệnh nhân cao tuổi: bệnh nhân cao tuổi có thể nhạy cảm hơn với các tác dụng của thuốc trên khoảng QT.

Bệnh nhược cơ

Sự gia tăng các triệu chứng của bệnh nhược cơ và khởi phát hội chứng nhược cơ đã được báo cáo ở những bệnh nhân đang điều trị bằng azithromycin.

Bội nhiễm

Như với bất kỳ chế phẩm kháng sinh nào, cần quan sát các dấu hiệu bội nhiễm với các sinh vật không nhạy cảm, bao gồm cả nấm.

Tiêu chảy do *Clostridium difficile*

Tiêu chảy do *Clostridium difficile* (CDAD) đã được báo cáo, mức độ từ nhẹ tới nặng gây tử vong. Do đó, CDAD phải được xem xét ở những bệnh nhân trong và sau khi dùng kháng sinh.

Viêm đại tràng giả mạc

Viêm đại tràng giả mạc đã được báo cáo với việc sử dụng kháng sinh nhóm macrolid. Do đó, cần cân nhắc ở những bệnh nhân bị tiêu chảy sau khi bắt đầu điều trị bằng azithromycin.

Kháng chéo

Kháng chéo xảy ra giữa azithromycin và các macrolid khác (erythromycin, clarithromycin, roxithromycin), lincosamid và streptogramin B (kháng MLSB). Không nên sử dụng đồng thời một số chế phẩm thuốc từ cùng một nhóm hoặc nhóm thuốc kháng khuẩn có liên quan.

Những lưu ý trước khi kê đơn Cholator:

Nhiễm trùng nghiêm trọng

Bột pha hỗn dịch uống azithromycin không thích hợp để điều trị các bệnh nhiễm trùng nặng, nơi cần nồng độ kháng sinh cao trong máu ngay lập tức.

Azithromycin không phải lựa chọn đầu tay để điều trị nhiễm trùng theo kinh nghiệm ở những khu vực có tỷ lệ kháng thuốc là 10% trở lên.

Ở những khu vực có tỷ lệ kháng erythromycin A cao, điều đặc biệt quan trọng là phải xem xét sự tiến triển của mô hình nhạy cảm với azithromycin và các loại kháng sinh khác.

Đối với các macrolid khác, tỷ lệ kháng *Streptococcus pneumoniae* cao (>30%) đã được báo cáo đối với azithromycin ở một số nước châu Âu. Điều này nên được cân nhắc khi điều trị nhiễm trùng do *Streptococcus pneumoniae* gây ra.

Viêm họng/ viêm amidan

Azithromycin không phải là lựa chọn đầu tay để điều trị viêm họng và viêm amidan do *Streptococcus pyogenes* gây ra. Viêm họng/viêm amidan và để dự phòng sốt thấp khớp cấp tính, penicilin là lựa chọn đầu tiên.

Viêm xoang

Azithromycin không phải là lựa chọn đầu tay để điều trị viêm xoang.

Viêm tai giữa cấp tính

Azithromycin không phải lựa chọn đầu tay để điều trị viêm tai giữa cấp tính.

Nhiễm trùng da và mô mềm

Tác nhân chính gây nhiễm trùng mô mềm, *Staphylococcus aureus*, thường kháng azithromycin. Do đó, xét nghiệm độ nhạy được coi là điều kiện tiên quyết để điều trị nhiễm trùng mô mềm bằng azithromycin.

Vết thương bỏng bị nhiễm trùng

Azithromycin không được chỉ định để điều trị vết thương bỏng bị nhiễm trùng.

Bệnh lây truyền qua đường tình dục

Trong trường hợp các bệnh lây truyền qua đường tình dục, nên loại trừ nhiễm trùng đồng thời bởi *T. pallidum*.

Bệnh thần kinh hoặc tâm thần

Azithromycin nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị rối loạn thần kinh hoặc tâm thần.

Cảnh báo tá dược

Sucrose:

Cần thận trọng khi sử dụng thuốc trên bệnh nhân tiểu đường do thuốc có chứa 1,286 mg Sucrose trong mỗi 5 ml hỗn dịch pha sẵn.

Bệnh nhân mắc các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp fructose, kém hấp thu glucose-galactose hoặc thiếu hụt sucrase-isomaltase không nên dùng thuốc này.

Natri:

Thuốc này có chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) cho mỗi liều, nghĩa là về cơ bản 'không chứa natri'.

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Phụ nữ có thai

Chưa có dữ liệu nghiên cứu trên người mang thai. Chỉ nên sử dụng azithromycin khi không có các thuốc thích hợp khác. Số liệu sơ bộ cho thấy azithromycin có thể dùng an toàn và có hiệu quả để điều trị nhiễm *Chlamydia* ở người mang thai, tuy vậy, số liệu chưa đủ để khuyến cáo dùng thường quy azithromycin trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Azithromycin đã phát hiện được bài tiết qua sữa mẹ. Do thời gian bán hủy dài, khả năng tích lũy thuốc trong sữa là có thể xảy ra. Thông tin từ các tài liệu được công bố chỉ ra rằng trong điều trị ngắn hạn thì không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào đã được quan sát thấy bởi dùng azithromycin ở trẻ bú sữa mẹ. Tuy nhiên, vẫn cần thận trọng khi sử dụng thuốc cho phụ nữ trong thời gian cho con bú. Cần cân nhắc giữa lợi ích điều trị và bất lợi có thể xảy ra trên nhóm đối tượng này.

Khả năng sinh sản

Trong các nghiên cứu về khả năng sinh sản được tiến hành trên chuột, tỷ lệ mang thai được ghi nhận là giảm sau khi dùng Azithromycin. Hiện vẫn chưa tìm thấy sự liên quan của phát hiện này và khả năng sinh sản của con người.

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Không có dữ liệu về ảnh hưởng của azithromycin đối với khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, cần phải tính đến khả năng có những tác dụng không mong muốn như chóng mặt, suy giảm thị lực, co giật, mờ mắt có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc của bệnh nhân.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

• Tương tác thuốc:

Các thuốc có nguồn gốc cựa lửa mạch (ergot): Không sử dụng đồng thời azithromycin với các thuốc có nguồn gốc cựa lửa mạch. (xem mục 8. **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**)

Các thuốc kháng acid: Trong nghiên cứu dược động học điều tra về ảnh hưởng khi phối hợp thuốc kháng acid với azithromycin, không tìm thấy ảnh hưởng lên sinh khả dụng nói chung, mặc dù nồng độ đỉnh trong huyết tương đã giảm khoảng 24%. Ở bệnh nhân được cho dùng cả azithromycin và thuốc kháng acid, không nên dùng một lúc cả hai thuốc này.

Cetirizin: Ở những người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời azithromycin với cetirizin 20 mg trong 5 ngày ở trạng thái ổn định không có tương tác dược động học và không có sự thay đổi đáng kể trong khoảng QT.

Didanosin (Dideoxyinosin): Đồng thời dùng azithromycin 1200mg/ngày với didanosin 400mg/ngày trên 6 đối tượng HIV dương tính không thấy ảnh hưởng đến dược động học của didanosin khi so sánh với giả dược.

Digoxin và colchicine: Dùng đồng thời các kháng sinh họ macrolid kể cả azithromycin với cơ chất của P-glycoprotein, như digoxin và colchicine, được báo cáo là 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 tăng nồng độ digoxin trong huyết thanh, cần theo dõi lâm sàng, và có thể cả nồng độ digoxin trong huyết thanh, trong suốt quá trình điều trị bằng azithromycin và sau khi ngừng thuốc.

Zidovudin: Liều duy nhất 1000 mg và đa liều 1200 mg hoặc 600 mg azithromycin ít ảnh hưởng đến dược động học huyết tương hay sự bài tiết qua nước tiểu của zidovudin hoặc chất chuyển hóa glucuronid của nó. Tuy nhiên, sử dụng azithromycin làm tăng nồng độ zidovudin phosphoryl hoá, chất chuyển hóa có hoạt tính trên lâm sàng, trong tế bào máu đơn nhân ngoại vi. Ý nghĩa lâm sàng của phát hiện này không rõ ràng, nhưng nó có thể có lợi cho bệnh nhân.

Azithromycin không có tương tác đáng kể với hệ thống Cytochrom P450 ở gan. Nó không được cho là có tương tác với thuốc về dược động học như đã gặp với erythromycin hoặc các macrolid khác. Với azithromycin, không xuất hiện hiện tượng cảm ứng hay ức chế Cytochrom P450 của gan thông qua phức hợp chuyển hoá cytochrom.

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

Atorvastatin: Đồng thời sử dụng atorvastatin (10 mg/ngày) và azithromycin (500 mg/ngày) không làm thay đổi nồng độ atorvastatin trong huyết tương (dựa trên thử nghiệm ức chế HMG CoA-reductase). Tuy nhiên, đã có báo cáo sau khi thuốc lưu hành về các trường hợp bị tiêu cơ vân trên bệnh nhân dùng đồng thời azithromycin và nhóm statin.

Efavirenz: Dùng chung liều 600mg azithromycin và 400 mg efavirenz mỗi ngày trong 7 ngày không gây ra bất kỳ tương tác dược động học đáng kể nào.

Fluconazol: Dùng chung liều 1200 mg azithromycin và 800 mg fluconazol không làm thay đổi dược động học. Thời gian bán thải của azithromycin không thay đổi do phối hợp fluconazol. Tuy nhiên, có sự giảm không đáng kể C_{max} (18%) của azithromycin đã được quan sát thấy.

Indinavir: Đồng thời sử dụng liều 1200 mg azithromycin không có ý nghĩa thống kê về dược động học của indinavir khi dùng 800 mg ba lần/ngày trong 5 ngày.

Carbamazepin: Trong nghiên cứu dược động học ở những người tình nguyện khỏe mạnh, không thấy ảnh hưởng nào đáng kể tới nồng độ carbamazepin hoặc các sản phẩm chuyển hóa của chúng trong huyết tương.

Cimetidin: Dược động học của azithromycin không bị ảnh hưởng nếu uống một liều cimetidin trước khi sử dụng azithromycin 2 giờ.

Cyclosporin: Trong nghiên cứu dược động học ở người tình nguyện khỏe mạnh được cho dùng liều azithromycin 500 mg/ngày qua đường uống trong 3 ngày và sau đó được cho dùng liều duy nhất cyclosporin 10 mg/kg qua đường uống, thấy C_{max} và AUC_{0-5} tăng lên đáng kể. Do vậy, cần thận trọng trước khi xem xét dùng đồng thời các thuốc này. Nếu cần thiết phải dùng đồng thời các thuốc này thì nồng độ cyclosporin cần được theo dõi và điều chỉnh liều theo đó.

Methylprednisolon: Những nghiên cứu được thực hiện trên những người tình nguyện khỏe mạnh đã chứng tỏ rằng azithromycin không có ảnh hưởng đáng kể nào đến dược động học của methylprednisolon.

Theophyllin: Chưa thấy bất kỳ ảnh hưởng nào đến dược động học khi 2 thuốc azithromycin và theophyllin cùng được sử dụng ở những người tình nguyện khỏe mạnh, nhưng nói chung nên theo dõi nồng độ theophyllin khi cùng sử dụng 2 thuốc này cho người bệnh.

Thuốc chống đông máu coumarin: Trong nghiên cứu về tương tác dược động học, azithromycin không làm thay đổi tác dụng chống đông của liều duy nhất 15 mg warfarin dùng trên người tình nguyện khỏe mạnh. Sau khi thuốc lưu hành, đã nhận được thông báo về tác dụng chống đông tăng lên sau khi dùng đồng thời azithromycin và thuốc uống chống đông máu đường uống nhóm coumarin. Mặc dù 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.

Midazolam: Ở những người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời 500 mg / ngày azithromycin trong 3 ngày không gây ra thay đổi lâm sàng đáng kể về dược động học và dược lực học của liều đơn 15 mg midazolam.

Nelfinavir: Đồng thời sử dụng azithromycin (1200 mg) và nelfinavir (750 mg ba lần /ngày) làm tăng nồng độ azithromycin. Không có tác dụng phụ đáng kể và không cần điều chỉnh liều.

Rifabutin: Đồng thời sử dụng azithromycin và rifabutin không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết thanh của một trong hai thuốc. Giảm bạch cầu trung tính đã được quan sát trên bệnh nhân được điều trị phối hợp azithromycin và rifabutin. Mặc dù giảm bạch cầu hạt đi kèm với việc sử dụng rifabutin, nhưng mối liên hệ nhân quả với việc phối hợp cùng azithromycin vẫn chưa được xác định.

Sildenafil: Ở những người tình nguyện khỏe mạnh bình thường, không có bằng chứng về tác dụng của azithromycin (500 mg/ngày trong 3 ngày) trên AUC và C_{max} của sildenafil hoặc chất chuyển hóa chính của nó.

Terfenadin: Các nghiên cứu về dược động học đã không có bằng chứng về tương tác giữa azithromycin và terfenadin. Có rất ít trường hợp được báo cáo khi không thể loại bỏ hoàn toàn khả năng có tương tác.

Triazolam: Ở 14 tình nguyện viên khỏe mạnh, dùng đồng thời azithromycin 500mg vào ngày 1 và 250 mg vào ngày 2 với 0.125 mg triazolam trong ngày thứ 2 không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của triazolam.

Trimethoprim / sulfamethoxazol: Điều trị phối hợp trimethoprim / sulfamethoxazole DS (160mg / 800mg) trong 7 ngày với 1200mg azithromycin vào ngày thứ 7 không có ảnh hưởng đáng kể đến C_{max} , sự bài tiết qua nước tiểu của trimethoprim hoặc sulfamethoxazol.

Các thuốc có tác dụng kéo dài khoảng QT: Azithromycin không nên sử dụng đồng thời các thuốc kéo dài khoảng QT (xem phần 8. **Thận trọng và cảnh báo khi dùng thuốc**).

Astemizole, alfentanil: Không có dữ liệu về tương tác giữa Azithromycin với astemizole hoặc alfentanil. Cần thận trọng khi dùng các thuốc này với Azithromycin vì tác dụng hiệp đồng tăng cường đã biết của các thuốc này khi sử dụng đồng thời với kháng sinh nhóm macrolid như erythromycin.

Hydroxychloroquin: Azithromycin nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân dùng thuốc có tác dụng kéo dài khoảng QT có khả năng gây rối loạn nhịp tim, ví dụ như hydroxychloroquin.

Cisapride: Cisapride được chuyển hóa ở gan bởi enzyme CYP 3A4. Bởi vì kháng sinh nhóm macrolid ức chế enzyme này, sử dụng đồng thời cisapride có thể gây ra sự kéo dài khoảng QT, rối loạn nhịp thất và xoắn đỉnh.

• **Tương kỵ của thuốc:**

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR):

Tác dụng không mong muốn liên quan đến Azithromycin dựa trên kinh nghiệm sử dụng lâm sàng hoặc theo dõi hậu marketing:

	Rất hay gặp ($\geq 1/10$)	Thường gặp ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Hiếm gặp ($\geq 1/10000 - < 1/1000$)	Tần suất chưa rõ
Nhiễm khuẩn			Nhiễm nấm Candida Nhiễm khuẩn âm đạo Viêm phổi Nhiễm nấm Nhiễm khuẩn Viêm họng Viêm dạ dày- ruột Rối loạn hô hấp Viêm mũi Candida miệng		Viêm đại tràng giả mạc
Máu và hệ bạch huyết			Giảm bạch cầu Giảm bạch cầu trung tính Tăng bạch cầu ưa acid		Giảm tiểu cầu Thiếu máu huyết tán
Hệ miễn dịch			Phù mạch Quá mẫn		Phản ứng phản vệ
Chuyển hóa và dinh dưỡng			Chán ăn		

<i>Tâm thần</i>			Kích thích Mất ngủ	Lo lắng	Hiếu chiến Bồn chồn Mê sảng Ảo tưởng
<i>Hệ thần kinh</i>		Đau đầu	Choáng váng Ngủ gà Loạn vị giác Dị cảm		Ngất, co giật Giảm cảm giác Tăng động Mất khứu giác Mất vị giác Loạn khứu giác Đau thần kinh
<i>Mắt</i>			Giảm thị giác		
<i>Tai và mê đạo</i>			Rối loạn tai Chóng mặt		Suy giảm thích giác bao gồm điếc và/hoặc ù tai
<i>Tim mạch</i>			Đánh trống ngực		Xoắn đing Loạn nhịp bao gồm nhịp nhánh thất,kéo dài khoảng QT
<i>Mạch máu</i>			Đỏ bừng		Huyết áp thấp
<i>Hô hấp, vùng ngực, trung thất</i>			Khó thở Chảy máu cam		
<i>Tiêu hóa</i>	Tiêu chảy	Nôn Đau bụng Buồn nôn	Táo bón Đầy hơi Khó tiêu, Khó nuốt Căng bụng Khô miệng Ợ hơi Loét miệng Tăng tiết nước bọt		Viêm tụy Đổi màu lưỡi
<i>Gan-mật</i>				Bất thường chức năng gan Vàng da	Suy gan Viêm gan bạo phát Hoại tử gan
<i>Da và mô dưới da</i>			Phát ban Mây đay, Viêm da khô Tăng tiết mồ hôi	Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng	Hội chứng Stevens- Johnson Hoại tử biểu bì

					nhiễm độc Hồng ban đa dạng
<i>Cơ xương và mô liên kết</i>			Viêm xương khớp, Đau cơ Đau lưng Đau cổ		Đau khớp
<i>Thận và đường tiết niệu</i>			Bí tiểu Đau thận		Suy thận cấp Viêm thận kẽ
<i>Hệ sinh sản và vú</i>			Xuất huyết tử cung Rối loạn tinh hoàn		
<i>Các rối loạn tổng quát tại chỗ</i>			Phù nề Suy nhược Khó chịu Mệt mỏi Phù mắt Đau ngực Sốt Đau Phù ngoại biên		
<i>Đang nghiên cứu</i>		Giảm bạch cầu lympho Tăng bạch cầu ưa acid Giảm Bicarbonat máu Tăng bạch cầu ưa bazơ Tăng bạch cầu mono Tăng bạch cầu trung tính	Tăng Aspartat aminotransferase Tăng Alanin aminotransferase Tăng bilirubin máu Tăng urea máu Tăng creatinin máu Bất thường kali máu Tăng alkanin phosphatase máu Tăng Chlorid Tăng Glucose Tăng tiểu cầu Giảm Hematocrit Tăng bất thường natri bicarbonat		

Tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị và dự phòng *Mycobacterium Avium* complex dựa trên kinh nghiệm sử dụng lâm sàng hoặc theo dõi hậu marketing:

	Rất hay gặp (≥1/10)	Thường gặp (≥1/100 - <1/10)	Ít gặp (≥1/1000 - < 1/100)
<i>Chuyển hóa và dinh dưỡng</i>		Chán ăn	
<i>Hệ thần kinh</i>		Choáng váng Đau đầu	Giảm cảm giác

		Dị cảm Loạn vị giác	
Mắt		Giảm thị giác	
Tai và mê đạo		Điếc	Giảm thính giác Ù tai
Tim mạch			Đánh trống ngực
Tiêu hóa	Tiêu chảy Đau bụng Buồn nôn Đầy hơi Khó chịu bụng Phân lỏng		
Gan-mật			Viêm gan
Dạ và mô dưới da		Phát ban Ngứa	Hội chứng Stevens-Johnson Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng
Cơ xương và mô liên kết		Đau khớp	
Các rối loạn tổng quát tại chỗ		Mệt mỏi	Suy nhược Khó chịu

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

Hướng dẫn xử trí ADR:

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia.

Địa chỉ: 13 – 15 Lê Thánh Tông – Hoàn Kiếm – Hà Nội.

Điện thoại: 024.3.9335.618;

Fax: 024.3.9335642;

Email: di.pvcenter@gmail.com

13. Quá liều và cách xử trí:

Các tác dụng phụ gặp phải khi dùng liều cao hơn liều khuyến cáo cũng tương tự như các tác dụng phụ gặp phải khi dùng liều bình thường.

Triệu chứng

Các triệu chứng điển hình của quá liều thuốc kháng sinh macrolid bao gồm mất thính lực có thể hồi phục, buồn nôn dữ dội, nôn mửa và tiêu chảy.

Cách xử trí

Trong trường hợp dùng quá liều, cần chỉ định dùng than hoạt tính và điều trị triệu chứng chung cùng các biện pháp hỗ trợ nếu cần.

14. Đặc tính dược lực học:

Mã ATC: J01FA10

Nhóm dược lý: thuốc kháng khuẩn dùng toàn thân nhóm macrolid

Cơ chế tác dụng

Azithromycin là một azalid, một phân nhóm của kháng sinh macrolid. Bằng cách liên kết với tiểu đơn vị ribosome 50S, azithromycin tránh được sự chuyển vị của chuỗi peptid từ một bên của ribosome sang bên kia. Do đó, quá trình tổng hợp protein phụ thuộc ARN ở các sinh vật nhạy cảm bị ngăn chặn.

Mối quan hệ PK/PD

Đối với azithromycin, AUC/MIC là thông số PK/PD chính có mối tương quan tốt nhất với hiệu quả của azithromycin.

Sau khi đánh giá các nghiên cứu được tiến hành ở trẻ em, việc sử dụng azithromycin không được khuyến cáo để điều trị bệnh sốt rét, cả dưới dạng đơn trị liệu hoặc kết hợp với chloroquine hoặc thuốc gốc artemisinin, vì chưa xác định được tính hiệu quả không thua kém các thuốc chống sốt rét được khuyến cáo trong điều trị sốt rét không biến chứng.

Cơ chế kháng thuốc

Vi khuẩn có thể kháng azithromycin một cách tự nhiên hoặc kháng thuốc thu được. Có ba cơ chế kháng thuốc chính ở vi khuẩn: thay đổi vị trí đích, thay đổi trong quá trình vận chuyển kháng sinh và gây biến đổi kháng sinh.

Kháng chéo hoàn toàn tồn tại giữa *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus beta-haemolytic* nhóm A, *Enterococcus faecalis* và *Staphylococcus aureus*, bao gồm *S. aureus* kháng methicilin (MRSA) với erythromycin, azithromycin, các macrolid khác và lincosamid.

Điểm gãy

EUCAST (Ủy ban Châu Âu về Thử nghiệm Độ nhạy cảm với Thuốc kháng khuẩn)

Các tác nhân gây bệnh	Nhạy cảm (mg/l)	Kháng thuốc (mg/l)
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus spp.</i> (nhóm A, B, C, G) ¹	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ghi chú ²	Ghi chú ²
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Ghi chú ³	Ghi chú ³

¹ Erythromycin có thể được sử dụng để xác định tính nhạy cảm với azithromycin

² Bằng chứng lâm sàng về hiệu quả của macrolid trong nhiễm trùng đường hô hấp do *H. influenzae* còn mâu thuẫn do tỷ lệ chữa khỏi tự nhiên cao. Nếu cần thử nghiệm bất kỳ kháng sinh macrolid nào đối với nhóm tác nhân này, nên sử dụng ngưỡng dịch tễ học (ECOFF) để phát hiện các chủng có khả năng kháng thuốc mắc phải. ECOFF đối với azithromycin là 4 mg/L.

³ Azithromycin luôn được sử dụng kết hợp với một tác nhân hiệu quả khác. Đối với mục đích thử nghiệm nhằm phát hiện các cơ chế kháng thuốc mắc phải, ECOFF là 1 mg/L.

Phổ kháng khuẩn

Tỷ lệ kháng thuốc có thể thay đổi theo địa lý và theo thời gian đối với các chủng đã chọn và cần có thông tin tại địa phương về mức độ kháng thuốc, đặc biệt là khi điều trị các bệnh nhiễm trùng nặng. Khi cần thiết cần tham khảo lời khuyên của chuyên gia nếu tỷ lệ kháng thuốc tại địa phương cao đến mức không thể sử dụng thuốc trong một số loại bệnh nhiễm trùng.

Bảng đánh giá khả năng nhạy cảm của vi sinh vật

Các loài nhạy cảm
Vi sinh vật hiếu khí Gram âm
<i>Vi khuẩn Haemophilus influenzae</i> *
<i>Vi khuẩn Moraxella catarrhalis</i> *
Các vi sinh vật khác
<i>Viêm phổi do Chlamydia</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>

<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Vi khuẩn Mycobacterium avium</i>
<i>Viêm phổi do Mycoplasma*</i>
Các loài có khả năng kháng thuốc
Vi sinh vật hiếu khí Gram dương
<i>Tụ cầu vàng *</i>
<i>Liên cầu khuẩn không có galactiae</i>
<i>Vi khuẩn Streptococcus pneumoniae*</i>
<i>Liên cầu khuẩn pyogenes*</i>
Các vi sinh vật khác
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
Sinh vật có khả năng đề kháng bẩm sinh
Vi sinh vật hiếu khí Gram dương
<i>Staphylococcus aureus</i> – chủng kháng methicillin và kháng erythromycin
<i>Streptococcus pneumoniae</i> – chủng kháng penicillin
Vi sinh vật hiếu khí Gram âm
<i>Vi khuẩn Escherichia coli</i>
<i>Vi khuẩn Pseudomonas aeruginosa</i>
Các loài <i>Klebsiella</i>
Vi sinh vật Gram âm kỵ khí
Nhóm <i>Bacteroides fragilis</i>

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

15. Đặc tính dược động học:

Hấp thu

Sinh khả dụng của Azithromycin sau khi uống khoảng 37%. Thuốc đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương sau 2- 3 giờ.

Phân bố

Sau khi uống, azithromycin được phân bố khắp cơ thể. Các nghiên cứu dược động học đã chỉ ra rằng nồng độ azithromycin trong mô cao hơn rõ rệt so với trong huyết tương (gấp 50 lần nồng độ tối đa quan sát được trong huyết tương). Điều này chứng minh rằng Azithromycin được liên kết trong mô với số lượng đáng kể.

Nồng độ ở các mô bị nhiễm trùng, chẳng hạn như phổi, amidan và tuyến tiền liệt cao hơn MRC90 của các tác nhân gây bệnh thường gặp nhất sau một liều duy nhất 500 mg.

Sự liên kết protein của azithromycin trong huyết thanh là khác nhau và thay đổi tùy thuộc vào nồng độ huyết thanh, từ 52% ở 0,05 mg/l đến 12% ở 0,5 mg/l. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định là 31,1 l/kg.

Thải trừ

Thời gian bán thải trong huyết tương liên quan chặt chẽ với thời gian bán thải trong mô, khoảng từ 2 đến 4 ngày.

Khoảng 12% liều azithromycin sau khi tiêm tĩnh mạch được thải trừ qua đường tiết niệu dưới dạng không chuyển hóa trong vòng 3 ngày. Phần lớn Azithromycin ở dạng không chuyển hóa được tìm

thấy trong mật người. Ngoài ra, mười chất chuyển hóa cũng được tìm thấy trong mật người (được tạo thành qua phản ứng khử methyl ở N- và O-, hydroxyl hoá các vòng desosamin và aglycon, và sự phân tách chất liên kết cladinose). So sánh giữa phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao và phương pháp đánh giá vi sinh vật cho thấy rằng các chất chuyển hoá không có vai trò gì trong hoạt tính trên vi sinh của azithromycin.

Trong các mô hình động vật, azithromycin nồng độ cao được tìm thấy trong các tế bào thực bào. Ngoài ra, người ta đã chỉ ra rằng trong quá trình thực bào hoạt động, nồng độ azithromycin được giải phóng cao hơn so với trong quá trình thực bào không hoạt động. Trong các mô hình động vật, quá trình này đã được chứng minh là góp phần vào sự tích tụ azithromycin trong mô nhiễm trùng.

Dược động học trên nhóm đối tượng đặc biệt

Suy thận

Sau một liều uống azithromycin duy nhất 1g, C_{max} trung bình và AUC_{0-120} tăng lần lượt từ 5,1% và 4,2%, ở những đối tượng suy thận nhẹ đến trung bình (tốc độ lọc cầu thận 10 – 80 ml/phút) so với chức năng thận bình thường ($GRF > 80$ ml/phút). Ở những đối tượng bị suy thận nặng, C_{max} trung bình và AUC_{0-120} tăng lần lượt 61% và 33% so với bình thường.

Suy gan

Ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình, không có bằng chứng về sự thay đổi rõ rệt về dược động học của azithromycin trong huyết thanh so với chức năng gan bình thường. Ở những bệnh nhân này, sự phục hồi nước tiểu của azithromycin dường như tăng lên có lẽ để bù đắp cho việc giảm độ thanh thải ở gan.

Người cao tuổi

Dược động học của azithromycin ở nam giới cao tuổi tương tự như ở người trẻ tuổi. Tuy nhiên, ở phụ nữ cao tuổi, mặc dù nồng độ đỉnh cao hơn (tăng 30-50%), nhưng không có sự tích lũy đáng kể nào xảy ra.

Trẻ sơ sinh, trẻ mới biết đi, trẻ em và thanh thiếu niên

Dược động học đã được nghiên cứu ở trẻ em từ 4 tháng – 15 tuổi uống viên nang, hạt pellet hoặc hỗn dịch. Ở mức 10 mg/kg vào ngày 1 sau đó là 5 mg/kg vào ngày 2-5, C_{max} đạt được thấp hơn một chút so với người lớn với 224 $\mu\text{g/l}$ ở trẻ em từ 0,6-5 tuổi và sau 3 ngày dùng thuốc và 383 $\mu\text{g/l}$ ở trẻ em từ 6-15 tuổi. $T_{1/2}$ của 36 giờ ở trẻ lớn hơn nằm trong phạm vi dự kiến đối với người lớn.

16. Quy cách đóng gói:

Hộp 01 lọ bột để pha 15ml hỗn dịch, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Điều kiện bảo quản: Nơi khô, dưới 30°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất và 7 ngày đối với thuốc đã pha.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

Sản xuất tại:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM PHARBACO THÁI BÌNH

Địa chỉ: Lô CN01 – Cụm công nghiệp An Ninh, Xã An Ninh, Huyện Tiên Hải, Tỉnh Thái Bình, Việt Nam

Được nhận chuyển giao công nghệ từ:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG I – PHARBACO

Địa chỉ: 160 Tôn Đức Thắng, phường Hàng Bột, quận Đống Đa, thành phố Hà Nội