https://trungtamthuoc.com/

Rx

AMBIG

CANADA PHARMA INC. CANADA
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

- ***Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc***
- ***Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.***
- ***Để xa tầm tay trẻ em.***
- ***Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.***

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất: Azithromycin 500 mg (dưới dạng Azithromycin dihydrate).
Thành phần tá dược: Natri lauryl sulphate, magnesium steatate, calci hydrogen phosphate khan, starch maize pregelatinized, crospovidon, lactose khan, triacetin, hypromellose, titanium dioxide.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.
Viên nén bao phim dài, màu trắng, có khắc vạch ngang ở một mặt.

CHỈ ĐỊNH

Azithromycin được chỉ định trong điều trị nhiễm khuẩn gây ra bởi các chủng vi khuẩn nhạy cảm:
- Nhiễm khuẩn hô hấp dưới bao gồm: viêm phế quản và viêm phổi
- Nhiễm khuẩn răng miệng
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm
- Viêm tai giữa cấp tính
- Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên bao gồm: viêm xoang, viêm họng, viêm amiđan (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 hiệu quả diệt streptococci trong viêm hầu họng, mặc dù dữ liệu chứng minh cho hiệu quả của azithromycin và sự ngăn ngừa sốt do thấp khớp sau đó hiện tại vẫn chưa có).
- Trong những bệnh lây truyền qua đường tình dục ở nam và nữ, azithromycin được chỉ định để điều trị nhiễm khuẩn cơ quan sinh dục không biến chứng do *Chlamydia trachomatis.* Nó còn được chỉ định điều trị bệnh hạ cam (chancroid) do *Haemophilus ducreyi*, và nhiễm khuẩn cơ quan sinh dục không biến chứng do *Neisseria gonorrhoeae* không đa kháng; không chỉ định điều trị nhiễm khuẩn đồng thời với *Treponema pallidum.*
- Có thể dùng đơn độc azithromycin hoặc cùng với rifabutin để phòng nhiễm *Mycobacterium avium-intracellulare complex (MAC)*, là tình trạng nhiễm khuẩn cơ hội thường gặp ở những bệnh nhân nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) giai đoạn tiến triển.
- Chỉ định dùng phối hợp azithromycin với ethambutol để điều trị nhiễm MAC lan tỏa (DMAC) ở bệnh nhân nhiễm HIV giai đoạn tiến triển.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Azithromycin được uống một liều duy nhất trong ngày. Thời gian điều trị đối với các nhiễm khuẩn khác nhau được đề cập như sau. Có thể uống azithromycin viên nén cùng hoặc không cùng thức ăn.

Người lớn

Để điều trị những bệnh lây truyền qua đường tình dục gây ra bởi *Chlamydia trachomatis, Haemophilus ducreyi*, uống liều duy nhất 1000 mg. Với *Neisseria gonorrhoeae* nhạy cảm, liều khuyến cáo là 1000 mg hoặc 2000 mg azithromycin đồng thời với 250 hoặc 500 mg ceftriaxone

https://trungtamthuoc.com/

theo các hướng dẫn điều trị lâm sàng. Đối với bệnh nhân dị ứng với penicillin và/hoặc cephalosporin, người kê toa cần tham khảo các hướng dẫn điều trị.

Để dự phòng nhiễm MAC ở bệnh nhân nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV), dùng liều 1200 mg mỗi tuần một lần.

Để điều trị nhiễm MAC ở bệnh nhân nhiễm HIV tiến triển, nên dùng liều 600 mg, ngày một lần. Nên dùng phối hợp azithromycin với các chất chống mycobacterium khác có hoạt tính chống MAC *in vitro*, như ethambutol với liều đã được chấp thuận.

Với các chỉ định khác mà có thể được dùng qua đường uống, dùng liều tổng cộng là 1500 mg, chia làm 3 ngày, mỗi ngày 500 mg. Có thể thay thế bằng cách với tổng liều như vậy nhưng dùng trong 5 ngày, 500 mg trong Ngày 1, 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.

Cân nặng (kg)	Đợt trị liệu 3 ngày	Đợt trị liệu 5 ngày
> 45	Dùng liều như người lớn	Dùng liều như người lớn

Chỉ dùng viên nén azithromycin cho trẻ em cân nặng trên 45 kg.

Người cao tuổi

Dùng liều như liều của người lớn. Bệnh nhân cao tuổi có thể dễ bị xoắn đỉnh hơn so với bệnh nhân trẻ hơn (xem mục **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).**

Bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình. (GFR 10-80 ml/phút). Thận trọng khi dùng azithromycin cho bệnh nhân suy thận nặng (xem mục **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG** và **ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).**

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 **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).**

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định cho bệnh nhân quá mẫn với azithromycin, erythromycin, với bất kỳ kháng sinh nào thuộc nhóm macrolide hay ketolide hoặc với bất cứ thành phần tá dược của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Quá mẫn

Giống như erythromycin và các macrolide 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 ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP), hội chứng Stevens-Johnson (SJS), và hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) (hiếm khi tử vong) và phản ứng thuốc gây tăng bạch cầu ái toan ưa eosin và triệu chứng toàn thân (DRESS). Một vài phản ứng với azithromycin này đã gây ra một số triệu chứng tái phát và cần thời gian dài để quan sát và điều trị.

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 ngừng điều trị triệu chứng.

Nhiễm độc gan

Azithromycin chủ yếu thải trừ qua gan, vì vậy nên sử dụng azithromycin một cách thận trọng ở những bệnh nhân mắc bệnh gan nặng.

https://trungtamthuoc.com/

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 này đã dẫn đến tử vong. Khi thấy có các dấu hiệu và triệu chứng viêm gan, phải ngưng dùng azithromycin ngay lập tức.

Hẹp môn vị phì đại ở trẻ nhỏ

Trong quá trình theo dõi sử dụng azithromycin ở trẻ sơ sinh (dùng thuốc đến 42 ngày tuổi), đã có báo cáo về trường hợp mắc hẹp môn vị phì đại ở trẻ nhỏ. Cha mẹ và người trông nom trẻ cần được hướng dẫn thông báo ngay cho bác sĩ nếu trẻ nôn hoặc cáu gắt khi cho ăn.

Thuốc có nguồn gốc cựa lõa mạch (ergot)

Ở bệnh nhân đang dùng thuốc có nguồn gốc cựa lõa mạch (ergot), khả năng bị ngộ độc ergotin sẽ tăng lên khi dùng phối hợp với các kháng sinh họ macrolide. Không có dữ liệu về khả năng tương tác giữa cựa lõa 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 lõa mạch (ergot) với azithromycin.

Bội nhiễm

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

Tiêu chảy do *Clostridium difficile*

Tiêu chảy do *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile associated diarrhea-CDAD*) đã được báo cáo có liên quan khi sử dụng hầu hết tất cả các kháng sinh bao gồm azithromycin, và mức độ nghiêm trọng từ tiêu chảy nhẹ đến viêm đại tràng gây tử vong. Điều trị bằng chất kháng khuẩn sẽ làm thay đổi hệ vi khuẩn tự nhiên của đường ruột, dẫn đến sự phát triển quá mức của *C. difficile*. *C.difficile* sản sinh độc tố A và B góp phần vào sự phát triển CDAD. Các chủng sản sinh siêu độc tố của *C. difficile* làm tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong, vì những bệnh nhiễm khuẩn này có thể kháng thuốc kháng sinh và có thể cần phải giải phẫu cắt bỏ ruột kết. CDAD phải được theo dõi ở tất cả các bệnh nhân bị tiêu chảy sau khi dùng kháng sinh. Cần hỏi kỹ bệnh sử vì CDAD đã được báo cáo xảy ra sau hai tháng dùng các chất kháng sinh.

Suy thận

Ở bệnh nhân suy thận nặng (GFR< 10ml/phút), nồng độ azithromycin trong cơ thể tăng 33%.

Kéo dài khoảng QT

Tái cực của cơ tim và khoảng QT bị kéo dài, gây nguy cơ loạn nhịp tim và xoắn đỉnh, đã tìm thấy trong quá trình điều trị với các macrolide, bao gồm azithromycin. Người kê toa cần xem xét nguy cơ kéo dài khoảng QT có thể gây tử vong khi cân nhắc nguy cơ và lợi ích của azithromycin cho các nhóm có nguy cơ cao bao gồm:

- Bệnh nhân bị kéo dài khoảng QT bẩm sinh hoặc có tiền sử mắc phải
- Bệnh nhân đang được điều trị bằng các thuốc khác có thể kéo dài khoảng QT như thuốc chống loạn nhịp của nhóm IA và nhóm III; thuốc chống loạn thần; thuốc chống trầm cảm; và fluoroquinolone.
- Bệnh nhân bị rối loạn điện giải, đặc biệt trong trường hợp hạ kali máu và hạ magnesi máu.
- Bệnh nhân bị nhịp tim chậm, loạn nhịp tim hoặc suy tim trên lâm sàng.
- Bệnh nhân cao tuổi: bệnh nhân cao tuổi có thể nhạy cảm hơn các tác dụng của thuốc trên khoảng QT.

Bệnh nhược cơ

Đã có báo cáo về đợt cấp của các triệu chứng nhược cơ ở bệnh nhân đang được điều trị với azithromycin.

Lactose

Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, thiếu men Lapp lactase hoặc hấp thu glucose-galactose kém không nên dùng thuốc này.

https://trungtamthuoc.com/

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Các nghiên cứu về sinh sản trên động vật đã được tiến hành ở các liều gần với nồng độ có độc tính nhẹ với sự sinh sản. Trong các nghiên cứu này, không thấy có bằng chứng về sự gây hại cho phôi thai của azithromycin. Tuy nhiên, không có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát trên phụ nữ có thai. Vì các nghiên cứu về sinh sản trên động vật không phải luôn dự đoán được đáp ứng trên người, chỉ nên dùng azithromycin trong thời kỳ mang thai nếu thật sự cần thiết.

Phụ nữ cho con bú

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

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC 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 cần thận trọng đến khả năng xảy ra các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo như chóng mặt, co giật, hoa mắt, buồn ngủ và ngất có thể làm ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Thuốc kháng acid:

Nghiên cứu dược động học điều tra về ảnh hưởng khi phối hợp thuốc kháng acid với azithromycin không cho thấy ảnh hưởng lên sinh khả dụng toàn phần, 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 cùng lúc cả hai thuốc này. Azithromycin nên dùng ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi dùng thuốc kháng acid.

Cetirizin:

Ở những người tình nghuyện khỏe mạnh, dùng đồng thời 5 ngày azithromycin với cetirizine 20mg, không quan sát thấy sự tương tác dược động học và không có sự thay đổi đáng kể trong khoảng QT.

Didanosin (Dideoxyinosine):

Cho 6 người nhiễm HIV dương tính dùng đồng thời azithromycin 1200 mg/ngày với didanosine 400 mg/ngày không thấy ảnh hưởng dược động học của didanosine so với giả dược.

Digoxin (chất nền P-gp):

Dùng đồng thời kháng sinh macrolide, bao gồm azithromycin, với cơ chất của P-glycoprotein như digoxin đã được báo cáo làm gia 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.

Thuốc có nguồn gốc cựa lõa mạch (ergot):

Về mặt lý thuyết, có thể xảy ra tương tác giữa azithromycin và các thuốc có nguồn gốc cựa lõa mạch (ergot) (xem mục **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**).

Zidovudine:

Liều duy nhất 1000 mg và đa liều 600 mg hay 1200 mg azithromycin ít ảnh hưởng đến dược động học huyết tương hay sự bài tiết của zidovudin hoặc chất chuyển hoá có hoạt tính glucuronid qua đường tiểu. Tuy nhiên, dùng azithromycin làm tăng nồng độ zidovudine phosphoryl hóa, chất chuyển hóa có hoạt tính trên lâm sàng, trong các tế bào bạch cầu đơn nhân ở máu ngoại biên. Điều này chưa có ý nghĩa rõ ràng, nhưng có thể có lợi ích cho bệnh nhân.

https://trungtamthuoc.com/

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

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

Atorvastatin:

Dùng đồng thời atorvastatin (10 mg mỗi ngày) và azithromycin (500 mg mỗi ngày) không làm thay đổi nồng độ atorvastatin trong huyết tương (dựa trên định lượng enzyme ức chế HMG CoA-reductase). Tuy nhiên, các báo cáo về trường hợp tiêu cơ vân ở bệnh nhân dùng đồng thời nhóm statin và azithromycin sau khi lưu hành đã được ghi nhận.

Carbamazepin:

Trong nghiên cứu tương tác dược động học ở những người tình nguyện khỏe mạnh, không có ảnh hưởng đáng kể nào đối với carbamazepin hoặc chất chuyển hóa hoạt tính trong huyết tương ở bệnh nhân dùng đồng thới với azithromycin.

Cimetidine:

Nghiên cứu dược động học về tác dụng của liều đơn cimetidine sử dụng 2 giờ trước khi dùng azithromycin cho thấy không có thay đổi gì trên dược động học của azithromycin.

Thuốc chống đông loại coumarin:

Trong các nghiên cứu tương tác dược động học, azithromycin không làm thay đổi tác dụng kháng đông của warfarin khi dùng liều duy nhất 15 mg ở những người tình nguyện khỏe mạnh. Sau khi lưu hành, đã có báo cáo về tác dụng chống đông máu tăng lên sau khi sử dụng đồng thời azithromycin và thuốc chống đông loại coumarin. Mặc dù sự liên quan nguyên nhân chưa rõ ràng, nên cân nhắc theo dõi thời gian prothrombin ở những bệnh nhân dùng đồng thời azithromycin với thuốc chống đông loại coumarin.

Cyslosporin:

Trong một nghiên cứu về dược động học ở những người tình nguyện khỏe mạnh được dùng azithromycin 500 mg/ngày trong 3 ngày, sau đó dùng liều duy nhất 10 mg/kg cyslosporin, kết quả nồng độ đỉnh cyclosporin C_{max} và diện tích dưới đường cong AUC_{0-5} tăng lên đáng kể. Do đó, cần thận trọng trước khi xem xét sử dụng đồng thời các thuốc này. Nếu cần phải dùng đồng thời các thuốc này thì nên theo dõi và điều chỉnh liều cyslosporin tương ứng.

Efavirenz:

Dùng chung liều duy nhất azithromycin 600 mg và efavirenz 400 mg mỗi ngày, dùng trong 7 ngày, không thấy có sự tương tác dược động học đáng kể nào về mặt lâm sàng.

Fluconazole:

Dùng đồng thời liều duy nhất azithromycin 1200 mg và fluconazole 800 mg không thấy có sự tương tác dược động học nào. Tổng lượng thuốc trong huyết tương và thời gian bán thải của azithromycin không đổi khi dùng chung với fluconazole, tuy nhiên quan sát thấy có sự giảm không đáng kể về mặt lâm sàng ở nồng độ đỉnh (18%) của azithromycin.

Indinavir:

Dùng đồng thời liều duy nhất azithromycin 1200 mg và indinavir 800 mg 3 lần/ngày trong 5 ngày, không thấy có sự tương tác dược động học đáng kể nào.

Methylprednisolone:

Trong nghiên cứu tương tác dược đông học ở người tình nguyện khỏe mạnh, azithromycin không ảnh hưởng lên dược động học của methylprednisolone.

Midazolam:

https://trungtamthuoc.com/

Ở những người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời azithromycin 500 mg/ngày trong 3 ngày, không gây ảnh hưởng lâm sàng lên dược động học và dược lực học của liều đơn midazolam 15 mg.

Nelfinavir:

Dùng đồng thời azithromycin (1200 mg) và nelfinavir (750 mg/lần, 3 lần/ngày), kết quả làm tăng nồng độ azithromycin. Không có tác dụng phụ đáng kể về mặt lâm sàng và không cần điều chỉnh liều.

Rifabutin:

Dùng đồng thời azithromycin và rifabutin không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương của cả hai loại thuốc. Giảm bạch cầu trung tính được quan sát thấy ở những bệnh nhân điều trị đồng thời với azithromycin và rifabutin. Mặc dù giảm bạch cầu trung tính có liên quan việc dùng rifabutin, nguyên nhân của sự kết hợp này chưa được chứng minh.

Sildenafil:

Ở những người tình nguyện khỏe mạnh, không có bằng chứng về tác dụng của azithromycin (500 mg mỗi ngày trong 3 ngày) trên AUC và C_{max} của sildenafil hoặc quá trình chuyển hóa của thuốc.

Terfenadine:

Không có sự tương tác giữa azithromycin và terfenadine trong các nghiên cứu về dược động học. Đã có những trường hợp hiếm báo cáo rằng khả năng tương tác như vậy không thể bị loại trừ hoàn toàn, tuy nhiên không có bằng chứng nào cho thấy tương tác đã xảy ra.

Theophylline:

Không có bằng chứng về tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng khi dùng đồng thời azithromycin và theophylline ở những người khỏe mạnh.

Triazolam:

Ở 14 người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời azithromycin 500 mg vào ngày 1 và 250 mg vào ngày 2 với 0,125 mg triazolam trong ngày thứ 2, không có ảnh hưởng đáng kể về dược động học của triazolam so với giả dược.

Trimethroprim/Sulfamethoxazole:

Dùng đồng thời trimethoprim/sulfamethoxazole (160 mg/800 mg) trong 7 ngày với azithromycin 1200 mg vào ngày thứ 7 không có ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ đỉnh, cũng như tổng lượng thuốc trong tuần hoàn hoặc thải trừ qua nước tiểu của trimethoprim hoặc sulfamethoxazole. Nồng độ azithromycin trong huyết tương tương tự như được quan sát trong các nghiên cứu khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Azithromycin được dung nạp tốt với tỉ lệ 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 các đợt giảm bạch cầu trung tính nhẹ thoáng qua trong các thử nghiệm lâm sàng.

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

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

Rối loạn 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 điều trị và dự phòng DMAC.

https://trungtamthuoc.com/

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất (>5% trong bất kỳ nhóm điều trị nào) ở các bệnh nhân nhiễm HIV cho dùng azithromycin để dự phòng DMAC là tiêu chảy, đau bụng, buồn nôn, phân lỏng, đầy hơi, nôn, khó tiêu, phát ban, ngứa, đau đầu, và đau khớp.
Khi azithromycin 600 mg được cho dùng hằng 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, thị lực bất thường, và suy giảm thính lực.
Sau khi lưu hành thuốc, các TDKMM bổ sung sau đây đã được báo cáo:
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng: Bệnh nấm Candida và viêm âm đạo.
Rối loạn máu và hệ bạch huyết: Giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ miễn dịch: Phản ứng phản vệ (hiếm khi tử vong) (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**).
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Chán ăn
Rối loạn tâm thần: Trạng thái hưng hăng, căng thẳng, quá khích, và lo âu
Rối loạn hệ thần kinh: Chóng mặt, co giật, nhức đầu, tăng vận động, giảm cảm giác, dị cảm, ngủ gà, và ngất. Hiếm có báo cáo về thay đổi và/hoặc mất vị giác/khứu giác.
Rối loạn tai và tai trong: Điếc, ù tai, giảm thính lực, chóng mặt.
Rối loạn tim mạch: Đánh trống ngực và loạn nhịp tim bao gồm nhịp nhanh thất đã được thông báo. Hiếm có báo cáo về kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**).
Rối loạn mạch máu: Hạ huyết áp
Rối loạn tiêu hóa: Nôn/tiêu chảy (hiếm khi dẫn đến mất nước), khó tiêu, táo bón, viêm đại tràng giả mạc, viêm tụy, và báo cáo về thay đổi màu sắc lưỡi (hiếm gặp).
Rối loạn gan mật: Viêm gan và vàng da do tắc mật đã được báo cáo, cũng như hiếm có báo cáo về hoại tử gan và suy gan, mà hiếm khi dẫn đến tử vong (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**).
Rối loạn da và mô dưới da: Các phản ứng dị ứng bao gồm ngứa, phát ban, nhạy cảm với ánh sáng, phù, mày đay, và phù mạch. Hiếm có báo cáo về các phản ứng da nghiêm trọng bao gồm hồng ban đa dạng, ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGBP), hội chứng Stevens-Johnson (SJS), và hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) và phản ứng thuốc gây tăng bạch cầu ái toan ưa eosin và triệu chứng toàn thân (DRESS).
Rối loạn cơ xương và mô liên kết: Đau khớp
Rối loạn thận và tiết niệu: Viêm thận kẽ và suy thận cấp.
Rối loạn chung: Suy nhược, mệt mỏi, khó chịu.

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. Trong trường hợp quá liều, các biện pháp điều trị triệu chứng và hỗ trợ chung được chỉ định theo yêu cầu.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: kháng sinh nhóm macrolide, mã ATC: J01FA10
Cơ chế tác dụng:
Azithromycin là thuốc đầu tiên của phân nhóm các kháng sinh macrolide, được biết đến như là các azalid, và khác về mặt hóa học với erythromycin. Về mặt hóa học, nó được tạo thành bằng cách đính một nguyên tử nitơ vào vòng lacton của erythromycin A. Tên hóa học của azithromycin là 9-deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin A. Trọng lượng phân tử là 749,0.
Azithromycin gắn với rRNA 23S của tiểu đơn vị ribosom 50S, nó ngăn sự tổng hợp protein bằng cách ức chế bước chuyển peptid/chuyển vị của quá trình tổng hợp protein và ức chế sự gắn kết của tiểu đơn vị ribosom 50S.

https://trungtamthuoc.com/

Điện 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 đã dùng chloroquine (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 với việc dùng đơn độc chloroquine, QTcF tăng với mức trung bình tối đa (giới hạn trên của khoảng tin cậy 96%) là 5 (10) mili giây, 7 (12) mili giây và 9 (14) mili giây khi sử dụng đồng thời azithromycin ở các mức 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 macrolide, bao gồm azithromycin, là làm biến đổi đích tác dụng (phổ biến nhất là methyl hóa rRNA 23S) và bơm tống thuốc chủ động. Sự diễn ra của các cơ chế này thay đổi theo loài và trong cùng một loài, tần suất kháng thuốc thay đổi theo vị trí địa lý.

Sự biến đổi ribosom quan trọng nhất quyết định việc giảm gắn kết macrolide là dimethyl hóa (N_6) sau dịch mã cả adenine tại nucleoid A2058 (hệ thống đánh số *Escherichia coli*) của rRNA 23S bằng các methylase được mã hóa bởi gen *erm* (*e*rythromycin *ribosom* 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 macrolide: các lincosamide (bao gồm clindamycin), và các streptogamin B (ví dụ như thành phần quinupristin của quinupristin/dalfopristin). Các gen *erm* khác nhau có mặt ở các loài vi khuẩn khác nhau, đặc biệt là streptococci và staphylococci. Tính nhạy cảm với macrolide cũng có thể bị ảnh hưởng bởi sự đột biến ít gặp hơn trên các nucleotid A2058 và A2059 và tại một số vị trí khác của rRNA 23S, hoặc trên protein ribosom tiểu đơn vị lớn L4 và L22.
Cơ chế bơm tống thuốc gặp ở một số loài, bao gồm cả vi khuẩn Gram âm, chẳng hạn như *Haemophilus influenza* (khi đó nồng độ ức chế tối thiểu [MIC] có thể tăng cao hơn) và staphylococci. Ở streptococci và enterococci, bơm tống thuốc chủ động nhận diện macrolide vòng 14 và 15 (bao gồm tương ứng là erythromycin và azithromycin) được mã hóa bằng các 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 Lâm sàng và Kiểm nghiệm (CLSI). Các phương pháp này bao gồm phương pháp pha loãng (xác định MIC) và phương pháp thử độ nhạy cảm trên đĩa. Cả CLSI và Ủy ban châu Âu về kiểm tra độ nhạy cảm kháng khuẩn (EUGAST) đều cung cấp chuẩn diễn giải cho các phương pháp này.
Dựa trên một số nghiên cứu, khuyến cáo tiến hành kiểm tra hoạt tính azithromycin *in vitro* trong môi trường không khí thường để đảm bảo pH sinh lý của môi trường nuôi cấy. Tăng nồng độ CO_2, như thường được dùng với streptococci và vi khuẩn kỵ khí và đôi khi được dùng cho các loài khác, làm giảm pH của môi trường. Điều này làm tăng tác dụng bất lợi trên hoạt lực biểu kiến của azithromycin nhiều hơn so với các macrolide khác.
Các điểm gián đoạn độ nhạy cảm CLSI, dựa trên cả thử nghiệm vi pha loãng canh thang và khuếch tán trên thạch, ủ trong môi trường không khí thường, được ghi trong bảng dưới đây:
Tiêu chuẩn CLSI - diễn giải độ nhạy cảm theo phương pháp pha loãng

Vi khuẩn	**MIC vi pha loãng (mg/L)**		
	Nhạy cảm	**Trung gian**	**Kháng thuốc**
Các chủng Haemophilus	≤4	-	-[b]

https://trungtamthuoc.com/

Moraxella catarrhalis	≤0.25	-	-
Neisseria meningitidis	≤2	-	-[b]
Staphylococcus aureus	≤2	4	>= 8
Streptococcia	≤0.5	1	>= 2

[a]Bao gồm *Streptococcus pneumoniae*, streptococci tan huyết trong nhóm β và viridans streptococci.
[b]Hiện 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 không khí thường.
CLSI = Viện Tiêu chuẩn Lâm sàng và Kiểm nghiệm; MIC = Nồng độ ức chế tối thiểu.
Nguồn: CLSI, 2012; CLSI, 2010.

- Có thể xác định độ nhạy cảm bằng phương pháp khuyếch tán đĩa, bằng cách đo đường kính khu vực ức chế sau khi ủ trong môi trường không 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

	Đường kính vùng ức chế trên đĩa (mm)		
Vi khuẩn	**Nhạy cảm**	**Trung gian**	**Kháng thuốc**
Các chủng Haemophilus	>= 12	-	-
Moraxella catarrhalis	>= 26	-	-
Neisseria meningitidis	>= 20	-	-
. *Staphylococcus aureus*	>= 18	14 - 17	≤13
Streptococci*	>= 18	14 - 17	≤13

* Bao gồm *Streptococcus pneumoniae*, streptococci tan huyết trong nhóm bêta và viridans streptococci.
Ủ trong không khí thường.
CLSI: Viện Tiêu chuẩn Lâm sàng và Kiểm nghiệm; MIC = Nồng độ ức chế tối thiểu; mm = Millimet.
Nguồn: CLSI, 2012; CLSI, 2010.

- Cần kiểm định tính chính xác của phương pháp đĩa khuyếch tán và phương pháp pha loãng bằng chủng kiểm soát chất lượng, theo như hướng dẫn của CLSI. Giới hạn chấp thuận được khi thử 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 vi pha loãng canh thang

Vi khuẩn	**Khoảng kiểm soát chất lượng (mg/L azithromycin)**
Haemophilus influenzae ATCC 49247	1 - 4
Staphylococcus aureus ATCC 29213	0.5 - 2
Streptococcus pneumoniae ATCC 49619	0.06 - 0.25

Đường kính vùng ức chế trên đĩa (đĩa 15µg)

Vi khuẩn	**Khoảng kiểm soát chất lượng (mm)**
Haemophilus influenzae ATCC 49247	13 - 21
Staphylococcus aureus ATCC 25923	21 - 26
Streptocccus pneumoniae ATCC 49619	19 - 25

Ủ trong không khí thường.
CLSI = Viện Tiêu Chuẩn Kiểm nghiệm và Lâm sàng; MIC = Nồng độ ức chế tối thiểu; mm = Millimet.
Nguồn: CLSI, 2012

https://trungtamthuoc.com/

Ủy ban châu Âu về thử nhạy cảm kháng khuẩn (EUCAST) cũng đã thiết lập điểm gián đoạn độ nhạy cảm cho azithromycin dựa trên xác định MIC. Chuẩn nhạy cảm EUCAST được liệt kê trong bảng dưới đây:

Điểm gián đoạn nhạy cảm EUCAST cho azithromycin

	MIC (mg/L)	
	Nhạy cảm	**Kháng thuốc**
Các chủng Staphylococcus	≤1	>2
Streptococcus pneumonia	≤ 0.25	> 0.5
Streptococci tan huyết nhóm β*	≤ 0.25	> 0.5
Haemophilus influenzae	≤ 0.12	> 4
Moraxella catarrhalis	≤ 0.25	> 0.5
Neisseria gonorrhoeae	≤ 0.25	> 0.5

*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.

Bảng điểm gián đoạn lâm sàng củ EUCAST, phiên bản 2.0, có giá trị kể từ ngày 01-01-2012

Phổ kháng khuẩn

- Tỷ lệ bị kháng thuốc mắc phải có thể thay đổi theo vùng địa lý và theo thời gian với những loài cụ thể 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 bị kháng chéo với chủng phân lập Gram dương kháng erythromycin. Như đã thảo luận ở trên, một số biến đổi ribosom xác định gây 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 quinupristin/dalfopristin). Đã thấy sự giảm tính nhạy cảm của nhóm macrolid theo thời gian ở *Streptococcus pneumoniae* và *Staphylococcus aureus*, và cũng được quan sát trên streptococci viridans và *Streptococcus agalactiae.*

Các vi khuẩn thường nhạy cảm với azithromycin bao gồm:

Vi khuẩn Gram dương kỵ khí không bắt buộc và hiếu khí (các chủng phân lập nhạy cảm với erythromycin): *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae**, *Streptococcus pneumonia**; *Streptococcus pyogenes**, streptococci viridans. Các chủng phân lập kháng macrolide tương đối phổ biến ở vi khuẩn Gram dương kỵ khí không bắt buộc và vi khuẩn hiếu khí, đặc biệt là *S. aureus* kháng methicillin (MRSA) và *S. pneumonia* kháng penicillin (PRSP).

Vi khuẩn Gram dương kỵ khí không bắt buộc và hiếu khí: *Bordettella pertussis, Campylobacter jejuni, Haemophilus ducreyi**, *Haemophilus influenzae**, *Haemophilus parainfluenzae**, *Legionella pneumophila, Moraxella catarrhalis**, và *Neisseria gonorrhoeae**. Loài *Pseudomonas* và hầu hết *Enterobacteriaceae* vốn đã 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 pneumonia**, *Mycoplasma pneumonia**, *Treponema pallidum,* và *Ureaplasma urealyticum.*

https://trungtamthuoc.com/

Nhiễm khuẩn cơ hội đi kèm với nhiễm HIV: MAC*, và các vi sinh vật nhân chuẩn *Pneumocystis jirovecci* và *Toxoplasma gondii*.

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

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

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

Phân bố

Trong các nghiên cứu trên động vật, quan sát thấy nồng độ cấp của azithromycin trong đại thực bào. Ở mô hình thực nghiệm, nồng độ của azithromycin được giải phóng trong giai đoạn thực bào hoạt động cao hơn là ở giai đoạn 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 mô 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 phổi, amiđan và tuyến tiền liệt vượt quá MIC_{90} đối với hầu hết các tác nhân gây bệnh sau khi dùng liều duy nhất 500mg.

Sau khi uống liều hàng ngày 600mg azithromycin, nồng độ đỉnh trong huyết tương C_{max} lần lượt là 0,33µg/ml và 0,55µg/ml ở ngày 1 và ngày 22. Nồng độ đỉnh trung bình quan sát được ở bạch cầu, vị trí chủ yếu nhiễm MAC lan tỏa, là 252µg/ml (±49%) và duy trì trên 146µg/ml (±33%) trong 24 giờ ở trạng thái nồng độ ổn 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 huỷ 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 trong vòng 24 giờ đầu tiên. Đường thải trừ qua mật là 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 thuốc chưa chuyển hoá cùng với 10 chất chuyển hóa, được tạo thành qua phản ứng khử methyl ở N- và O-, hydroxyl hoá các vòng aglycon và desosamin và sự phân tách chất 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

Ở những người tình nguyện cao tuổi (trên 65 tuổi), sau 5 ngày dùng thuốc, giá trị AUC 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.

Suy thận

Các đặc tính dược động học của azithromycin ở các đối tượng suy thận mức độ từ nhẹ đến vừa (GFR 10 - 80ml/phút) không bị ảnh hưởng sau khi dùng liều duy nhất 1g azithromycin giải phóng ngay. Đã quan sát thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về diện tích dưới đường cong AUC_{0-120} (8.8µg*giờ/ml so với 11.7µg*giờ/ml), nồng độ đỉnh C_{max} (1.0µg/ml so với 1.6µg/ml) và độ thanh thải (2.3ml/phút/kg so với 0.2ml/phút/kg) giữa nhóm bị suy thận nặng (GFR < 10ml/phút) và nhóm có chức năng thận bình thường.

https://trungtamthuoc.com/

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.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI
Hộp 1 vỉ x 3 viên.

BẢO QUẢN: Bảo quản dưới 30°C.

HẠN DÙNG: 48 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá hạn dùng.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Dược điển châu Âu.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT
SOFARIMEX – INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA, S.A.
Avenida das Indústrias – Alto de Colaride – Agualva 2735-213 Cacém, Portugal (Bồ Đào Nha)