

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



TBZemitin 500

1. **Tên thuốc:** TBZemitin 500

2. **Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc**

ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC.

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**

Thành phần dược chất:

Azithromycin (dưới dạng Azithromycin dihydrat)500,0 mg.

Thành phần tá dược:

Dicalci phosphat dihydrat, croscarmellose natri, natri laurylsulfat, povidon K30, natri starch glycolat, natri stearyl fumarat, magnesi stearat, talc, hydroxypropylmethylcellulose 15cps, polyethylen glycol 6000, titan dioxyd, lactose 200 mesh.....vừa đủ 1 viên

4. **Dạng bào chế:** Viên nén bao phim

Mô tả: Viên nén bao phim màu trắng, hình oval, một mặt có chữ A, một mặt có kí hiệu đặc biệt □, thành và cạnh viên lảnh lặn.

5. **Chỉ định**

Azithromycin được chỉ định điều trị các nhiễm khuẩn sau đây do các vi sinh vật nhạy cảm với azithromycin gây ra:

- Viêm xoang cấp do vi khuẩn (đã được chẩn đoán xác định)
- Viêm tai giữa cấp do vi khuẩn (đã được chẩn đoán xác định)
- Viêm họng, viêm amidan
- Đợt cấp của viêm phế quản mạn tính (đã được chẩn đoán xác định)
- Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng mức độ nhẹ đến trung bình
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm mức độ nhẹ đến trung bình, ví dụ: viêm nang lông, viêm mô tế bào, viêm quầng
- Nhiễm khuẩn sinh dục không biến chứng do *Chlamydia trachomatis* và *Neisseria gonorrhoeae*.

Cần tuân thủ các hướng dẫn chính thức về việc sử dụng hợp lý các thuốc kháng khuẩn.

6. **Cách dùng, liều dùng**

Liều dùng: Lựa chọn dạng bào chế phù hợp với việc chia liều

Azithromycin nên được dùng một liều duy nhất mỗi ngày. Thời gian điều trị đối với từng loại nhiễm khuẩn được nêu dưới đây:

Người lớn và trẻ em ≥ 45 kg, bao gồm cả người cao tuổi

Tổng liều là 1500 mg, dùng 500 mg (1 viên) x 1 lần/ngày trong 3 ngày.

Đối với bệnh lây truyền qua đường sinh dục do *Chlamydia trachomatis* và viêm cổ tử cung không có biến chứng, dùng 1000 mg (2 viên) liều duy nhất.

Nhiễm khuẩn sinh dục không biến chứng do *Chlamydia trachomatis*: Dùng 1000 mg (2 viên) liều duy nhất đường uống.

Nhiễm *Neisseria gonorrhoeae* nhạy cảm: Liều khuyến cáo là 1000 mg (2 viên) hoặc 2000 mg (4 viên) azithromycin, phối hợp với ceftriaxone 250 mg hoặc 500 mg, tùy theo hướng dẫn điều trị tại địa phương.

Đối với bệnh nhân dị ứng penicilin và/hoặc cephalosporin, cần tham khảo hướng dẫn điều trị tại địa phương trước khi kê đơn.

Trẻ em và thanh thiếu niên có cân nặng < 45 kg

Viên nén bao phim azithromycin 500mg không phù hợp cho bệnh nhân có cân nặng dưới 45 kg.

Đối tượng này nên sử dụng các dạng bào chế khác phù hợp hơn.

Người cao tuổi

Đối với bệnh nhân cao tuổi, có thể áp dụng liều tương tự như người lớn. Những bệnh nhân cao tuổi có đang có tình trạng rối loạn nhịp tim, nên đặc biệt thận trọng do nguy cơ biến chứng rối loạn nhịp tim và xoắn đỉnh.

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 ở bệnh nhân suy thận nặng (GFR < 10 mL/phút).

Bệnh nhân suy gan

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình.

Do azithromycin được chuyển hóa tại gan và thải trừ qua mật, không nên sử dụng thuốc ở bệnh nhân mắc bệnh gan nặng. Hiện chưa có nghiên cứu về việc điều trị azithromycin ở nhóm bệnh nhân này.

Trong trường hợp cần liều dùng khác với hàm lượng có sẵn, nên sử dụng chế phẩm khác có hàm lượng thích hợp theo hướng dẫn của bác sĩ hoặc dược sĩ

Cách dùng:

Viên nén bao phim TBZemitin 500 nên dùng liều duy nhất mỗi ngày.

Có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Thuốc nên được uống với 1/2 cốc nước.

7. Chống chỉ định

Chống chỉ định cho bệnh nhân quá mẫn với azithromycin, erythromycin hoặc với bất kỳ kháng sinh nào thuộc nhóm macrolid, ketolid hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

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.

Nhiễm độc gan

Vì gan là con đường chuyển hóa chính của azithromycin, thận trọng khi sử dụng azithromycin trên bệnh nhân mắc bệnh gan nặng.

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 việc sử dụng azithromycin trên 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 trẻ cần được hướng dẫn thông báo ngay cho bác sĩ nếu trẻ nôn hoặc cấu gắt khi cho ăn.

Thuốc có nguồn gốc cựa lữa mạch (ergot)

Ở bệnh nhân dùng các dẫn xuất cựa lữa mạch (ergot), khả năng ngộ độc ergotin tăng lên khi dùng chung với một vài kháng sinh nhóm macrolid. Không có dữ liệu về khả năng tương tác giữa cựa lữa 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 lữa mạch (ergot) với 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 khi sử dụng hầu hết các chất kháng khuẩn, bao gồm azithromycin, và mức độ nghiêm trọng có thể từ tiêu chảy nhẹ đến viêm đại tràng gây 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 sản sinh ra độc tố A và B góp phần phát triển CDAD. Các chủng sản sinh siêu độc tố của *C. difficile* làm tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong, do các tình trạng nhiễm khuẩn này có thể sẽ kháng thuốc kháng sinh và có thể cần phải làm thủ thuật cắt bỏ đại tràng. CDAD phải được xem xét ở tất cả các bệnh nhân có biểu hiện tiêu chảy sau khi dùng kháng sinh, cần hỏi kỹ bệnh sử vì có báo cáo CDAD xảy ra sau hơn 2 tháng sau khi dùng các chất kháng sinh.

Suy thận

Ở bệnh nhân suy thận nặng (GFR < 10 ml/phút), quan sát thấy tăng 33% nồng độ toàn thân của azithromycin (xem mục Đặc tính dược động học)

Kéo dài khoảng QT

Đã thấy tình trạng kéo dài thời gian tái cực của cơ tim và khoảng QT, gây nguy cơ loạn nhịp tim và xoắn đỉnh khi dùng các macrolid, bao gồm azithromycin (xem mục Tác dụng không mong muốn). 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 hiện đang được điều trị bằng các chất có hoạt tính được biết có tác dụng kéo dài khoảng QT như các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và nhóm III; chất chống loạn thần; thuốc điều trị trầm cảm; và fluoroquinolon.
- + Bệnh nhân bị rối loạn điện giải, đặc biệt trong các trường hợp giảm kali và magesi máu.
- + Bệnh nhân bị chậm nhịp tim, loạn nhịp hoặc suy tim trên lâm sàng.
- + Bệnh nhân cao tuổi: bệnh nhân 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 ở bệnh nhân được điều trị bằng azithromycin.

Cảnh báo về tá dược

Thuốc có chứa lactose, bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Thuốc có chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trong mỗi viên, nghĩa là về cơ bản không có natri.

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

Thời kỳ mang 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 báo được đáp ứng trên người, chỉ nên dùng azithromycin trong thời kỳ mang thai nếu thật sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú: Azithromycin được báo cáo là bài tiết qua sữa mẹ, nhưng chưa có nghiên cứu lâm sàng đầy đủ và được kiểm soát tốt trên phụ nữ cho con bú về các 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.

10. 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 của bệnh nhân. Tuy nhiên, các tác dụng không mong muốn như chóng mặt, co giật, hoa mắt, buồn ngủ và ngất đã được báo cáo khi dùng azithromycin có thể làm ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác:

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 cùng một lúc cả hai thuốc này.

Cetirizin: Dùng phối hợp azithromycin với cetirizin 20 mg ở người tình nguyện khoẻ mạnh trong thời gian 5 ngày, thấy kết quả ổn định là không có tương tác dược động học và không có thay đổi một cách có ý nghĩa về khoảng QT.

Didanosin (Dideoxyinosin): Khi so sánh với giả dược, dùng cùng một lúc azithromycin 1200 mg/ngày với didanosin 400 mg/ngày ở 6 bệnh nhân HIV dương tính không thấy có ảnh hưởng đến được động học ở trạng thái ổn định của didanosin.

Digoxin: Dùng đồng thời các kháng sinh họ macrolid kể cả azithromycin với cơ chất của P-glycoprotein, như digoxin, 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.

Các thuốc có nguồn gốc cựa lửa mạch (ergot): về mặt lý thuyết, có thể xảy ra tương tác giữa azithromycin và các thuốc có nguồn gốc cựa lửa mạch (ergot).

Zidovudin: Sử dụng các liều đơn 1000 mg và liều đa 1200 mg hoặc 600 mg azithromycin ít gây ảnh hưởng đến được động học trong huyết tương hoặc việc thải trừ của zidovudin hoặc chất chuyển hoá glucuronid của nó qua đường tiết niệu. Tuy nhiên, việc dùng 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 với hệ thống cytochrom P450 ở gan. Nó không được cho là có tương tác với thuốc về được 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 được 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: 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 ức chế men khử HMG CoA). 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.

Carbamazepin: Trong một nghiên cứu về tương tác được động học ở người tình nguyện khỏe mạnh, không quan sát thấy azithromycin có ảnh hưởng đáng kể lên nồng độ carbamazepin hoặc các chất chuyển hoá của nó trong huyết tương ở bệnh nhân đang dùng đồng thời azithromycin.

Cimetidin: Nghiên cứu được động học điều tra về tác dụng khi dùng liều duy nhất cimetidin 2 giờ trước khi dùng azithromycin, trên được động học của azithromycin, không thấy có thay đổi về được động học của azithromycin.

Thuốc uống chống đông máu đường uống nhóm coumarin: Trong nghiên cứu về tương tác được 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.

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 AUC₀₋₅ 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.

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

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

Indinavir: Dùng đồng thời liều duy nhất 1200 mg azithromycin không có ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê lên các đặc tính dược động học của indinavir được cho liều 800 mg, 3 lần mỗi ngày trong 5 ngày.

Methylprednisolon: Trong nghiên cứu tương tác dược động học ở người tình nguyện khỏe mạnh, azithromycin không có ảnh hưởng đáng kể lên dược động học của methylprednisolon.

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

Nelfinavir: Dùng đồng thời azithromycin (1200 mg) và nelfinavir ở trạng thái ổn định (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 và không cần điều chỉnh liều dùng.

Rifabutin: Dùng đồng thời azithromycin và rifabutin không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương của cả hai thuốc. Đã quan sát thấy giảm bạch cầu trung tính ở những đối tượng được điều trị đồng thời bằng azithromycin và rifabutin. Mặc dù giảm bạch cầu trung tính có liên quan đến việc sử dụng rifabutin, quan hệ nhân quả khi dùng đồng thời với azithromycin vẫn chưa được xác lập.

Sildenafil: Ở những người tình nguyện là nam giới khỏe mạnh bình thường, không có bằng chứng về ảnh hưởng của azithromycin (500 mg, mỗi ngày trong 3 ngày) lên AUC và C_{max} của sildenafil hoặc chất chuyển hóa chính của nó trong tuần hoàn.

Terfenadin: Những nghiên cứu dược động học đã cho thấy không có bằng chứng về tương tác giữa azithromycin và terfenadin. Đã có các trường hợp hiếm gặp trong đó khả năng xảy ra tương tác này không thể bị loại trừ hoàn toàn; tuy nhiên không có bằng chứng cụ thể xảy ra tương tác này.

Theophyllin: Không có bằng chứng về tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng giữa azithromycin và theophyllin khi dùng đồng thời ở người tình nguyện khỏe mạnh.

Triazolam: Ở 14 người tình nguyện khỏe mạnh, việc cho dùng đồng thời azithromycin 500 mg vào ngày 1 và 250 mg vào ngày 2 với 0,125 mg triazolam vào ngày 2 không có bất kỳ ảnh hưởng đáng kể nào lên các chỉ số dược động học của triazolam so với triazolam và giả dược.

Trimethoprim/Sulfamethoxazol: Việc cho dùng đồng thời trimethoprim/ sulfamethoxazol (160

mg/800 mg) trong 7 ngày với azithromycin 1200 mg vào ngày 7 không gây ra bất kỳ sự ảnh hưởng đáng kể nào lên nồng độ đỉnh, tổng lượng thuốc trong tuần hoàn hay việc bài tiết qua đường tiết niệu của trimethoprim hay sulfamethoxazol. Nồng độ trong huyết tương của azithromycin là tương tự như được quan sát trong các nghiên cứu khác.

Tương kỵ:

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

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

Trong các thử nghiệm lâm sàng, các tác dụng không mong muốn (T D K M M) 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 hên 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:

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 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, 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 trùng 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)

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.

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 (nhiễm độc gan).

Rối loạn da và mô dưới da: Các phản ứng dị ứng bao gồm ngứa, phát ban, nhạy cảm, với ánh sáng, phù, mề 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 (AGEP) 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.

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.

13. 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.

14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý điều trị: thuốc kháng khuẩn dùng toàn thân; macrolid; azithromycin.

Mã ATC: J01FA10.

Cơ chế tác dụng:

Azithromycin là thuốc đầu tiên của phân nhóm các kháng sinh macrolid, được biết đến như là các azalid, và khác về mặt hoá 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 chặn 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.

Điện sinh lý tim:

Việc kéo dài khoảng QTc được nghiên cứu trong một thử nghiệm song song, ngẫu nhiên, đối chứng với giả được ở 116 đối tượng khỏe mạnh đã 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 với việc dùng đơn độc chloroquin, QTcF tăng với mức trung bình tối đa (giới hạn trên của khoảng tin cậy 95%) là 5 (10) mill giây, 7 (12) mill giây và 9 (14) mill 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 macrolid, 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 macrolid là dimethyl hóa (N₆) sau dịch mã của adenin tại nucleotid A2058 (hệ thống đánh số *Escherichia coli*) của rRNA 23S bằng các methylase được mã hóa bởi gen *erm* (erythromycin 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 macrolid: các lincosamid (bao gồm clindamycin), và các streptogramin 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 macrolid 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 influenzae* (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 macrolid 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 (EUCAST) 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 CO₂, 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 macrolid khác.

Các điểm gián đoạn độ nhạy cảm CLSI, dựa trên cả thử nghiệm vi pha loãng canh thang và khuếch tán trên thạch, ở 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 <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

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

^bHiện chưa có dữ liệu về chủng kháng thuốc nên không được xác lập bất kì chỉ tiêu nào ngoài độ nhạy cảm. Nếu chủng có kết quả MIC ngoài độ nhạy cảm, cần làm thêm xét nghiệm ở phòng thí nghiệm khác.

Ủ trong môi trường 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 khuếch tán đĩa, bằng cách đo đường kính vùng 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 thiết lập 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

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

Ủ trong môi trường không khí thường

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

Nguồn : CLSI. 2012. CLSI. 2010.

Cần kiểm định tính chính xác của cả phương pháp đĩa khuếch tán và phương pháp pha loãng bằng chủng kiểm soát chất lượng (QC), theo hướng dẫn của CLSI. Các giới hạn chấp nhận được khi thử nghiệm azithromycin với các vi khuẩn này được liệt trong bảng dưới đây.

Khoảng kiểm soát chất lượng cho thử nghiệm độ nhạy cảm với azithromycin (CLSI)	
MIC pha loãng canh thang	
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)
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	13 – 21
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	21 – 26
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	19 – 25

Ủ trong không khí thường.

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

Nguồn : CLCS, 2012.

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

Các điểm gián đoạn nhạy cảm EUCAST cho azithromycin		
Vi khuẩn	MIC (mg/l)	
	Nhạy cảm	Kháng thuốc
Các chủng <i>Staphylococcus</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$
Streptococci tan huyết nhóm β^a	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,12$	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$

^aBao 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: EUCAST website.

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 trường hợp nhiễm khuẩn nặng. Khi cần thiết, nên tham khảo ý kiến chuyên gia về tỷ lệ kháng thuốc tại địa phương khi gặp những trường hợp nhiễm khuẩn có nghi vấn về hiệu quả kháng khuẩn của thuốc.

Azithromycin có bị kháng chéo với các chủng phân lập Gram dương kháng erythromycin. Như đã nói ở trên, một số biến đổi ribosom nhất định gây kháng chéo với các nhóm kháng sinh có chung vị trí liên kết ribosom như: các lincosamid (bao gồm clindamycin), và các streptogramin B (bao gồm, ví dụ như thành phần quinupristin của quinupristin/dalfopristin). Đã thấy sự giảm tính nhạy cảm của macrolid theo thời gian ở *Streptococcus pneumoniae* và *Staphylococcus aureus*, và cũng được quan sát thấy ở viridans streptococci và ở *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**, *S. pneumoniae**, *Streptococcus pyogenes**, streptococci tan huyết nhóm β khác (Nhóm C, F, G), và Streptococci viridans. Các chủng phân lập kháng macrolid 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. pneumoniae* kháng penicillin (PRSP).

Vi khuẩn Gram âm kỵ khí không bắt buộc và hiếu khí: *Bordetella 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 pneumoniae**, *Mycoplasma pneumoniae**, *Treponema pallidum*, và *Ureaplasma urealyticum*.

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

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

15. Đặc tính dược động học

Hấp thu

Sau khi dùng qua 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- 3 giờ.

Phân bố

Trong các nghiên cứu trên động vật, quan sát thấy nồng độ cao của azithromycin trong các 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 tế bào thực bào chưa được kích thích. Ở các mô hình trên động vật, tình trạng 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 trong huyết tương (lên đến 50 lần nồng độ tối đa quan sát được trong huyết tương), điều này cho thấy thuốc có độ gắn kết cao với mô. Nồng độ thuốc ở các mô đích như 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, nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) lần lượt là 0,33 µg/ml và 0,55 µg/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 252 µg/ml (± 49%) và duy trì trên 146 µg/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 được thực hiện.

Thải trừ

Thời gian bán thải trong huyết tương liên quan chặt chẽ với thời gian bán thải ở mô, khoảng từ 2 đến 4 ngày. Khoảng 12% liều dùng sau khi tiêm tĩnh mạch được thải trừ qua đường tiết niệu dưới dạng không chuyển hóa trong vòng 3 ngày, phần lớn trong 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 qua đường uống. Đã tìm thấy trong mật người, nồng độ rất cao thuốc chưa chuyển hóa cùng với 10 chất chuyển hoá, được tạo thành qua phản ứng khử methyl ở N- và O-, hydroxyl hoá các vòng desosamin và aglycon, và sự phân tách chất hên kết cladinose. So sánh giữa định lượng bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao và định lượng bằng phương pháp vi sinh trên các mô cho thấy rằng các chất chuyển hoá không có vai trò gì trong hoạt tính vi sinh của azithromycin

Dược động học trên nhóm đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi: Ở người tình nguyện cao tuổi (>65 tuổi), sau 5 ngày dùng thuốc, giá trị AUC hơi cao hơn so với ở người tình nguyện trẻ tuổi (<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 10-80 ml/phút) không bị ảnh hưởng sau khi dùng liều duy nhất 1 g 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} (8,8 $\mu\text{g.giờ/ml}$ so với 11,7 $\mu\text{g.giờ/ml}$), nồng độ đỉnh C_{max} (1,0 $\mu\text{g/ml}$ so với 1,6 $\mu\text{g/ml}$) và độ thanh thải CL_r (2,3 ml/phút/kg so với 0,2 ml/phút/kg) giữa nhóm bị suy thận nặng ($\text{GFR} < 10$ ml/phút) và nhóm có chức năng thận bình thường.

Suy gan: Không có sự thay đổi đáng kể về dược động học trong huyết tương của azithromycin ở 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.

16. Quy cách đóng gói:

Hộp 01 vi (Alu/PVC) x 03 viên nén bao phim, có 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.

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

Lô CN01 – Cụm công nghiệp An Ninh, Xã Tiền Hải, Tỉnh Hưng Yên

Được nhận chuyển giao công nghệ từ:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG I – PHARBACO

Số 160 phố Tôn Đức Thắng, phường Ô Chợ Dừa, thành phố Hà Nội.

