

AZIMAX® 500

VIÊN NÉN BAO PHIM

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Đề xa tâm tay trẻ em.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần được chất:

Azithromycin (dưới dạng azithromycin dihydrat) 500 mg

Thành phần tá được: Calci carbonat, Hydroxypropyl methylcellulose, Natri croscarmellose, Talc, Magnesi stearat, Colloidal anhydrous silica, Macrogol, Titan dioxyd.

DẠNG BẢO CHẾ:

Viên nén bao phim.

Viên nén hình bầu dục, một mặt trơn; một mặt khắc vạch ngang, “AZM” và “500”; bao phim màu trắng.

(Vạch khắc không dùng để phân liều).

CHỈ ĐỊNH:

Azithromycin được chỉ định để điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn gây ra bởi vi khuẩn nhạy cảm như:

- Nhiễm khuẩn đường 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 hầu họng/ viêm amidan.

(Penicilin 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, mặc dù chưa có dữ liệu chứng minh cho hiệu quả của azithromycin và sự ngăn ngừa sốt do thấp khớp sau đó).

- Nhiễm khuẩn cơ quan sinh dục không biến chứng do *Chlamydia trachomatis*. 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 - CÁCH DÙNG:

Liều dùng:

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

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 dùng đồng thời với 250 hoặc 500 mg ceftriaxon theo các hướng dẫn điều trị lâm sàng. Đối với bệnh nhân dị ứng với penicilin và/ hoặc cephalosporin, bác sĩ 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 DMAC 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 dùng đường uống: 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 bao phim azithromycin cho trẻ em cân nặng trên 45 kg.

Bệnh nhân cao tuổi

Dùng liều giống như người lớn. Bệnh nhân cao tuổi có thể dễ bị loạn nhịp xoắn đỉnh hơn so với bệnh nhân trẻ tuổi (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến trung bình (mức lọc cầu thận - GFR 10 - 80 mL/phút). Cần thận trọng khi dùng azithromycin cho bệnh nhân suy thận nặng (mức lọc cầu thận - GFR < 10 mL/phút) (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và phần *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 phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Cách dùng:

Dùng đường uống. Có thể uống thuốc cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Trường hợp quên uống một liều dùng: Hãy uống ngay khi nhớ ra. Nếu thời gian gần với lần dùng thuốc tiếp theo, bỏ qua liều đã quên và hãy dùng liều tiếp theo vào thời gian thường lệ. Không dùng liều gấp đôi để bù vào liều đã quên.

Một số lưu ý đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng thuốc:

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Bệnh nhân quá mẫn với azithromycin, erythromycin, với bất kỳ kháng sinh nào thuộc nhóm macrolid hay ketolid hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc (xem phần *Thành phần công thức thuốc*).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

- Quá mẫn**

Cũng như với erythromycin và các macrolid khác, đã có báo cáo về các phản ứng dị ứng nghiêm trọng hiếm gặp, bao gồm phù mạch và sốc phản vệ (hiếm khi tử vong), và các phản ứng trên da bao gồm ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (acute generalised exanthematous pustulosis - AGEP), hội chứng Stevens Johnson (SJS), hoại tử biểu bì nhiễm độc (toxic epidermal necrolysis - TEN) (hiếm khi tử vong), phản ứng thuốc gây tăng bạch cầu ái toan ưa eosin và các triệu chứng toàn thân (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS). Một số phản ứng với azithromycin đã dẫn đến các triệu

Nếu xảy ra phản ứng dị ứng, cần ngưng ngay thuốc và dùng liệu pháp điều trị thích hợp. Bác sĩ cần biết rằng các phản ứng dị ứng có thể xuất hiện lại sau khi ngừng điều trị triệu chứng.

- Nhiễm độc gan**

Vì gan là đường thải trừ chính của azithromycin nên việc sử dụng azithromycin cần phải thận trọng ở những 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 sỹ nếu trẻ nôn hoặc cầu gắt khi cho ăn.

- Thuốc có nguồn gốc cựa lửa mạch (Ergot)**

Ở bệnh nhân đang dùng thuốc có nguồn gốc cựa lửa mạch (Ergot), khả năng bị ngộ độc ergotin sẽ tăng khi sử dụng phối hợp với kháng sinh nhóm macrolid. Chưa có dữ liệu về 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 dùng phối hợp các thuốc có nguồn gốc cựa lửa mạch (ergot) và 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 liên quan đến Clostridium difficile (CDAD)**

Tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile* (CDAD) đã được báo cáo khi sử dụng hầu hết các chất kháng khuẩn, bao gồm azithromycin, từ tiêu chảy nhẹ đến viêm đại tràng gây tử vong. Điều trị bằng các tác nhân kháng khuẩn làm thay đổi hệ vi sinh tự nhiên của ruột dẫn đến sự phát triển quá mức của *C. difficile*.

C. difficile sinh ra các độc tố A và B góp phần vào sự phát triển của CDAD. Các chủng *C. difficile* sinh nhiều độc tố là nguyên nhân làm tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong, vì các nhiễm khuẩn này có thể sẽ kháng thuốc kháng sinh và có thể phải 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 kháng sinh.

- Suy thận**

Ở bệnh nhân suy thận nặng (GFR < 10 mL/ phút) quan sát thấy tăng 33% nồng độ trong huyết tương của azithromycin (xem phần *Đặc tính dược động học*).

- Kéo dài khoảng QT**

Kéo dài thời gian tái cực của cơ tim và kéo dài khoảng QT, gây nguy cơ loạn nhịp tim và xoắn đỉnh, đã được quan sát khi dùng các macrolid, bao gồm azithromycin (xem phần *Tác dụng không mong muốn*). Bác sĩ 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 dùng các thuốc gây kéo dài khoảng QT như thuốc chống loạn nhịp nhóm IA, nhóm III, thuốc chống loạn thần, thuốc chống trầm cảm, kháng sinh nhóm fluoroquinolon.
- Bệnh nhân bị rối loạn điện giải, đặc biệt trong trường hợp hạ kali và magne máu.
- Bệnh nhân bị chậm nhịp tim, rối loạn nhịp tim 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 những bệnh nhân điều trị bằng azithromycin.

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

Sử dụng thuốc cho 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, chưa 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.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ 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.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Chưa có bằng chứng 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.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC:

Tương tác của thuốc:

- Thuốc kháng acid**

Trong nghiên cứu dược động học đánh giá sự ảnh hưởng khi sử dụng phối hợp thuốc kháng acid với azithromycin, không quan sát thấy ảnh hưởng trên sinh khả dụng nói chung, mặc dù nồng độ đỉnh trong huyết tương giảm khoảng 24%. Với những bệnh nhân phải sử dụng kết hợp azithromycin và thuốc kháng acid, không nên dùng cùng một lúc cả hai thuốc này.

- Cetirizin**

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

- Didanosin (Dideoxyinosin)**

Khi so sánh với giả được, dùng đồng thời 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 kháng sinh nhóm macrolid (bao gồm azithromycin) với cơ chất của P-glycoprotein (như digoxin) được báo cáo làm tăng nồng độ cơ chất của P-glycoprotein trong huyết thanh. Do đó, nếu dùng đồng thời azithromycin và cơ chất của P-glycoprotein, 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 ngưng 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) (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

- Zidovudin**

Sử dụng liều đơn 1000 mg azithromycin và liều đa 600 mg hoặc 1200 mg azithromycin ít gây ảnh hưởng đến được động học trong huyết tương hoặc thải trừ ở thận của zidovudin hoặc chất chuyển hóa glucuronid của nó.

Dù vậy, azithromycin làm tăng nồng độ của zidovudin phosphorylat - chất chuyển hóa 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 chưa rõ ràng, nhưng có thể mang lại lợi ích cho bệnh nhân.

Azithromycin không có tương tác đáng kể lên hệ thống cytochrom P450 ở gan và không có tương tác về mặt được động học như đã gặp với erythromycin hoặc các macrolid khác. Với azithromycin, không xuất hiện tương cảm ứng hay ức chế cytochrom P450 của gan thông qua phức hợp chuyển hóa 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**

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

- Carbamazepin**

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

- Cimetidin**

Trong nghiên cứu dược động học đánh giá sự ảnh hưởng khi dùng liều duy nhất cimetidin 2 giờ trước khi dùng azithromycin, không quan sát thấy ảnh hưởng đến được động học của azithromycin.

- Thuốc chống đông máu đường uống nhóm coumarin**

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

- Cyclosporin**

Trong nghiên cứu dược động học trên người tình nguyện khỏe mạnh được chỉ định uống azithromycin 500 mg/ngày trong 3 ngày và sau đó được chỉ định uống liều duy nhất 10 mg/ kg cyclosporin, C_{max} và AUC₀₋₅ tăng lên đáng kể. Do vậy, cần thận trọng trước khi xem xét dùng phối hợp các thuốc này. Nếu cần thiết phải dùng đồng thời azithromycin và cyclosporin thì cần giám sát nồng độ của cyclosporin và điều chỉnh liều phù hợp.

- Efavirenz**

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

- Fluconazol**

Dùng 1200 mg azithromycin liều duy nhất 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 hủy của azithromycin không bị thay đổi khi dùng đồng thời với fluconazol. Tuy nhiên, có ghi nhận sự giảm không có ý nghĩa về mặt lâm sàng nồng độ đỉnh C_{max} (18%) của azithromycin.

- Indinavir**

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

- Methylprednisolon**

Trong nghiên cứu dược động học về tương tác thuốc trên người tình nguyện khỏe mạnh, azithromycin không ảnh hưởng đáng kể đến được động học của methylprednisolon.

- Midazolam**

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

- Nelfinavir**

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

- Rifabutin**

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

Đã quan sát thấy giảm bạch cầu trung tính trên những bệnh nhân điều trị đồng thời azithromycin và rifabutin. Mặc dù giảm bạch cầu trung tính có liên quan đến việc sử dụng rifabutin, mối quan hệ nhân quả khi phối hợp với azithromycin chưa được xác lập (xem phần *Tác dụng không mong muốn*).

- Sildenafil**

Trên những người tình nguyện nam khỏe mạnh, không có bằng chứng về ảnh hưởng của việc dùng azithromycin (500 mg/ ngày trong 3 ngày) lên diện tích dưới đường cong (AUC) và nồng độ đỉnh (C_{max}) của sildenafil hay chất chuyển hóa chính của nó trong tuần hoàn.

- Terfenadin**

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

- Theophylin**

Không có bằng chứng về tương tác được động học có ý nghĩa lâm sàng khi azithromycin và theophylin được dùng chung cho những người tình nguyện khỏe mạnh.

- Triazolam**

Trong 14 tình nguyện viên khỏe mạnh, dùng chung azithromycin liều 500 mg vào ngày 1 và 250 mg vào ngày 2 cùng với 0,125 mg triazolam ở ngày 2 không có ảnh hưởng đáng kể đến các tham số được động học của triazolam so với triazolam và giả được.

- Trimethoprim/ sulfamethoxazol**

Dùng đồng thời trimethoprim/ sulfamethoxazol (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, tổng lượng thuốc trong tuần hoàn hoặc bài tiết qua đường niệu của trimethoprim hoặc sulfamethoxazol. Nồng độ trong huyết tương của azithromycin là tương đương như trong các nghiên cứu khác.

Tương kỵ của thuốc:

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Azithromycin được dung nạp tốt và tỷ lệ xuất hiện tác dụng không mong muốn thấp.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, các tác dụng không mong muốn 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 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:

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 dùng hàng ngày để điều trị nhiễm DMAC trong thời gian dài, các tác dụng không mong muốn 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 tác dụng không mong muốn 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) (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).
- 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, ngứa 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 mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).
- 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 mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*, Nhiễm độc gan).
- Rối loạn da và mô dưới da: Các phản ứng dị ứng bao gồm ngứa, phát ban, nhạy cảm với ánh 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 sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

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.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

- Nhóm được lý: Kháng sinh nhóm macrolid
- MãATC: 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.

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) 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 đề kháng:

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 23 S) 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 MLSB) 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/ dalbopristin). 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

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

^a Bao gồm *Streptococcus pneumoniae*, Streptococci tan huyết nhóm β và viridans streptococci.
^b Hiện chưa có dữ liệu về chủng kháng thuốc nên không xác lập bất kỳ tiêu chuẩn nào ngoài độ nhạy cảm. Nếu chúng 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			
Đường kính vùng ức chế trên đĩa (mm)			
Vi khuẩn	Nhạy cảm	Trung gian	Kháng thuốc
Các chủng Haemophilus	≥ 12	-	-
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≥ 26	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	≥ 20	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	≥ 18	14 - 17	≤ 13
Streptococci ^a	≥ 18	14 - 17	≤ 13

^a Bao gồm *Streptococcus pneumoniae*, Streptococci tan huyết nhóm β và viridans streptococci.
Ủ trong môi trường không khí thường.
CLSI = Viện Tiêu chuẩn Lâm sàng và Kiểm nghiệm; mm = Millimet.
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 kê trong bảng dưới đây.

Khoảng kiểm soát chất lượng cho thử nghiệm độ nhạy cảm với azithromycin (CLSI)	
MIC vi 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 29213	21 - 26
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	19 - 25

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.

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

a Bao gồm nhóm A,B,C,G
EUCAST = Ủy ban châu Âu về thử độ nhạy cảm kháng khuẩn; MIC = Nồng độ ức chế tối thiểu.
Nguồn: EUCAST website.
Bảng điểm gián đoạn lâm sàng của 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 loại 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 (ví dụ như thành phần quinupristin của quinupristin/dalbopristin). Đã thấy sự giảm tính nhạy cảm của macrolid theo thời gian ở *Streptococcus pneumoniae* và *Staphylococcus aureus*. Ngoài ra, 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 trong đối phổ biến ở vi khuẩn Gram dương kỵ khí không bắt buộc và vi khuẩn hiếu khí, đặc biệt là *S. aureus* kháng methicilin (MRSA) và *S. pneumoniae* kháng penicilin (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*, *Chlamydomyphila 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 thí nghiệm lâm sàng.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu

Sau khi uống, 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 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 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 liên 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 ở các 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 AUC₀₋₁₂₀ (8,8 µg*giờ/mL so với 11,7 µg*giờ/mL), nồng độ đỉnh C_{max} (1,0 µg/mL so với 1,6 µg/mL) và độ thanh thải Cl_r (2,3 mL/phút/kg so với 0,2 mL/phút/kg) giữa nhóm bị suy thận nặng (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 tăng lên, có lẽ để bù vào sự giảm độ thanh thải qua gan.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 1 vi x 3 viên nén bao phim.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Không quá 30°C, tránh ẩm và ánh sáng.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: Dược điển Mỹ.

TKS0147-1



Cơ sở sản xuất: **CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM IMEXPHARM**
Số 04, Đường 30/4, Phường 1, TP. Cao Lãnh, Tỉnh Đồng Tháp, Việt Nam
Hotline: 1800.555.535 E-mail: imp@imexpharm.com