Rx **AGITRO® 500**

WHO-GMP

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Để xa tầm tay trẻ em

Thành phần công thức: Cho 1 viên nén bao phim

Thành phần hoạt chất:
Mỗi viên AGITRO 500 chứa 500 mg Azithromycin dưới dạng Azithromycin dihydrat.

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, Povidon K30, Low-Substituted Hydroxypropyl Cellulose, Natri starch glycolat, Croscarmellose natri, Microcrystallin cellulose 101, Magnesi stearat, Hydroxypropyl methylcellulose 606, Talc, Titan dioxid, Polyethylen glycol 6000, Polysorbat 80.

Dạng bào chế: Viên nén dài bao phim màu trắng, một mặt trơn, một mặt có vạch ngang, kích thước 9 mm x 17,5 mm.

Chỉ định:

Azithromycin được chỉ định để điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn gây ra bởi vi khuẩn nhạy cảm: trong nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới bao gồm viêm phế quản và viêm phổi, trong nhiễm khuẩn răng miệng, trong nhiễm khuẩn da và mô mềm, trong viêm tai giữa cấp tính và trong nhiễm khuẩn đường hô hấp trên bao gồm viêm xoang, viêm hầu họng/viêm amidan. (Penicillin là thuốc thường được lựa chọn trong điều trị viêm hầu họng do *Streptococcus pyogenes*, bao gồm cả dự phòng sốt do thấp khớp. Azithromycin nói chung có hiệu quả diệt streptococci trong viêm hầu họng, 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.

Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng: Azithromycin được uống một liều duy nhất trong ngày. Có thể uống azithromycin cùng hoặc không cùng với thức ăn. Nên nuốt cả viên.

Liều dùng:

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 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 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 mà có thể dùng thuốc 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 giống như người lớn. Bệnh nhân cao tuổi có thể dễ bị loạn nhịp 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 cho bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (GFR 10 - 80 ml/phút). Thận trọng khi dùng azithromycin cho bệnh nhân suy thận nặng (GFR < 10 ml/phút) (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và mục Các 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).

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:
Chống chỉ định cho bệnh nhân quá mẫn với azithromycin, erythromycin, với bất kỳ kháng sinh nào thuộc họ macrolid hay ketolid, hoặc với bất kỳ thành phần tá dược nào của 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 (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 những triệu chứng tái phát và cần phải được theo dõi và điều trị lâu hơn.

Nếu bị phản ứng dị ứng, cần ngừng ngay thuốc và dùng liệu pháp điều trị phù hợp. Bác sỹ 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 đường thải trừ chính của azithromycin, nên việc sử dụng azithromycin cần phải thận trọng ở 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 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 macrolid. 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 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 Các 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 magnesi máu.
- Bệnh nhân bị chậm nhịp tim, loạn nhịp hoặc suy tim trên lâm sàng.
- 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.

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.

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.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, 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.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác:

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 dược động học ở trạng thái ổn định của didanosin.

Digoxin: Dùng đồng thời kháng sinh nhóm 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 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 khi dùng thuốc).

Zidovudin: Sử dụng các liều đơn 1000 mg và liều đa 1200 mg hoặc 600 mg azithromycin ít gây ảnh hưởng đến dược động học trong huyết tương hoặc việc thải trừ của zidovudin hoặc chất chuyển hóa glucuronid của nó qua đường tiết niệu. Tuy nhiên, việc dùng 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 còn chưa rõ ràng, nhưng có thể mang lại lợi ích cho bệnh nhân.

Azithromycin không có tương tác đáng kể với hệ thống cytochrom P_{450} ở gan. Nó không được cho là có tương tác với thuốc về dược động học như đã gặp với erythromycin hoặc các macrolid khác. Với azithromycin, không xuất hiện hiện tượng cảm ứng hay ức chế cytochrom P_{450} 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 hóa đáng kể qua trung gian cytochrom P_{450}.

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 dược 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 hóa của nó trong huyết tương ở bệnh nhân đang dùng đồng thời azithromycin.

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

Thuốc uống chống đông máu đường uống nhóm coumarin: Trong nghiên cứu về tương tác dược động học, azithromycin không làm thay đổi tác dụng chống đông máu 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 AUC_{0-5} tăng lên đáng kể. Do vậy, cần thận trọng trước khi xem xét dùng đồng thời các thuốc này. Nếu cần thiết phải dùng đồng thời các thuốc này thì nồng độ cyclosporin cần được theo dõi và điều chỉnh liều theo đó.

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 dùng với 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/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 (xem mục Tác dụng không mong muốn).

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 trong 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 thứ 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.

Tác dụng không mong muốn:

Tần suất phản ứng ước tính được xếp hạng theo quy ước sau: Rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (≥ 1/100, <1/10); ít gặp (≥ 1/1.000, <1/100); hiếm gặp (≥ 1/10.000, <1/1.000); rất hiếm gặp (<1/10.000), chưa rõ tần suất (không thể ước tính được từ dữ liệu có sẵn).

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 (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:

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) (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 hung 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 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 (AGP) 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:

Quá liều: 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.

Xử trí: 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 dược lý: Macrolid.

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 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 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 dược 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, 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 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 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 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 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

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

* Bao gồm *Streptococcus pneumoniae*, streptococci tan huyết nhóm ß và viridans streptococci.
* Hiện chưa có dữ liệu về chủng kháng thuốc nên không xác lập bất kỳ tiêu chuẩn 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 *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 nhóm ß và viridans streptococci.
Ủ trong môi trường không khí thường.
CLSI= Viện Tiêu chuẩn Lâm sàng và Kiểm nghiệm; mm = Milimét.
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)**
Haemophilus influenzae ATCC 49247	1 - 4
Staphylococcus aureus ATCC 29213	0,5 - 2
Streptococcus pneumoniae ATCC 49619	0,06 - 2,25
Đường kính vùng ức chế trên đĩa (đĩa 15 µg)	
Vi khuẩn	**Khoảng kiểm soát chất lượng (mm)**
Haemophilus influenzae ATCC 49247	13 - 21
Staphylococcus aureus ATCC 29213	21 - 26
Streptococcus pneumoniae 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 = Milimét.
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
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,25	> 0,5
Streptococci tan huyết nhóm ß*	≤ 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: 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 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 ß 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.

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 MIC_{90} 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 hóa, được tạo thành qua phản ứng khử methyl ở N- và O-, hydroxyl hóa 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 hóa không có vai trò gì trong hoạt tính vi sinh của azithromycin.

Dược động học ở nhóm bệnh nhân 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 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 có tăng lên, có lẽ là để bù vào sự giảm độ thanh thải qua gan.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng:
Đã quan sát thấy tăng phospholipid (tích lũy phospholipid trong tế bào) ở nhiều mô (ví dụ mắt, hạch rễ sau, gan, túi mật, thận, lách, và/hoặc tụy) của chuột nhắt, chuột cống và chó được dùng azithromycin liều đa. Tăng phospholipid cũng quan sát thấy ở các mô của chuột cống và chó mới sinh với mức độ tương tự. Tác dụng này có thể hồi phục sau khi dừng điều trị bằng azithromycin. Sự liên hệ giữa các phát hiện trên đối với động vật và với con người chưa được xác định.

Trong các nghiên cứu về khả năng sinh sản được tiến hành ở chuột cống, giảm tỷ lệ mang thai đã được ghi nhận sau khi dùng azithromycin. Mối liên quan của phát hiện này trên người vẫn chưa xác định được.

Qui cách đóng gói: Hộp 01 vỉ hoặc 02 vỉ x 03 viên nén bao phim.

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

Điều kiện bảo quản: Để ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ẩm và ánh sáng.

Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá thời hạn sử dụng.

Tiêu chuẩn chất lượng: USP.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

AGIMEXPHARM

Công ty CP Dược phẩm Agimexpharm
27 Nguyễn Thái Học, P. Mỹ Bình, TP. Long Xuyên, An Giang
Cơ sở sản xuất: **Chi nhánh Công ty CP Dược phẩm Agimexpharm - Nhà máy sản xuất Dược phẩm Agimexpharm**
Đường Vũ Trọng Phụng, Khóm Thạnh An, P. Mỹ Thới, TP. Long Xuyên, An Giang
ĐT: 0296.3857300 Fax: 0296.3857301

A120200230