日舒®錠250毫克
ZITHROMAX® 250 mg Tablets

衛署藥輸字第023257號

1. 品名
Azithromycin dihydrate

2. 定性與定量
Zithromax 250 mg膜衣錠是白色至灰白色，無刻痕，改良型膠囊狀膜衣錠，一面標記有”Pfizer”而另一面標記有“ZTM 250”。
每錠內含效價相當於250 mg azithromycin 的 azithromycin dihydrate。
有關賦形劑的完整列表，參見**第6.1節賦形劑清單**。

3. 劑型
Zithromax 250 mg：錠劑

4. 臨床特性
4.1 適應症
革蘭氏陽性、陰性及厭氧菌引起之下呼吸道感染(支氣管炎及肺炎)、皮膚及軟組織感染、中耳炎、上呼吸道感染和性傳染病。

說明：
Azithromycin適用於治療以下的輕度至中度成人感染症狀：
1. 下呼吸道感染：
由肺炎鏈球菌、流行性感冒嗜血桿菌、黏膜炎莫拉氏菌造成的急性細菌性支氣管炎。
適合使用口服治療的門診病人中由肺炎鏈球菌或流行性感冒嗜血桿菌造成的社區感染型肺炎。
因相關致病菌而罹患社區感染性肺炎，因而需要接受初期靜脈注射治療的病人。臨床研究證實，azithromycin對於對抗肺炎披衣菌(*Chlamydia pneumoniae*)、流行性感冒嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*)、嗜肺性退伍軍人桿菌(*Legionella pneumophilia*)、黏膜炎莫拉氏菌(*Moraxella catarrhalis*)、肺炎黴漿菌(*Mycoplasma pneumoniae*)、金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)與肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)都具有療效。
2. 上呼吸道感染：
由肺炎鏈球菌、流行性感冒嗜血桿菌造成的急性鼻竇炎。
急性鏈球菌咽炎。注意：Penicillin是治療化膿性鏈球菌咽炎的一般首選藥物，這包括風濕熱的預防。使用azithromycin治療鏈球菌咽炎上幾乎是有效的，然而目前尚未有足夠的數據能證明azithromycin可以有效地預防後續的風濕熱。
3. 無併發症的皮膚與皮膚構造感染。
由金黃色葡萄球菌、化膿性鏈球菌或無乳鏈球菌引起的無併發症感染。膿瘍一般需要外科引流。
4. 性傳染疾病：由砂眼披衣菌引起的無併發症尿道炎、子宮頸炎。
注意：建議的azithromycin劑量，不能賴以治療淋病或梅毒。就如同用於治療非淋病感染的其他藥物一般，azithromycin可能會掩蓋或延遲逐漸發展的淋病或梅毒症狀。應實施適當的檢驗以偵測淋病或梅毒並採取所需的治療。
Azithromycin也可以用來治療砂眼披衣菌所造成的結膜炎與砂眼。
Azithromycin也適用於預防因MAC感染而導致的症狀。可以單獨使用azithromycin或者與核可劑量的rifabutin併用，使用病人需爲HIV感染之成人或12歲以上兒童且CD_4細胞數少於或等於75 cells/μl者(參見**第4.4節特殊警語及使用注意事項**)。在治療開始之前必須經由陰性血液培養結果來排除結核分枝桿菌複合體所引發的瀰散性感染症。
Azithromycin適用於治療下列的兒童感染症：
1. 急性鏈球菌咽炎/扁桃腺炎
注意：Penicillin是治療化膿性鏈球菌咽炎的一般首選藥物，這包括風濕熱的預防。***20 mg/kg azithromycin治療鏈球菌咽炎幾乎與penicillin一樣有效***，然而目前尚未有足夠的數據能證明azithromycin可以有效地預防後續的風濕熱。
2. 砂眼披衣菌引發的結膜炎與砂眼適用於十二個月以上的兒童。

4.2 用法用量
劑量
Azithromycin應以每天使用一次。
錠劑可與食物併服。

成人
砂眼披衣菌造成的性傳染無併發症型尿道炎與子宮頸炎：1 g單一劑量口服。
砂眼披衣菌造成的結膜炎與砂眼：每週一次1 g，最多使用三週(參見**第5.1節藥效學性質**)。
治療社區感染性肺炎(CAP)時，在靜脈注射療法之後：每天一劑500 mg，完成整個療程需7至10天。
瀰散性結核分枝桿菌複合體(MAC)疾病之預防：可單獨每週服用一劑1200 mg，或是併用建議劑量之rifabutin。
所有其他適應症(包括因肺炎鏈球菌或流行性感冒嗜血桿菌而罹患社區感染性肺炎、已開始受口服治療的門診病人)：將1.5 g的總劑量分成在第1天服用500 mg，然後於第2至第5天每天服用250 mg，亦可連續3天每天服用500 mg。

用法
錠劑：口服

4.3 禁忌
Azithromycin禁止使用於已知會對azithromycin、紅黴素、ketolide類抗生素或其他巨環類抗生素、或產品中任何非活性成分產生過敏症狀的病人。(參見**第6.1節賦形劑清單**)。

4.4 特殊警語及使用注意事項
下列情形應謹慎使用
在治療肺炎方面，azithromycin只有在適合口服治療的門診病人中顯示出能安全有效地治療由肺炎鏈球菌或流行性感冒嗜血桿菌造成的社區感染型肺炎(Community-Acquired Pneumonia , CAP)。
Azithromycin不應使用於因爲中度至嚴重病症或者因爲以下危險因子而不適合門診口服治療的肺炎病人，其中的危險因子包括：
- 囊狀纖維化 (Cystic fibrosis)的病人
- 院內感染的病人
- 已知或懷疑爲菌血症的病人
- 需要住院的病人
- 老年或病況不良的病人
- 有重大既存健康問題(underlying health problems)而會損及對疾病回應能力者(包括免疫不全或脾機能不全)。

困難腸梭菌(*Clostridium difficile*)相關腹瀉
與使用抗生素有關的僞膜性結腸炎已有許多抗生素報告過，其中包括azithromycin的使用。困難腸梭菌(*Clostridium difficile*)所產生的毒素似乎是此類結腸炎的主要原因，而結腸炎的嚴重度可從輕度到威脅生命的程度。在使用抗生素的病人發生腹瀉或腸炎者(停止使用抗生素後數週仍可能發生)，考慮此種細菌的診斷是很重要的。輕微的病例可以僅憑停藥而治癒，然而在中度至重度的病例中，則必須考慮使用對困難腸梭菌有效的適當口服抗細菌藥物加以治療。必要時也應提供液體、電解質與蛋白質的補充。會製造超毒素的困難腸梭菌會增加致病率與死亡率，因爲這些感染可能對抗生素治療沒有反應，而需要切除結腸。
會造成腸道蠕動遲緩的藥物，如鴉片類、diphenoxylate與atropine複方製劑(Lomotil)，以及可能延長或使病情惡化的藥物都不應使用。

過敏
罕見的、嚴重的過敏反應，包括血管水腫與過敏性休克(很少致命)，以及皮膚反應，包括急性全身發疹性膿皰病(Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP)、Stevens Johnson氏症候群(Stevens-Johnson syndrome, SJS)、毒性表皮壞死溶解症(Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)(很少致命)；以及嗜酸性球增多症合併全身症狀的藥物反應(Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)，都曾被報告發生於使用azithromycin的病人(參見**第4.3節禁忌**)。有些使用azithromycin而發生過敏反應的病人，雖然對過敏症狀起初可以成功地被症狀性治療控制，但是當症狀性治療停止後，即使沒有進一步使用azithromycin，過敏症狀仍然會復發，因此這些病人需要長時期的觀察與症狀性治療。對於這些狀況產生的原因是否與azithromycin比較長的組織半衰期以及對抗原的暴露時間延長有關，目前尚未可知。
如果發生過敏反應，應停藥並給予適當的治療。醫師應審愼注意：過敏症狀在症狀性治療停止後仍有可能復發。

QT間距延長
曾有報告指出，巨環類藥品(包括azithromycin)與QT間距呈現拉長之心室性心律不整有關，包括心搏過速與torsades de pointes。在衡量開立azithromycin的風險及好處時，針對下列高風險族群，應考慮QT延長之風險(可能致命)：
- QT間距有延長傾向的病人；
- 正在服用已知會拉長QT間距的他種藥物的病人，如第IA和第III類抗心律不整藥物、抗精神病藥物、抗憂鬱劑及fluoroquinolones；
- 有電解質障礙現象的病人，尤其是低血鉀及低血鎂的病人；
- 患有具臨床關聯性的心搏徐緩、心律不整或心臟功能不全的病人；
- 老年病人，因爲他們可能較容易發生QT間距方面的藥物相關影響。

重症肌無力(Myasthenia gravis)
在接受azithromycin治療的病人中，曾有重症肌無力症狀惡化的通報案例。

麥角衍生物
在服用麥角衍生物(ergot derivatives)的病人，併用一些巨環類抗生素時曾造成麥角中毒的現象。關於麥角與azithromycin之間交互作用的可能性，目前仍無數據。然而由於理論上可能造成麥角中毒，azithromycin與麥角衍生物不應合併使用。

重複感染(Superinfection)
如同任何抗生素藥物一樣，建議小心觀察是否有由非感受性病原菌(包括黴菌等)所引起的重複感染症狀。

其他
大部分的瀰散性MAC感染是發生在CD_4數值低於50 cells/μl的病人身上。因此有些專業人員建議當CD_4細胞數值低於50 cells/μl時再開始進行預防性的處置。
從正式的研究中並沒有證據顯示治療砂眼時需要頻繁地給予重複劑量。

肝功能不全病人的使用
對於輕微至中度肝功能不全病人並無調整劑量之建議，不過由於肝臟是azithromycin的主要排出途徑，所以對於患有嚴重肝病者投予azithromycin應謹愼爲之(參見**第5節藥理性質**)。
肝功能異常、肝炎、膽汁鬱積性黃疸、肝臟壞死與肝臟衰竭都曾見於報告，其中有些並曾導致死亡。如果出現肝炎的徵兆與症狀，應立即停用azithromycin。

腎功能不全病人的使用
輕微或中度腎功能不全病人無需調整用藥劑量(腎絲球濾過率GFR 10-80 mL/min)。相較於腎功能正常者，嚴重腎功能不全病人(腎絲球濾過率GFR <10 mL/min)在口服一劑1 g的azithromycin之後，其平均AUC_{0-120h}與平均C_{max}大約分別上升了30%及60%，所以當使用於嚴重腎功能不全病人時，需特別謹愼小心。

老年病人的使用
參見**5.2節藥物動力學**。

兒童病人的使用
過去曾在使用azithromycin後(最晚治療至出生後第42天)的新生兒中，有嬰兒肥厚性幽門狹窄(Infantile hypertrophic pyloric stenosis, IHPS)的報告。應告知父母及嬰兒照護者，嬰兒若於餵食期間出現嘔吐或易怒等狀況，應聯絡其醫師。

對實驗室檢驗的影響
並無報告指出會對實驗室檢驗有交互作用。

4.5 與其他藥物的交互作用
Azithromycin與肝臟內的細胞色素P450系統不會發生顯著的交互作用。一般相信，此藥與紅黴素及其他巨環類藥物不同，不會發生藥物之間的藥物動力學交互作用。Azithromycin不會藉由形成細胞色素與代謝物的複合體，從而對肝臟內的細胞色素P450產生誘發或去活化效果。

不得與azithromycin併用的藥物：
制酸劑
在一項研究同時使用制酸劑與azithromycin的藥物動力學研究中發現，雖然最高血清濃度降低達30%，但整體的生體可用率並不受影響。因此對同時使用ZITHROMAX與制酸劑的病人而言，這兩種藥物不應同時服用。
麥角(ergot)：由於理論上有發生麥角中毒之可能，azithromycin與麥角衍生物不應併用(參見**第4.4節特殊警語及使用注意事項，麥角衍生物**)。

與azithromycin併用時必須調整劑量的藥物：
環孢黴素(cyclosporin)：在一項藥物動力學研究中，讓健康自願者連續3天服用500 mg/day的azithromycin，而後再投予一劑10 mg/kg的環孢黴素口服藥，結果發現C_{max}與AUC_{0-5}均明顯升高，所以在併用這些藥物之前必須審愼考量。如果有必要併用這些藥物，則必須監控環孢黴素的血中濃度並據以調整劑量。

研究顯示臨床上不會產生顯著交互作用的藥物：
Atorvastatin：併用atorvastatin (每日10 mg)及azithromycin (每日500 mg)不會改變atorvastatin的血漿濃度(根據羥甲基戊二醯輔脢A還原酵素【HMG CoA-reductase】抑制分析法的結果)。不過，上市後在同時接受azithromycin與statin類藥物治療的病人中曾有發生橫紋肌溶解的病例報告。
Carbamazepine：在一項對健康自願者所進行的藥物動力學研究中發現，併用azithromycin的病人，其carbamazepine或其活性代謝物的血漿濃度並無顯著改變。
Cetirizine：健康自願者連續5天併用azithromycin與20 mgcetirizine，在穩定狀態下沒有發生藥物動力學之交互作用，QT間距亦無明顯變化。
Cimetidine：在一項研究於服用azithromycin前兩小時給予cimetidine單一劑量，對azithromycin藥物動力學影響的研究中顯示，azithromycin的藥物動力學並沒有受到cimetidine影響。
Coumarin類的口服抗凝血劑：在一項藥物動力學交互作用研究中，讓健康自願者服用15 mg的單劑warfarin，結果發現azithromycin不會改變warfarin的抗凝血效果。藥品上市後曾有報告顯示，併用azithromycin與coumarin類口服抗凝血劑後，抗凝血效果會隨之增強。雖然兩者的因果關係仍未確立，但是在對於服用coumarin類抗凝血劑的病人投予azithromycin時，必須多加考量監控凝血酶原時間的頻率。
Didanosine：6名愛滋病毒檢測呈陽性反應的病人，連續2週併用1200 mg/day的azithromycin及400 mg/day的didanosine，發現相較於安慰劑組，didanosine在穩定狀態下的藥物動力學並未受到影響。
Efavirenz：連續7天每天使用400 mg的efavirenz，並同時投予單劑600 mg的azithromycin，結果並未造成任何臨床上顯著的藥物動力學交互作用。當azithromycin與efavirenz併用時無需調整劑量。
Fluconazole：同時服用單劑1200 mg的azithromycin不會改變單劑800 mg fluconazole的藥物動力學數值。當併用fluconazole時，azithromycin的總暴露量和半衰期沒有改變，不過azithromycin的C_{max}(18%)卻呈臨床上不明顯的下降。當azithromycin與fluconazole併用時無需調整劑量。
Indinavir：連續5天每天3次投予800 mg的indinavir，結果發現併用單劑1200 mg的azithromycin對於indinavir之藥物動力學不會造成統計上顯著的影響。當azithromycin與indinavir併用時無需調整劑量。
Methylprednisolone：在一項以健康自願者爲對象的藥物動力學交互作用研究中，發現azithromycin對於methylprednisolone的藥物動力學不會產生顯著影響。
Midazolam：健康自願者連續3天服用500 mg/dayazithromycin且併用單劑15 mg的midazolam，結果發現對於midazolam的藥物動力學及藥效學並未造成臨床上明顯的改變。
Nelfinavir：併用1200 mg的azithromycin與nelfinavir (750 mg每天3次，直至達穩定狀態)，並未造成臨床上顯著的影響。無調整劑量之必要。
Rifabutin：azithromycin與rifabutin併用並不會影響兩種藥物的血清濃度，但在併用兩種藥物的受試者身上曾觀察到有嗜中性白血球數降低發生。雖然嗜中性白血球數降低已知與rifabutin的使用有關，但與併用azithromycin的可能因果關係則尚未確立。
Sildenafil：沒有證據顯示健康的男性自願者服用azithromycin (連續3天每天500 mg)，對於sildenafil或其主要循環代謝物的AUC及C_{max}有所影響。
Terfenadine、astemizole：在一項以健康受試者爲對象的研究中，於terfenadine投藥的穩定狀態期間內另行添加azithromycin，結果並未造成心臟再極化(QTc間距)有任何明顯改變。不過曾有一些通報案例顯示，此種交互作用的可能性無法完全被排除。
茶鹼(theophylline)：沒有證據顯示健康自願者併用azithromycin與theophylline時，會發生任何藥物動力學交互作用。
Triazolam：14名健康自願者分別於第1天及第2天服用500 mg及250 mgazithromycin，並且於第2天併用0.125 mg的triazolam，結果發現相較於併用triazolam與安慰劑的組別，azithromycin並未對triazolam的任何藥物動力學數值產生顯著的影響。
Trimethoprim/sulfamethoxazole：連續7天使用trimethoprim/sulfamethoxazole DS (160 mg/800 mg)，並於第7天併用1200 mg azithromycin，結果顯示trimethoprim及sulfamethoxazole的最高濃度、總暴露量或尿液排除均未受到顯著影響。Azithromycin在血清中的濃度與其他研究的結果相近。無調整劑量之必要。
Zidovudine：1000 mg單一劑量與1200 mg或600 mg多次劑量的azithromycin，並不會影響zidovudine或其glucuronide代謝物的血漿藥物動力學與尿液中的排除。然而使用azithromycin會增加zidovudine臨床活性代謝物phosphorylated zidovudine在週邊血液單核球中的濃度。此發現的臨床重要性未知。

其它交互作用：
Digoxin及colchicine：根據報告指出有些巨環類抗生素(包括azithromycin)對於某些病人的P醣蛋白受質(如digoxin及colchicine)代謝(在膽囊)會有影響，並會因而導致血清濃度升高。所以在併用azithromycin這一類azalide相關的抗生素時，應謹記digoxin濃度會上升的可能性。在使用azithromycin治療期間及停藥之後，可能必須針對血清digoxin濃度進行臨床監測。

4.6 生育力、懷孕與哺乳
對生育力的影響
在三個大鼠的生育與繁殖研究中，顯示20及30 mg/kg/day的劑量會有降低生育力的情形，但其臨床重要性仍未知。

在懷孕期的使用 - 分類B1
並未有azithromycin使用於懷孕婦女的研究。在使用對母體有中度毒性的azithromycin劑量時(達200 mg/kg/day)，對大鼠與小鼠的胎兒並未產生基因毒性或致畸胎性。在200 mg/kg/day的劑量下，大鼠與小鼠胎兒的組織均質藥物濃度比相對的母體血漿濃度高5至10倍。
由於動物的生殖研究未必能預測人類的反應，所以此藥只有在明確需要時才能使用於懷孕婦女。

哺乳期的使用
有限之文獻資訊指出azithromycin會以0.1到0.7 mg/kg/day之預估最高每日劑量中位數出現於人類乳汁中。決定是否停止哺乳或停用/避免azithromycin療法時，應考量哺乳對於孩子的效益和治療對於該婦女的效益。

4.7 對駕駛及操作機械能力之影響
本藥品對駕駛及操作機械能力之影響於查驗登記時並無評估。

4.8 不良反應(副作用)
臨床試驗
在臨床試驗中，大部分報告的副作用均爲輕度或中度，並且是停藥後即可逆轉的。約有0.7%的病人因治療的相關副作用而停止使用azithromycin進行治療。大部分造成停藥的副作用是與腸胃道有關的，例如噁心、嘔吐、腹瀉或腹痛。罕見但有潛在嚴重性的副作用是血管水腫(有一個病例)與膽汁鬱積性黃疸 (有一個病例)。
聽力損傷也曾在試驗中被報告過，主要出現於長時間使用高劑量時。在這些有追蹤資料的病例中，發現這些事件大部分都是可逆轉的。

成人
多重劑量處方：在使用多重劑量azithromycin的病人中，最常見的副作用是與胃腸道有關的：腹瀉/軟便(5%)、噁心(3%)與腹痛(3%)是最常被報告的。其他副作用發生的頻率都沒有大於1%。
發生率1%或以下的列於下：
過敏：紅疹、光敏感、血管水腫
心血管：心悸、胸痛
腸胃道：消化不良、脹氣、嘔吐、黑便、膽汁鬱積性黃疸
泌尿生殖道：念珠菌病(moniliasis)、陰道炎與腎炎
神經系統：頭暈、頭痛、眩暈與嗜睡
一般：倦怠
單一 1-gram劑量處方：整體而言，服用1 gram單一劑量azithromycin處方的病人最常見的副作用是與腸胃道有關的，而且其報告頻率比使用多重劑量進行治療的病人還高。接受1 gram單一劑量azithromycin處方的病人，發生率爲1%或以上的副作用包括腹瀉/軟便(7%)、噁心(5%)、腹痛(5%)、嘔吐(2%)、陰道炎(2%)與消化不良(1%)。
實驗室數據異常：臨床試驗中發生的重大異常(不論與藥物間的關係)列於下文：
發生率大於1%：血清肌酸酐磷酸激酶(creatinine phosphokinase)、血鉀、ALT (SGPT)、GGT與AST (SGOT)值、淋巴球數、嗜中性白血球數上升；有時則發生嗜中性白血球數減少的情形。

發生率小於1%：白血球缺乏、嗜中性白血球缺乏、血小板計數減少；血清中鹼性磷酸酶(alkaline phosphatase)、膽紅素、BUN、肌酸酐、血糖、LDH與磷酸鹽(phosphate)、單核白血球數、嗜鹼性白血球數以及重碳酸鹽(bicarbonate)的濃度增加；鈉離子濃度以及鉀離子濃度的減少。
當有對病人作後續追蹤時，這些實驗室檢驗數據的變化顯示都是可逆的。
在包含三千多位受試者的多重劑量試驗中，有三位病人因產生與治療有關的肝臟酵素異常而停止治療，有一位病人因爲腎臟功能異常而停藥。

表1. HIV感染病人接受瀰散性MAC預防性治療時最常發生的(在任何治療群中，其發生率>5%)治療相關副作用(%)

	Study 155		Study 174		
	安慰劑	Azithromycin	Azithromycin	Rifabutin	合併療法
副作用事件數	N=91	N=89	N=233	N=236	N=224
腹瀉	15.4	52.8	50.2	19.1	50.9
腹痛	6.6	27	32.2	12.3	31.7
噁心	11.0	32.6	27.0	16.5	28.1
軟便	6.6	19.1	12.9	3.0	9.4
胃脹	4.4	9.0	10.7	5.1	5.8
嘔吐	1.1	6.7	9.0	3.8	5.8
消化不良	1.1	9.0	4.7	1.7	1.8
起疹	2.2	3.4	6.0	8.1	9.8
搔癢	3.3	0	3.9	3.4	7.6
頭痛	0	0	3.0	5.5	4.5
關節痛	0	0	3.0	4.2	7.1
發生副作用個體數	31.9	79.8	78.1	59.7	83.5

最常見的實驗室檢驗異常是血液學方面(大部分是血紅素和白血球數減少)和AST值和ALT值上升。

兒童

兒童的副作用反應與成人相似，在兒童身上並未發現新的不良反應。在鏈球菌性咽炎的治療上，20 mg/kg/day的劑量會導致較高的不良反應發生率，主要是胃腸道症狀，且保持在輕微至中等程度。
下列不良反應的通報發生率均≥1%，且無法排除與治療方法的因果關係：

表2. 通報發生率≥1%的副作用

反應類型	反應	Azithromycin劑量 Study 96-001	
		10 mg/kg 3天 (N=169)	20 mg/kg 3天 (N=165)
胃腸系統異常	腹痛	2%	5%
	下痢	3%	6%
	噁心	1%	3%
	嘔吐	7%	9%
全身性異常	過敏反應	2%	—
皮膚及附屬結構	濕疹	1%	—
	發疹	1%	—

上市後經驗

在上市後經驗中，曾出現下列其他不良反應的報告：
感染與寄生動物之侵染 - 念珠菌病以及陰道炎。
血液與淋巴系統不良 - 血小板減少。
心血管系統異常 - 低血壓、心悸、曾有包括心室性心搏過速之心律不整的報告，尚有極少數關於QT延長以及torsades de pointes的報告。
胃腸系統異常 - 嘔吐/腹瀉(少數會導致脱水)、消化不良、胰臟炎、便秘、僞膜性結腸炎(pseudomembranous colitis)、極少舌頭變色的報告。
全身性異常與投藥部位異常 - 虛弱、疲倦及身體不適。
肝/膽異常 - 肝功能異常，包括肝炎、膽汁鬱積性黃疸、肝臟壞死與肝臟衰竭，並曾因而導致死亡。
免疫系統異常 - 過敏性反應(很少致命)。
代謝與營養異常 - 厭食。
肌肉與骨骼系統及結締組織異常 - 關節痛。
神經系統異常 - 頭暈、痙攣、頭痛、過動、遲鈍症、感覺異常、嗜睡、暈厥。
精神方面異常 - 侵略性反應、緊張、激躁、焦慮。
腎與泌尿道異常 - 急性腎衰竭、間質性腎炎。
皮膚與皮下組織異常 - 過敏反應包括搔癢、紅疹、光敏感性反應、蕁痲疹、水腫、血管性水腫；另包括多形性紅斑(erythrema multiforme)、急性全身發疹性膿皰病(AGEP)，Stevens-Johnson症候群(SJS)、毒性表皮壞死溶解症(TEN)、嗜酸性球增多症合併全身症狀的藥物反應(DRESS)等嚴重皮膚反應。
特殊知覺 - 聽覺干擾與/或受損，包括聽力喪失、耳聾與/或耳鳴、眩暈；味覺、嗅覺異常與/或喪失。

疑似不良反應的通報

藥品查驗登記後的疑似不良反應通報十分重要。可有助於持續監督藥品效益/風險平衡。

4.9 過量

用藥劑量超過建議值時所衍生的不良反應類型，與正常劑量下的類型相似，不過發生率可能較高。與正常劑量相較之下，用藥過量時較常發生耳鳴及聽覺毒性(ototoxicity)。當發生用藥過量時，必須視需要針對病人之症狀採取一般支持性療法。
如同許多陽離子的兩性藥物一樣，在一些接受多重劑量azithromycin的小老鼠、大白鼠及狗的組織中有觀察到磷脂質分解(phospholipidosis)現象。在狗類的許多器官中都曾發現這種磷脂質分解現象，而且根據藥物動力學資料估算，發生此種現象時的狗所使用劑量是只有人類建議劑量的2-3倍而已；而且在老鼠身上所使用的劑量與人類的建議劑量相同時即產生此種磷脂質分解現象。此效應在azithromycin停藥後是可逆轉的。這些發現在使用azithromycin藥物過量的人類身上，其重要性未明。

5. 藥理性質

5.1 藥效學性質

藥物分類：全身性使用之抗菌劑。ATC代碼：J01FA10

作用機轉

Azithromycin是經由與具感受性病原菌的50S核糖體次單元結合，而干擾該微生物的蛋白質合成。Azithromycin不會影響核酸的合成。

微生物學

在體外試驗中，azithromycin對於廣泛的細菌類型具有抗菌活性，包括：
革蘭氏陽性嗜氧菌 – 金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、化膿性葡萄球菌(*Streptococcus pyogenes*)(A群乙型溶血性鏈球菌)、肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、甲型溶血性鏈球菌(α-haemolytic Streptococci)(草綠色鏈球菌)、以及他種鏈球菌與白喉桿菌(*Corynebacterium diphtheriae*)。Azithromycin與能抗紅黴素的革蘭氏陽性菌株也顯現出交叉抗藥性，包括糞鏈球菌(*Streptococcus faecalis*)以及對methicillin產生抗藥性的大部分葡萄球菌菌株。
革蘭氏陰性嗜氧菌 – 流行性感冒嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*)(包括會製造β-lactamase的流行性感冒嗜血桿菌)、副流行性感冒嗜血桿菌(*Haemophilus parainfluenzae*)、黏膜炎莫拉氏菌(*Moraxella catarrhalis*)、不動桿菌屬(*Acinetobacter*)、耶氏菌屬(*Yersinia*)、嗜肺性退伍軍人桿菌(*Legionella pneumophila*)、百日咳桿菌(*Bordetella pertussis*)、副百日咳桿菌(*Bordetella parapertussis*)、志賀氏桿菌屬(*Shigella*)、巴斯德桿菌屬(*Pasteurella*)、霍亂弧菌(*Vibrio cholerae*)及副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)，還有*Plesiomonas Shigelloides*。Azithromycin對於大腸桿菌(*Escherichia coli*)、腸炎沙門桿菌(*Salmonella enteritidis*)、傷寒桿菌(*Salmonella typhi*)、腸菌屬(*Enterobacter*)、親水性產氣單胞菌(*Aeromonas hydrophila*)及克雷白氏桿菌(*Klebsiella*)並無固定抗菌活性，所以必須進行藥物敏感性試驗。變形菌屬(*Proteus*)、沙雷氏菌屬(*Serratia*)、莫根氏桿菌屬(*Morganella*)及綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)通常具有抗藥性。
厭氧菌 – 鬆脆桿菌(*Bacteroides fragilis*)與類桿菌屬(*Bacteroides*)、產氣莢膜梭菌(*Clostridium perfringens*)、消化球菌屬(*Peptococcus*)、消化鏈球菌屬(*Peptostreptococcus*)、壞死桿菌(*Fusobacterium necrophorum*)與痤瘡桿菌(*Propionibacterium acnes*)。
性傳染病之病原菌 – Azithromycin能有效對抗砂眼披衣菌(*Chlamydia trachomatis*)，對於梅毒螺旋菌(*Treponema pallidum*)、淋病奈瑟氏菌(*Neisseria gonorrhoeae*)及杜克氏嗜血桿菌(*Haemophilus ducreyi*)也具有良好的抗菌活性。
其他病原菌 – 伯氏疏螺旋體菌(*Borrelia burgdorferi*)(萊姆病之致病原)、肺炎披衣菌(*Chlamydia pneumoniae*)、肺炎黴漿菌(*Mycoplasma pneumoniae*)、*Mycoplasma hominis*、溶尿尿漿菌(*Ureaplasma urealyticum*)、彎曲桿菌屬(*Campylobacter*)與單核增多性李斯特氏菌(*Listeria monocytogenes*)。
與人類免疫缺陷病毒(愛滋病毒)感染有關的伺機性致病菌 – 結核分枝桿菌複合體(*Mycobacterium avium-intracellulare complex, MAC*)。
Azithromycin在人體內(*in vivo*)對於下列細菌具有抗菌活性：
革蘭氏陽性嗜氧菌 – 金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、化膿性葡萄球菌(*Streptococcus pyogenes*)(A群乙型溶血性鏈球菌)、肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、甲型溶血性鏈球菌(α-haemolytic streptococci)(草綠色鏈球菌)以及他種鏈球菌。
革蘭氏陰性嗜氧菌 – 流行性感冒嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*)(包括會製造β-lactamase的流行性感冒嗜血桿菌)、副流行性感冒嗜血桿菌(*Haemophilus parainfluenzae*)、黏膜炎莫拉氏菌(*Moraxella catarrhalis*)。
其他病原菌 – 砂眼披衣菌(*Chlamydia trachomatis*)、肺炎披衣菌(*Chlamydia pneumoniae*)、肺炎黴漿菌(*Mycoplasma pneumoniae*)。
與愛滋病毒感染有關的伺機性致病菌 – 結核分枝桿菌複合體(*MAC*)。
在澳洲，肺炎球菌及金黃色葡萄球菌對巨環類(macrolide)抗生素產生抗藥性的情形，自1990年代後期起便不斷增加。抗藥性之通報比例經常達到15%或更高。巨環類藥物的使用，應以敏感性試驗的培養結果與臨床操作準則爲依據。

藥物敏感性試驗

稀釋或擴散技術 – 無論檢測方法爲量化方法(最小抑菌濃度[Minimum Inhibitory Concentration, MIC])或是分界點(breakpoint)，皆需依照有定期更新、經認可的標準檢驗方法(例如國家臨床檢驗標準協會【NCCLS】之方法)進行。標準的敏感性試驗程序必須利用實驗室中對照性的微生物，以控制實驗室檢測程序的技術層面。
當報告顯示呈「敏感性」時，代表對病人投予建議劑量時，該種病原菌應可被抑制。當報告顯示爲「中度敏感」時，意味著應將此種結果視爲不明確，而且如果微生物對於他種臨床可用藥物並非完全具敏感性，則必須重複進行試驗。當藥物會集中於身體的某些部位或是可投予高劑量藥劑時，此類別意味著該藥物可能具有臨床實用性。此類別也提供了一個緩衝區，可避免微小的未控制技術因素造成判讀上的重大差異。
當報告顯示呈「抗藥性」時，表示當對病人投予建議劑量時，該種病原菌不太可能受到抑制。此時須選擇其他療法。
Mycobacterium avium-intracellulare complex (MAC)之敏感性試驗：在藥物敏感性試驗中用來測試革蘭氏陽性及革蘭氏陰性細菌的濾紙擴散(disk diffusion)技術與稀釋法，不得用以判定azithromycin對分枝桿菌(mycobacteria)之最小抑制濃度。目前尚無任何已經確立或認可的體外敏感性檢驗方法或診斷產品，可以決定藥物對MAC的MIC。所採用的敏感性試驗方法、培養基的組成與酸鹼值、還有營養補充劑的使用，均會影響azithromycin的MIC數值。用來判定*M. avium*或*M. intracellulare*之臨床分離菌株是否對azithromycin具敏感性的分界點，目前仍有待確立。

臨床試驗

瀰散性MAC感染之預防

在安慰劑對照試驗中，接受azithromycin治療的病人感染MAC菌血症的比例比接受安慰劑病人減少一半。1年的累積發生率，服用azithromycin的病人是8.24%，而服用安慰劑的病人則是20.22%。
在比較臨床試驗，服用azithromycin的病人發生MAC菌血症的風險低於服用rifabutin者，併服azithromycin和rifabutin的病人發生MAC菌血症的風險大約是單獨服用azithromycin或rifabutin的三分之一。瀰散性MAC感染的1年累積感染率，在服用azithromycin的病人是7.62%，在服用rifabutin的病人是15.25%，併服兩者的病人則是2.75%，但是由於耐受性不佳，病人很快就停止併服azithromycin和rifabutin。

砂眼

砂眼 – 兒童與成人
在治療兒童及成人之砂眼方面，從臨床試驗數據及研究發表報告所獲得之資料，都證明服用一劑20 mg/kg至1 g或連續三週每週服用一劑都能產生療效。目前尚無任何臨床試驗曾針對單次投藥方式與連續三週每週一次的投藥法進行比較。
砂眼 – 重複投藥
對於患有活躍性砂眼的成人或兒童病人，雖然目前尚無法證實投予單劑azithromycin並於6個月後重複投予的療效，在統計上優於僅給予單劑azithromycin，不過有臨床試驗數據顯示，在6個月後重複投予單劑azithromycin可延長砂眼不發作的時間。

咽炎/扁桃腺炎

在一項臨床試驗中(研究編號96-001)，共有501名年齡介於2至12歲、經臨床診斷患有急性扁桃腺炎的兒童參與，他們連續3天每天服用10 mg/kg或20 mg/kg的azithromycin，或是連續10天服用50 mg/kg (分成3劑)的penicillin V (注意澳洲對於penicillin V的建議劑量是20 mg/kg/day)。三組的臨床療效相差無幾，不過20 mg/kg/day劑量組(每日劑量不超過500 mg)的細菌根除率明顯較高。A群乙型溶血性鏈球菌(GABHS)之根除率及臨床反應比率都詳示於下：

表3. 第14天與第30天的A群乙型溶血性鏈球菌根除率

治療法	第14天	第30天
Azithromycin 10 mg/kg	57.8%	56.8%
Azithromycin 20 mg/kg	94.2%	82.8%
Penicillin V50 mg/kg	84.2%	81.6%

表4. 第14天的臨床反應比率(成功率)

治療法	第14天
Azithromycin 10 mg/kg	94.1%
Azithromycin 20 mg/kg	100.0%
Penicillin V50 mg/kg	94.5%

5.2 藥物動力學

吸收

錠劑

在口服500 mg劑量後，azithromycin會被胃腸道所吸收，其絕對生體可用率爲37%。最高血清濃度(C_{max})在口服後2至3小時內達到0.3-0.4 μg/mL，且24小時曲線下方面積(AUC_{0-24})爲2.6 μg·hr/mL。
食物會使ZITHROMAX膠囊的生體可用率降低達50%，但對ZITHROMAX錠劑的生體可用率則沒有顯著影響，即使攝取高脂肪飲食後也一樣。
年長者的藥物動力學特性大體上相同，無調整劑量之必要。併用制酸劑不會影響此藥的吸收程度，但最高血清濃度(C_{max})最多會下降30%。在服用azithromycin之前的兩小時投予800 mg的cimetidine，不至於影響azithromycin的吸收。Azithromycin不會影響carbamazepine、methylprednisolone、zidovudine或多劑茶鹼(theophylline)口服藥之血中濃度或藥物動力學(參見**第4.5節與其他藥物之交互作用**)。

分佈

血清濃度的下降呈多相模式，其平均最終半衰期爲68小時。穩定狀態分佈體積(31.1 L/kg)和血漿廓清率(630 mL/min)的數值皆相當高，顯示身體組織廣泛的吸收藥物並於隨後釋出，使得半衰期較長。Azithromycin在腦脊髓液中的濃度極低，於腹膜液中亦然。
Azithromycin廣泛分佈於人體中。Azithromycin會迅速由血液進入組織內，導致組織的azithromycin濃度明顯高於血漿濃度(達觀察到之最高血漿濃度的1-60倍之多)。此藥似乎是集中於細胞內。在投予單次500 mg劑量後，此藥在肺部、扁桃腺及前列腺等組織中的濃度，超過了可能病原菌的MIC_{90} (達90%抑制效果的最小抑制濃度)，而且當血清或血漿濃度已降至不可測的程度時，組織中仍維持在高濃度。投予一劑1200 mg口服藥後，從周邊白血球(MAC之感染處)測得之平均最高濃度爲140 μg/mL，而且大約60小時後仍維持在32 μg/mL之上。
在人體服藥後的濃度區間內，azithromycin與血清蛋白質的結合比例沒有一定，可從0.02 μg/mL濃度時的51%降至2 μg/mL濃度時的7%。

代謝

研究發現原型藥物的濃度極高，另有10種代謝產物，是經由氮基與氧基之去甲基化(demethylation)、desosamine與aglycone環狀物之羥化(hydroxylation)、以及cladinose接合物之裂解而形成。比較各種組織的高效能液相層析儀(HPLC)與微生物分析的結果，顯示這些代謝物與azithromycin的抗菌活性無關。

排泄

一劑靜脈注射藥物約有12%會在3天內以原型經尿液排出，大部分是在最初24小時內排出。在口服azithromycin後，其主要清除途徑是經膽道排出原型藥物。
輕微至中度腎功能不全病人(腎絲球濾過率10-80 mL/min)在口服一劑1公克的azithromycin後，其藥物動力學並未受到影響。嚴重腎功能不全病人(腎絲球濾過率<10 mL/min)與腎功能正常者相較之下，兩者在曲線下方面積(AUC_{0-120})(8.8 μg·hr/mL相較於11.7 μg·hr/mL)、最大血中濃度(C_{max})(1.0 μg/mL相較於1.6 μg/mL)以及廓清率(2.3 mL/min/kg相較於0.2 mL/min/kg)等方面，在統計上均有顯著差異。
以輕微(類型A)至中度(類型B)肝功能不全病人而言，沒有證據顯示其azithromycin血清藥物動力學相較於肝功能正常者有顯著改變。這些病人尿液中的azithromycin排出量似乎有所增加，或許是用來彌補肝臟清除率的下降。
Azithromycin不會影響使用單劑warfarin後人體的凝血酶原時間(prothrombin time)反應，不過審慎的治療作法是針對所有病人小心監控其凝血酶原時間。

5.3 臨床前安全資料

基因毒性

Azithromycin在許多實驗室的基因突變與染色體損害檢驗中並未顯示出有基因毒性。

致癌性

尚未有研究是針對azithromycin對動物的致癌性而進行的。

6. 藥劑學特性

6.1 賦形劑清單

Zithromax藥錠內含以下的非活性成分：預膠化玉米澱粉(pregelatinised maize starch)、無水磷酸氫鈣(calcium hydrogen phosphate anhydrous)、交聯甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium)、硬脂酸鎂(magnesium stearate)、及硫酸月桂酯鈉(sodium lauryl sulfate)。膜衣則含有乳糖(lactose)、羥丙甲纖維素(hypromellose)、二氧化鈦(titanium dioxide)及三乙酸甘油酯(glycerol triacetate)。

6.2 不相容性

本藥品之不相容性於查驗登記時並無評估或確認。

6.3 架儲期

有效日期請參閱外包裝。

6.4 儲存特別注意事項

在30°C以下儲存。

6.5 包裝

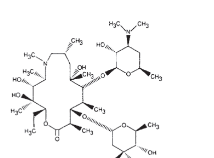
Zithromax 250 mg膜衣錠包裝爲2~1000錠鋁箔盒裝。

6.6 廢棄處理特別注意事項

請依據當地規範處理任何未使用藥物或廢棄物。

6.7 物理化學特性

Azithromycin是化學結構設計上屬於azalides類的抗生素(屬於macrolides類藥物的亞群)中第一個可供口服使用的抗生素。Azithromycin的化學學名爲9-deoxo-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin A，其內酯環之9A位置具有一個含甲基取代基的氮原子。
Azithromycin dihydrate是白色結晶粉末，化學式爲$C_{38}H_{72}N_2O_{12}\cdot 2H_20$，分子量爲785.0。
結構式爲：



CAS編號

83905-01-5

本藥須由醫師處方使用

版本： Australia 20190620-2

製造廠：Pfizer Pharmaceuticals LLC
地　址：KM 1.9, Road 689, Vega Baja, Puerto Rico 00693
包裝廠：Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
地　址：Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090, Freiburg, Germany
藥　商：輝瑞大藥廠股份有限公司
地　址：新北市淡水區中正東路二段177號