日舒懸液用粉 47.78 毫克/公克
(Zithromax Powder for Oral Suspension)

許可證字號: 衛署藥輸字第 021830 號
本藥須由醫師處方使用

1. 性狀
1.1有效成分及含量

日舒懸液用粉劑-600毫克瓶裝
泡製後的懸浮液含有 azithromycin 40 毫克/毫升(一次 5 毫升的劑量中含有 200 毫克)。

每 100 克的口服懸液用粉劑中含有：
活性主成分
Azithromycin dihydrate 5.01 克
相當於 azithromycin base 4.78 克

1.2 賦形劑

無水磷酸三鈉、羥丙基纖維素、玉米糖膠、人工櫻桃甘味劑、人工香草奶油香料、人工香蕉甘味劑、蔗糖。

已知作用之賦形劑
蔗糖。

1.3 劑型

懸液用粉劑

1.4 藥品外觀

Azithromycin 懸液用粉呈乾粉狀，加水溶解後，為白色/米白色至橘黃色/棕色懸浮液。
2. 適應症

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

3. 用法及用量
3.1 用法用量

成人
用於治療上呼吸道感染 、下呼吸道感染 、皮膚與軟組織感染 及牙齒口腔感染時， 劑量為每天一次服用 500mg ，連續服用 3 天。

老年人
對於年紀較大病人可以適用相同的用法用量。由於老年病人可能較容易發生心律不整與 *torsade de pointes* 的風險，使用本品應小心 (參見第 5.1 節)。

治療具感受性 Chlamydia trachomatis 菌株引起的性病時 ，劑量為單一口服 1g 一次。

孩童
每天 10mg/kg，連續服用三天。
對於超過 45 公斤(含)以上的孩童，服用的劑量與成人相同(每天 500mg，連續服用 3 天)。

本品必須以每天單一一次的劑量服用。

ZITHROMAX (azithromycin)可與食物併服，亦可空腹服用。先進食再服藥或可改善服用 azithromycin 所引起的胃腸道副作用。

3.2 調製方式

使用/操作指示
在加水之前應先搖動裝有粉劑的藥瓶。利用包裝中所附的適當混合器將 9 ml 水加入藥瓶中，然後充分搖勻。加水溶解後每瓶共 15ml，每 5ml 含 Azithromycin 200 毫克。在使用懸浮液之前，務必再充分搖動藥瓶並拿取醫師所指示的建議藥量。

不相容性
無

3.3 特殊族群用法用量

腎功能不全的病人
腎絲球過濾率 (GFR) 10–80 ml/min 的病人並不須調整劑量；但是，對於 GFR <10 ml/min 的病人則應謹慎用藥(參見第 6.7 節與第 11 節)。

肝功能不全的病人
對於有輕至中度肝功能不全的病人，可使用和肝功能正常之病人相同的劑量(參見第 5.1 節與第 11 節)。

4. 禁忌

對本品活性成分、erythromycin、任一巨環類抗生素或 ketolide 類抗生素、或任一 1.2 節所列之賦形劑過敏。

5. 警語及注意事項
5.1 警語/注意事項

過敏
和 erythromycin 及其它的巨環類抗生素一樣，曾報告過罕見的嚴重過敏反應，包括血管神經性水腫和急性過敏性反應 anaphylaxis (極罕有致死個案)，皮膚反應包括急性全身發疹性膿皰病 (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP)、Stevens-Johnson 症候群 (SJS)、毒性表皮壞死性溶解症 (toxic epidermal necrolysis, TEN) (極罕有致死案例) 和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) 。上述 Zitromax 相關反應中，有部份會造成反覆出現的症狀，因此需要較長期的觀察與治療。

發生過敏反應時應停止用藥，並採取適當的治療措施。
醫師應注意在停止症狀治療後，過敏症狀可能會再度出現。

肝臟毒性
由於肝臟為 azithromycin 的主要排除途徑，因此有顯著肝臟疾病的病人必須謹慎使用 azithromycin。服用 azithromycin 曾有肝功能受損、肝炎、膽汁鬱積性黃疸、肝臟壞死、猛爆性肝炎的報告，可能會造成肝衰竭，有些曾經導致死亡 (參見第 8.1 節)。部分病人可能原先患有肝病，或可能服用其他具有肝毒性藥品。

如果出現肝功能受損的病徵及症狀，例如發生迅速無力(rapid developing asthenia)，且伴有黃疸、深色尿液、容易出血或肝性腦病，則必須立刻進行肝功能檢查。若有肝功能異常，請立即停止 azithromycin 治療。

嬰兒肥厚性幽門狹窄 (Infantilehypertrophic pyloric stenosis, IHPS)
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(Infantilehypertrophic 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躁動(irritability)等狀況，應聯絡其醫師。

麥角鹼衍生物
在接受麥角鹼衍生物治療的病人中，曾有同時使用巨環類抗生素而誘發麥角鹼中毒的病例。目前未有麥角鹼與 azithromycin 之潛在交互作用資料，然而，基於麥角鹼中毒之理論可能性， azithromycin 與麥角鹼衍生物不可併用。

和任何的抗生素製劑一樣，建議應密切監控是否出現任何抗藥性微生物(包括黴菌)感染的跡象。

困難腸梭菌相關腹瀉(Clostridium difficile-associated diarrhea, CDAD)
幾乎所有的抗生素 (包括 azithromycin)，都有使用後發生困難腸梭菌相關腹瀉 (CDAD) 的報告，程度由輕度腹瀉至致命性的結腸炎不等。抗生素治療會改變正常結腸菌叢，引起困難腸梭菌(Clostridium difficile)過度生長。

困難腸梭菌會產生毒素 A 與 B，造成腹瀉；其中屬於超毒素(Hypertoxin)的困難腸梭菌菌株，造成致病率及死亡率增高，因為此類感染通常難以使用抗生素治療，往往需要進行結腸切除術。若病人接受抗生素治療後發生腹瀉，均應考慮與困難腸梭菌相關腹瀉的可能性。此外，也必須詳盡詢問病史，因為也曾有抗生素治療超過 2 個月後，仍出現困難腸梭菌相關腹瀉的報告。

QT 間距延長
使用巨環類藥物治療 (包括 azithromycin) 的病人，曾發現心電圖中心臟再極化時間與 QT 間距延長，造成心律不整與 *torsade de pointes* 的風險 (參見第 8.1 節)，因此下列情形可能造成心室性心律不整的風險增加 (包括 *torsade de pointes*)，而導致心跳停止，對於具有致心律不整(proarrhythmic conditions)的病人，應謹慎使用 azithromycin (特別是婦女與老年病人)。下列病人屬於危險族群，應衡量臨床效益及風險：

- 先天或病歷記載有 QT 間距延長的病人。
- 目前正在接受其他藥物治療，其活性成分會使 QT 間距延長者，如第 IA 類(quinidine 與 procainamide)與第 III 類抗心律不整藥物 (dofetilide amiodarone 與 sotalol)、cisapride、terfenadine、抗精神病藥物 (如 pimozide)、抗憂鬱劑 (如 citalopram)，fluoroquinolone 類藥物 (如 moxifloxacin、levofloxacin、chloroquine)，以及 hydroxychloroquine。
- 電解質濃度異常的病人，尤其是低血鉀症與低血鎂症。
- 罹患具臨床意義之心搏過緩、心律不整或重度心功能不全的病人。

- 可能對藥物引起之 QT 間距變化較敏感之婦女與老年病人。

接受 azithromycin 療法的病人，曾有重症肌無力症狀惡化，以及肌無力症狀開始發作的報告(參見第 8.1 節)。

本口服懸液用粉劑含蔗糖
本口服懸液用粉劑中，每 5 毫升的泡製後懸浮液含蔗糖 3.87 克。糖尿病病人服用本用藥時須將此列入考量。

本口服懸液用粉劑含鈉
本口服懸液用粉劑中，每 5 毫升的泡製後懸浮液含有低於 1 毫莫耳鈉 (23 毫克)，基本上含鈉量近乎其微。

5.3 操作機械能力

沒有證據顯示 azithromycin 會影響駕駛交通工具或機械操作之能力。

6. 特殊族群注意事項
6.1 懷孕

研究人員曾以最高達到中度母體毒性濃度的劑量進行動物生殖研究。在這些研究中，並未發現任何顯示 azithromycin 會對胎兒造成危險的證據。動物之生殖毒性試驗顯示 azithromycin 會穿過胎盤，但未發現致畸胎性。在懷孕期間暴露於 azithromycin，相較於在同一時期中不使用抗生素或使用另一種抗生素，已經有來自數個國家進行觀察性研究的大量數據。雖然大多數研究並未顯示與胎兒不良反應(例如主要先天性畸形或心血管畸形)有關，但僅有有限之流行病學證據顯示懷孕早期暴露於 azithromycin 後流產風險增加。

Azithromycin 只有在臨床需要時並且預期治療的效益將超過其任何可能存在的微幅之風險，才能在懷孕期間使用。

6.2 哺乳

根據目前已發表的有限文獻資訊指出，azithromycin 會出現在人體乳汁中，估計最高每日劑量中位數為 0.1 到 0.7 毫克/公斤/天。未曾觀察到接受母乳哺餵的嬰兒出現 azithromycin 嚴重的不良反應，然而，未有 azithromycin 對年齡在 6 個月以下嬰兒的安全性報告。因此，在衡量哺餵母乳對孩子的益處與接受療法對婦女的益處後，必須在停止授乳或是終止/放棄 azithromycin 治療兩者間作出抉擇。

6.3 有生育能力的女性與男性
生殖力
大鼠的生殖力試驗顯示，投予 azithromycin 會降低生殖率。尚未知此發現是否與人類具相關性。

6.7 腎功能不全
在 GFR <10 ml/min 的病人中，觀察到 azithromycin 的全身暴藥量會升高 33% (參見第 11 節藥物動力學特性)。

7. 交互作用

制酸劑
一項探討將制酸劑與 azithromycin 同時服用之影響的藥物動力學研究報告指出，azithromycin 的生體可用率並不會受到任何影響，但觀察到其最高血清濃度會降低約 25%。因此，接受 azithromycin 與制酸劑治療的病人絕對不可同時服用這兩種藥物。

Cetirizine
對健康志願者投予 5 天療程的 azithromycin，並於穩定狀態下合併投予 cetirizine 20 毫克之後，並未發生任何藥物動力學交互作用，QT 間距也沒有任何明顯的變化。

Didanosine
曾以六名 HIV 陽性病人進行研究，發現相較於安慰劑，併用每日劑量 azithromycin 1200 毫克與 didanosine 400 毫克，不影響穩定狀態的 didanosine 藥物動力學。

Digoxin 和 colchicine (P-醣蛋白受質)
曾有報告指出，當巨環類抗生素(包括 azithromycin) 與 digoxin 和 colchicine 等 P-醣蛋白受質併用時，會造成 P-醣蛋白受質的血清濃度升高。因此，若併用 azithromycin 與 P-醣蛋白受質(如 digoxin) 時，應將 digoxin 血清濃度增加的可能性列入考量。在投予 azithromycin 治療期間與停藥後，應進行臨床監測和可能的 digoxin 血清濃度監測。

麥角鹼
由於存在發生痙攣性麥角鹼中毒的可能性，因此並不建議將 azithromycin 與麥角鹼衍生物同時使用(參見第 5.1 節)。

Zidovudine
在單次 1000 毫克或多次 1200 毫克或 600 毫克的劑量下，azithromycin 對 zidovudine 或其葡萄糖醛酸代謝物之血中藥物動力學特性或尿液排泄作用的影響極微。不過，投予 azithromycin 會升高磷酸化 zidovudine (具臨床活性的代謝物)在周邊血液單核細胞中的濃度。目前並不確知此項發現的臨床意義，但可能對病人有益。

Azithromycin 並不會和肝臟細胞色素 P450 系統發生明顯的交互作用。一般並不認為本品會發生在 erythromycin 及其它巨環類藥物中所見的藥物動力學藥物交互作用。透過形成細胞色素-代謝物複合體而對肝臟細胞色素 P450 產生誘導或去活化作用的現象並不會發生於 azithromycin。

曾針對 azithromycin 與下列已知會明顯透過細胞色素 P450 之作用代謝的藥物進行藥物動力學研究。

HMG-CoA 還原酶抑制劑 (Statin 類藥物)
併用 atorvastatin (10 毫克/日) 與 azithromycin (500 毫克/日)，不會改變 atorvastatin 之血漿濃度(依據抑制 HMG CoA 還原酶之分析)，因此不會造成 HMG CoA 還原酶活性改變。但曾有併用 azithromycin 與 statin 類藥物治療的病人，發生橫紋肌溶解症的上市後報告。

Carbamazepine
一項針對健康志願者所進行的藥物動力學交互作用研究發現，在同時使用 azithromycin 的受試者中，carbamazepine 或其活性代謝物的血中濃度並未受到明顯的影響。

Cimetidine
在一項探討單劑 cimetidine (於投予 azithromycin 前 2 小時給藥)對 azithromycin 藥物動力學研究中，並未發現 azithromycin 的藥物動力學特性有任何的改變。

Cyclosporine
一項針對健康志願者連續 3 天投予 500 毫克/日口服劑量之 azithromycin 再投予單劑 10 毫克/公斤口服劑量之 cyclosporine 的藥物動力學研究發現，cyclosporine 的 C_{max} 與 AUC_{0-5} 有明顯升高的現象。因此，在考慮同時投予這些藥物之前應審慎評估。如果必須合併使用這些藥物，則應監視 cyclosporine 的濃度，並據以調整劑量。

Efavirenz
併用每日一劑 azithromycin (600 毫克) 與 efavirenz (400 毫克) 共 7 天，不會造成臨床顯著的藥物動力學交互作用。

Fluconazole
單次投予 azithromycin (1200 毫克)，不會改變單次投予 fluconazole (800 毫克) 的藥物動力學。併用 fluconazole 不會影響 azithromycin 之總暴露時間與半衰期，會降低 C_{max}，但降低幅度不具臨床 意義(18%)。

Indinavir
單次投予 azithromycin (1200 毫克)，併用 indinavir 800 毫克每日三次，共五天，對 indinavir 的藥物動力學沒有統計顯著的影響。

Methylprednisolone
一項針對健康志願者所進行的藥物動力學交互作用研究顯示，azithromycin 對 methylprednisolone 的藥物動力學特性並不會造成任何明顯的影響。

Midazolam
在健康志願者中，和連續 3 天每天 500 毫克的 azithromycin 併用並不會使單劑 15 毫克之 midazolam 的藥物動力學特性與藥效學特性發生具臨床意義的影響。

Nelfinavir
併用 azithromycin (1200 毫克) 與穩定狀態的 nelfinavir (750 毫克每日三次)，會提高 azithromycin 濃度。但未曾發現有臨床意義的不良反應，亦無需調整劑量。

Rifabutin
Azithromycin 和 rifabutin 併用並不會影響任一藥物的血中濃度。

在同時使用 azithromycin 和 rifabutin 治療的受試者中，曾發現嗜中性白血球減少的現象。目前已知嗜中性白血球減少的現象和使用 rifabutin 有關，但其和併用 azithromycin 間的因果關係尚未確立(參見第 8.1 節)。

Sildenafil
針對健康男性自願受試者進行研究，azithromycin (500 毫克/日，共 3 天) 不會影響 sildenafil 的 AUC、C_{max}，或主要的血液循環代謝物。

Theophylline
對健康志願者合併投予 azithromycin 及 theophylline 時，並無任何證據顯示其間有具臨床意義的藥物動力學交互作用。

Terfenadine

藥物動力學研究的結果並未發現 azithromycin 與 terfenadine 之間有任何的交互作用。在合併使用 azithromycin 與 terfenadine 治療的病人中，曾有極少數發生交互作用的病例報告，但其因果關係尚無法確立或排除，然而，並無科學證據證實曾發生這類交互作用。

Triazolam
在 14 位健康志願者中，於第 1 天投予 azithromycin 500 毫克，第 2 天投予 250 毫克，並於第 2 天合併投予 0.125 毫克的 triazolam，和 triazolam 加安慰劑相比較，並不會對 triazolam 的任何藥物動力學變量產生明顯的影響。

Trimethoprim/sulfamethoxazole
併用 trimethoprim/sulfamethoxazole (160 毫克 / 800 毫克) 與 azithromycin (1200 毫克) 共 7 天後，在第 7 天時，trimethoprim 與 sulfamethoxazole 的最大濃度、暴露時間，或尿液排出量，皆未發現任何重大影響。Azithromycin 的血清濃度，與其他試驗結果類似。

Coumarin 類抗凝血劑
一項藥物動力學交互作用研究顯示，azithromycin 並不會改變對健康志願者投予單劑 15 毫克之 warfarin 後的抗凝血作用。在上市後期間曾接獲於合併使用 azithromycin 與 coumarin 類口服抗凝血劑後出現抗凝血作用增強之現象的報告。雖然其因果關係尚未確立，但建議對正在接受 coumarin 類口服抗凝血劑治療的病人投予 azithromycin 時，仍應考慮經常監測凝血酶原時間。

Hydroxychloroquine
應謹慎使用 azithromycin 於正在服用已知會延長 QT 間距之藥品的病人，如 hydroxychloroquine，因可能增加心律不整風險。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

臨床試驗與上市後使用經驗的不良反應，依系統器官與發生率分類列於下表。上市後使用經驗的不良反應以斜體字型表示。發生率定義如下：極常見 (≥ 1/10)、常見 (≥ 1/100, < 1/10)、不常見 (≥ 1/1,000, < 1/100)、罕見 (≥ 1/10,000, < 1/1,000)、極罕見 (< 1/10,000)、未知 (發生率依現有資料無法估計)。各發生率下，再依嚴重度由高至低列出不良反應。

臨床試驗與上市後使用經驗中，可能與 azithromycin 相關的不良反應。

系統器官類別	不良反應	頻率
感染及寄生蟲	念珠菌感染、陰道感染、肺炎、黴菌感染、細菌感染、咽炎、腸胃炎、呼吸道疾病、鼻炎、口腔念珠菌症	不常見
	偽膜性結腸炎 (參見第 5.1 節)	未知
血液淋巴系統疾患	白血球減少、嗜中性白血球減少、嗜酸性球增多	不常見
	血小板減少、溶血性貧血	未知
免疫系統疾患	血管水腫、過敏	不常見
	急性全身性過敏反應 (參見第 5.1 節)	未知
代謝營養疾患	厭食	不常見
精神疾患	神經緊張、失眠	不常見
	躁動	罕見
	攻擊性焦慮、譫妄、幻覺	未知

神經系統疾患	頭痛	常見
	暈眩、嗜睡、味覺異常、感知異常	不常見
	昏厥、抽搐、感覺遲鈍、精神運動過度活化、嗅覺喪失、味覺喪失、嗅覺異常、重症肌無力 (參見第 5.1 節)	未知
眼部疾患	視力受損	不常見
耳部及內耳疾患	耳疾、眩暈	不常見
	聽力受損，包括耳聾及/或耳鳴	未知
心臟疾患	心悸	不常見
	torsade de pointes (參見第 5.1 節)、心律不整 (參見第 5.1 節)，包括心電圖發現心室心博過速、QT 間距延長 (參見第 5.1 節)	未知
血管疾患	熱潮紅	不常見
	低血壓	未知
呼吸道、胸腔及縱膈異常	呼吸困難、鼻出血	不常見
胃腸道疾患	腹瀉	極常見
	嘔吐、腹痛、噁心	常見
	便秘、脹氣、消化不良、胃炎、吞嚥困難、腹脹、口乾、打嗝、口腔潰瘍、唾液分泌增加	不常見
	胰臟炎、舌頭變色	未知
肝膽疾患	肝功能異常、膽汁鬱積性黃疸	罕見
	肝衰竭(罕見情況下會致命) (參見第 5.1 節)、猛爆性肝炎、肝臟壞死	未知
皮膚及皮下組織疾患	出疹、搔癢、蕁麻疹、皮膚炎、皮膚乾燥、多汗	不常見
	光敏感反應、急性全身發疹性膿皰病 (AGEP)[§]、嗜酸性球增多症合併全身症狀的藥物反應 (DRESS)[§]	罕見
	Stevens-Johnson 症候群、毒性表皮壞死性溶解症、多形性紅斑	未知
肌肉骨骼與結締組織疾患	骨關節炎、肌肉疼痛、背痛、頸部疼痛	不常見
	關節痛	未知
腎臟及泌尿系統疾患	排尿困難、腎臟疼痛	不常見
	急性腎衰竭、間質性腎炎	未知
生殖系統及乳房發生異常	子宮出血、睪丸疾病	不常見
全身性疾患與注射部位症狀	水腫、無力、全身不適、疲勞、面部水腫、胸痛、發熱、疼痛、周邊水腫	不常見
檢查數據	淋巴球減少、嗜酸性球增加、血中重碳酸鹽濃度降低、嗜鹼性球增加、單核球增加、嗜中性球增加	常見

	天門冬胺酸轉胺酶增加、丙胺酸轉胺酶增加、血中膽紅素增加、血中尿素氮增加、血中肌酸酐濃度增加、血鉀異常、血中鹼性磷酸酶增加、血中氯濃度增加、血糖增加、血小板增加、血球容積減少、血中重碳酸鹽濃度增加、血鈉濃度異常	不常見
損傷與中毒和因醫療處置造成的併發症	術後併發症	不常見

[§]不良反應的頻率由"Rule of 3"方法計算 95% 信賴區間之上限而得

9. 過量

在高於建議之劑量下所發生的不良事件和在正常劑量下所見者大致相同。萬一用藥過量時，應視需要採取一般性的症狀療法與支持療法。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

Azithromycin 會與 50S 核糖體次單元中的 23S rRNA 相結合，抑制蛋白質合成過程中的轉肽/轉位 (transpeptidation/translocation) 期，並抑制 50S 核醣體次單元組裝，從而阻斷蛋白質合成。

10.2 藥效藥理特性

藥物治療分類：全身用抗菌劑 – 巨環類，ATC 代碼 J01FA10。

Azithromycin 乃是一種被稱為 azalides 類之巨環類抗生素中第一個問世的產品，且其化學結構並不同於 erythromycin。在化學結構上，它是在 erythromycin A 的內酯環中插入一個氮原子所形成的化合物。其化學名為 9-deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin A。其分子量為 749.0。

<u>心臟電生理學：</u>
一項隨機、安慰劑對照、平行試驗以研究 QTc 間距延長，共有 116 名健康的受試者，單獨使用 chloroquine (1000 毫克)，或者併用 azithromycin 治療 (500 毫克、1000 毫克、1500 毫克，每日一次)。結果顯示併用 azithromycin 造成 QTc 間距延長，且與劑量及濃度有關。併用 azithromycin 500 毫克、1000 毫克、1500 毫克組，QTcF 的最大平均值 (95% 信賴區間上限)，比單獨使用 chloroquine 組分別增加 5 毫秒(10) 、7 毫秒(12)、9 毫秒(14)。

<u>抗藥性機轉：</u>
對於巨環內酯 (macrolide) 類 (包括 azithromycin) 兩種最常確定的抗藥性機轉為作用目標的改變 (極常經由 23S rRNA 甲基化所造成) 和主動排出。這些抗藥性機轉的發生，可依不同菌種而異，且抗藥性頻率也會依地理位置而異。

造成巨環內酯結合力降低的最重要核醣體改變為細菌之 *erm* (erythromycin ribosomal methylase)甲基化酶促成在 23S rRNA 的核苷酸在 A2058 位置 (*E.coli* 編號系統)進行腺嘌呤 (N)-6 後轉錄甲基化。

核醣體改變經常導致對其他抗生素類別的交叉抗藥性 (MLS_B 表現型)，這些抗生素類別的核醣體結合位與巨環內酯類的核醣體結合位重疊：lincosamides (包括 clindamycin) 和 B 類型 Streptogramins (舉例來說，包括 quinupristin，quinupristin/dalfopristin 的成分)。不同的菌種有各種不同的 *erm* 基因，特別是 streptococci 和 staphylococci。對巨環內酯類的敏感性也可能受到在核苷酸 A2058 和 A2059 的較少見突變所影響，以及在 23S rRNA 的某些其他位置，或者在較大次單元的核醣體蛋白質 L4 和 L22。

許多菌種都有排出幫浦，像是革蘭氏陰性菌，例如 *Haemophilus influenzae* (可能本質上就有較高的最小抑菌濃度 [MIC]) 和 staphylococci。在 staphylococci 和 enterococci 中，辨識 14 和 15 環之巨環內酯類 (分別包括 erythromycin 和 azithromycin) 的排出幫浦為 *mef* (A) 基因所編碼。

在體外判定細菌對 azithromycin 敏感度的方法學

敏感性測試必須使用標準實驗室方法執行，例如臨床與實驗室標準協會 (*Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI) 所描述者，其中包括稀釋法 (判定 MIC) 和紙錠感受性法。

CLSI 和歐洲抗微生物藥敏試驗委員會 (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) 提供這些方法的判讀標準。

根據若干的研究結果，建議在好氧環境中執行 azithromycin 體外測試，以確保維持生長培養基的生理 pH 值。對於 streptococci 和厭氧菌，經常會將二氧化碳分壓調高，但有時會對其他菌種造成培養基 pH 降低，如此會對 azithromycin 和其他巨環內酯類的表觀效價造成顯著負面效果。

EUCAST 也確立了基於 MIC 判定的 azithromycin 敏感性臨界點。EUCAST 敏感性判斷標準如下表所列。

Azithromycin 感受性臨界點

	MIC (mg/L)	
	感受性	抗藥性
Staphylococcus 屬	≤ 1	> 2
Streptococcus pneumoniae	≤ 0.25	> 0.5
Haemolytic β streptococcus[a]	≤ 0.25	> 0.5
Haemophilus influenzae	≤ 0.12	> 4
Moraxella catarrhalis	≤ 0.25	> 0.5
Neisseria gonorrhoeae	≤ 0.25	> 0.5

[a] 包括 A、B、C、G 族。
EUCAST = 歐洲抗微生物藥敏試驗委員會 (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)*；MIC = 最小抑制濃度 (Minimal Inhibiting Concentration)。

抗菌範圍：
特定菌種後天抗藥性之盛行狀況可依地理位置和時間而異，因此建議要有當地的抗藥性資訊，特別是在治療嚴重感染時。如果依據當地的抗藥性菌株盛行狀況，一旦無法肯定抗菌藥物是否對某些感染類型有效，必要時即應諮詢專家建議。

Azithromycin 已證實對 erythromycin 抗藥的革蘭氏陽性菌有交叉抗藥性。如前所述，某些核醣體的改變會導致與其他抗生素類別的交叉抗藥性，其中這些抗生素類別的核醣體結合位與巨環內酯類的核醣體結合位重疊：lincosamides (包括 clindamycin)、B 類型 Streptogramin (舉例來說，包括 quinupristin，quinupristin/dalfopristin 的成分)。曾觀察到有些菌種對於巨環內酯類的敏感

性降低，特別是 *Streptococcus pneumoniae* 和 *Staphylococcus aureus*，此外也在 *viridans* 族鏈球菌和 *Streptococcus agalactiae* 中觀察到此現象。

通常對 azithromycin 產生敏感性的微生物包括：

革蘭氏陽性兼性需氧菌 (對 erythromycin 具感受性的菌株)：*S. aureus*、*Streptococcus agalactiae**、*S. pneumoniae**、*Streptococcus pyogenes**、其他溶血性 β streptococci (C、F、G 族)、*viridans* 族鏈球菌。對於巨環內酯類具抗藥性的細菌較常在革蘭氏陽性兼性需氧菌中分離出來，特別是對 methicillin 具抗藥性的 *S. aureus* (MRSA) 和對 penicillin 具抗藥性的 *S. pneumoniae* (PRSP)。

革蘭氏陰性兼性需氧菌 *Bordetella pertussis*、*Campylobacter jejuni*、*Haemophilus ducreyi**、*Haemophilus influenzae**、*Haemophilus parainfluenzae**、*Legionella pneumophila*、*Moraxella catarrhalis** 和 *Neisseria gonorrhoeae**。雖然 azithromycin 曾用於治療 *Salmonella enterica* 感染，但 *Pseudomonas* 屬 和大多數 *Enterobacteriaceae* 本質上對 azithromycin 具抗藥性。

厭氧菌：*Clostridium perfringens*、*Peptostreptococcus* 屬和 *Prevotella bivia*。

其他菌種：*Borrelia burgdorferi*、*Chlamydia trachomatis*、*Chlamydophila pneumoniae**、*Mycoplasma pneumoniae**、*Treponema pallidum* 和 *Ureaplasma urealyticum*。

與 HIV 感染有關的伺機性病原體。鳥分枝桿菌複合族 (MAC)* 以及真核微生物 *Pneumocystis jirovecii* 和 *Toxoplasma gondii*。

*臨床研究已證實 azithromycin 對抗上述菌種的療效。

10.3 臨床前安全性資料

在高劑量動物研究中曾經發現，於較臨床使用高出 40 倍的藥物濃度下，azithromycin 會導致可逆的磷脂質沉積症，但通常沒有明顯可辨的中毒表現。

這種影響已證實在停止使用 azithromycin 之後即可逆轉。目前並不確知此項發現對動物及人類的意義。

11. 藥物動力學特性

<u>吸收</u>

在胃中的酸鹼值之下，azithromycin 要比 erythromycin 穩定。
口服進入人體之後，azithromycin 會快速而廣泛地分佈到全身。達到尖峰血中濃度的時間為 2-3 小時。

<u>分佈</u>

在動物研究中，曾在吞噬細胞中觀察到極高的 azithromycin 濃度。在實驗模型中，和未受刺激的吞噬細胞相比較，吞噬作用活躍期間的吞噬細胞會釋出較高濃度的 azithromycin。動物模型研究顯示，這種現象會促使高濃度的 azithromycin 被傳送到感染部位。

藥物動力學研究顯示，azithromycin 的組織中濃度要比血中濃度高(最高可達所觀察到之最高血中濃度的 50 倍)，這表示此藥會與組織高度結合。口服一劑 500 毫克的劑量之後，在目標組織(如肺、扁桃腺和前列腺)中所達到的濃度即可超過各種可能致病原的 MIC_{90}。

排除

血漿終端排除半衰期幾可完全反映其組織排空半衰期(2-4天)。
靜脈注射一劑之後，約有 12%的劑量會在 3 天後(大部分在最初 24 小時期間)以原形藥物的形式經由尿液排出。口服投藥之後，azithromycin 經由膽汁排出體外乃是未改變之原形藥物的主要排除途徑。曾在人類膽汁中發現極高濃度的原形藥物，另外還有 10 種經由氮位和氧位去甲基化、desosamine 和 aglycone 環羥化、以及 cladinose 接合位置裂解等作用所形成的代謝物。針對組織的 HPLC 分析與微生物學分析進行比較的結果顯示，這些代謝物並未參與 azithromycin 的抗微生物作用。

在特殊族群中的藥物動力學表現

老年人
在老年志願者中(>65 歲)，經過 5 天療程後所測得的 AUC 值要略高於年輕的志願者(<40 歲)，但一般並不認為這些差異具有臨床意義，因此也不建議調整劑量。

腎功能不全
口服投予單劑 1 克的 azithromycin 之後，在 GFR 10-80 ml/min 的病人中沒有發現對藥物動力學特性的影響。GFR <10 ml/min 組和 GFR >80 ml/min 組之間在 AUC_{0-120} (分別為 8.8 μg·h/ml 與 11.7 μg·h/ml)、C_{max} (分別為 1.0 μg/ml 與 1.6 μg/ml)及 CLr (分別為 2.3 ml/min/kg 與 0.2 ml/min/kg)等方面有具統計意義的差異。

肝功能不全
對併有輕(A 級)至中度(B 級)肝功能不全的病人，並無任何證據顯示 azithromycin 的血清藥物動力學特性會發生異於肝功能正常者的明顯改變。在這些病人中，azithromycin 的尿液廓清率會出現升高的現象，這可能是對肝臟廓清率降低產生代償作用的結果。

12. 臨床試驗資料

目前尚無資訊。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

高密度聚乙烯製藥瓶，內盛 600 毫克的活性主成分，並附有防兒童開啟的瓶蓋及適當的混合器。

泡製後的懸浮液應含有 200 毫克/5 毫升的藥物。

1000 克以下瓶裝。

13.2 效期

36 個月

泡製後的口服懸浮液在室溫下可保持穩定 5 天。

13.3 儲存條件

儲存於 30℃以下

15.　　其他

製造廠: Haupt Pharma Latina S.r.l.
廠址: S.S. 156 Km. 47, 600 04100 Borgo San Michele (Latina), Italy

藥商: 輝瑞大藥廠股份有限公司
台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓

版本：Italy 20231108-2(MOH20231221)