日舒®錠 250 毫克

ZITHROMAX® 250mg Tablets

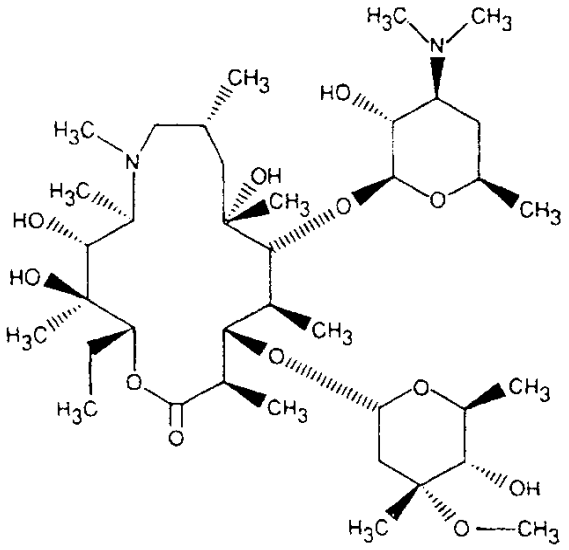
衛署藥輸字第 023257 號
本藥須由醫師處方使用

1. 性狀

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 的化學學名為 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，化學式為 $C_{38}H_{72}N_2O_{12}.2H_2O$，分子量為 785.0。

結構式為：



CAS 編號

83905-01-5

1.1 有效成分及含量

每錠內含效價相當於 250 mg azithromycin 的 azithromycin dihydrate。

1.2 賦形劑

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)。

1.3 劑型
錠劑

1.4 藥品外觀
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”。

2. 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，使用病人需為 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 5.1 節警語/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。20mg/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。

3. 用法及用量

3.1 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 12 節臨床試驗資料**)。

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. 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 1.2 節賦形劑**)。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/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 不應使用於因為中度至嚴重病症或者因為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
- 已知或懷疑為菌血症的病人
- 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偽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，因為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 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。醫師應審慎注意：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、fluoroquinolones 及 hydroxychloroquine；
- 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，因為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。

5.3 操作機械能力
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。

5.4 實驗室檢測
並無報告指出會對實驗室檢測有交互作用。

6. 特殊族群注意事項
6.1 懷孕

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。

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

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。

6.3 有生育能力的女性與男性

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。

6.4 小兒

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。

6.5 老年人

參見**第 11 節藥物動力學特性**。

6.6 肝功能不全

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 應謹慎為之（參見**第 11 節藥物動力學特性**）。

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。

6.7 腎功能不全

腎絲球濾過率 GFR 10- 80 mL/min 病人無需調整用藥劑量。相較於腎功能正常者，腎絲球濾過率 GFR ＜10 mL/min 病人在口服一劑 1 g 的 azithromycin 之後，其平均 $AUC_{0\text{-}120h}$ 與平均 C_{max} 大約分別上升了 30%及 60%，所以當使用於腎絲球濾過率 GFR <10 mL/min 病人時，需特別謹慎小心。

7. 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 5.1 節警語/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慎考量。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酶 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為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為對象的研究中，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(160mg/800 mg)，並於第 7 天併用 1200 mgazithromycin，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。

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
在臨床試驗中，大部分報告的副作用均為輕度或中度，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，發生率為 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，有一位病人因為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%	—

8.3 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(少數會導致脫水)、消化不良、胰臟炎、便秘、偽膜性結腸炎（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、蕁麻疹、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。

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。

10. 藥理特性

10.1 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。

藥物分類：全身性使用之抗菌劑。ATC 代碼：J01FA10

10.2 藥效藥理特性

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為依據。

藥物敏感性試驗

稀釋或擴散技術—無論檢測方法為量化方法(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。當報告顯示為「中度敏感」時，意味著應將此種結果視為不明確，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。

10.3 臨床前安全性資料

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。

11. 藥物動力學特性

吸收

錠劑

在口服 500 mg 劑量後，azithromycin 會被胃腸道所吸收，其絕對生體可用率為 37%。最高血清濃度（C_{max}）在口服後 2 至 3 小時內達到 0.3-0.4μg/mL，且 24 小時曲線下方面積（AUC_{0-24}）為 2.6μg·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 7 節交互作用**）。

分佈

血清濃度的下降呈多相模式，其平均最終半衰期為 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為 140μg/mL，而且大約 60 小時後仍維持在 32μg/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 0.02μg/mL 濃度時的 51%降至 2μg/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。

腎絲球濾過率 10-80 mL/min 病人在口服一劑 1 公克的 azithromycin 後，其藥物動力學並未受到影響。腎絲球濾過率＜10 mL/min 與腎絲球濾過率>80 mL/min 病人相較之下，兩者在曲線下方面積（$AUC_{0\text{-}120}$）（8.8μg·hr/mL 相較於 11.7μg·hr/mL）、最大血中濃度（C_{max}）（1.0μg /mL 相較於 1.6μg/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。

12. 臨床試驗資料

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%

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

Zithromax 250 mg 膜衣錠包裝為 2~1000 錠鋁箔盒裝。

13.2 效期

有效日期請參閱外包裝。

13.3 儲存條件

在 30°C 以下儲存。

15. 其他

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。

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。

版本: CDS 20220810-5

製造廠：Viatris Pharmaceuticals LLC
地址：KM 1.9, Road 689, Vega Baja, Puerto Rico 00693

包裝廠：Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
地址：Mooswaldallee 1, 79108 Freiburg Im Breisgau, Germany

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