

51728562

Cetirizine

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

Didanosine

曾以6名HIV陽性患者進行研究，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 (P-醣蛋白受質)

曾有報告指出，巨環類抗生素(包括azithromycin)與digoxin等P-醣蛋白受質併用時，會提高P-醣蛋白受質的血清濃度。因此，digoxin併用azithromycin時，可能會提高digoxin濃度。而併用azithromycin與P-醣蛋白受質(如digoxin)時，必須將濃度增加列入考量。授予azithromycin治療期間與停藥後，應進行臨床監測，確認digoxin濃度。

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4.4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，授予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，但可能對病患有益。

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類藥物治療的患者，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（於授予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天授予500毫克/日口服劑量之azithromycin再授予單劑10毫克/公斤口服劑量之cyclosporine的藥物動力學研究發現，cyclosporine的Cmax與AUC₀₋₅有明顯升高的現象。因此，在考慮同時授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

單次授予azithromycin (1200毫克)，不會改變單次授予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Cmax，但降低幅度不具臨床意義(18%)。

Indinavir

單次授予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响。

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毫克的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4.8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、Cmax，或血液循環中的主要代謝物。

Theophylline

對健康志願者合併授予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治療的患者中，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，並無科學證據證實會發生此交互作用。

Triazolam

在14位健康志願者中，於第1天授予azithromycin 500毫克，第2天授予250毫克，並於第2天合併授予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授予單劑15毫克的-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，但在將azithromycin用於正在接受coumarin類口服抗凝血劑治療的患者時，仍應考慮經常監測凝血酶原時間。

4.6 生殖力、懷孕與授乳

懷孕婦女使用azithromycin，目前尚無充分資料。懷孕期間使用azithromycin之安全性尚未確立。因此，懷孕期間僅限於效益高於風險時，才可使用azithromycin。

生殖力

大鼠的生殖力試驗顯示，授予azithromycin會降低生殖率。尚未如此發現是否與人類具相關性。

懷孕

研究人員曾以劑量逐漸遞增、最終達到母體毒性劑量的方式進行動物生殖研究。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。不過，目前尚無適當且控制良好的孕婦研究。由於動物生殖研究的結果並不一定能預測人類的反應，因此，只有在絕對必要的情況下才可於懷孕期間使用azithromycin。

授乳

報告指出，azithromycin會泌入乳汁，但目前尚未針對授乳婦女進行良好的對照試驗，研究授予azithromycin的人類乳汁分泌藥物動力學。因此，除非醫師判斷用藥效益大於對嬰兒的潛在風險，否則授乳婦女不得使用azithromycin。

4.7 對駕駛及操作機械之能力的影響

沒有證據顯示azithromycin會影響駕駛或機械操作之能力。

4.8 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且<1/10)、不常見(≥1/1,000且<1/100)、罕見(≥1/10,000且<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、鵝口瘡、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4.4節)	未知
	白血球減少、嗜中性白血球減少、嗜酸性球增多	不常見
血液淋巴系統疾患	血小板減少、過血性貧血	未知
	血管水腫、過敏	不常見
免疫系統疾患	急性全身性過敏反應(參見 第4.4節)	未知
代謝營養疾患	厭食	不常見
	神經緊張、失眠	不常見
精神疾患	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4.4節)	未知
	心悸	不常見
眼部疾患	視力減退	不常見
	耳聾、眩暈	不常見
耳部及內耳疾患	聽力受損，包括耳聾及/或耳鳴	未知
	心臟疾患	不常見
血管疾患	torsades de pointes（參見 第4.4節 ）、心律不整(參見 第4.4節)，包括心電圖發現心室心悸過速、QT間期延長(參見 第4.4節)	未知
	熱潮紅	不常見
	低血壓	未知
	呼吸困難、鼻出血	不常見
呼吸道、胸腔及縱膈異常		
	胃腸道疾患	
肝膽疾患	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4.4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、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、罕見疾病	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、血鈉異常	
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

4.9 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。

5. 藥理學特性

5.1 藥效學特性

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。

心臟電生理學：

一項隨機、安慰劑對照、平行試驗以研究QTc間期延長，共有116名健康的受試者，單獨使用chloroquine (1000 mg，或者併用azithromycin治療(500 mg、1000 mg、1500 mg，每日一次)。結果顯示併用azithromycin造成QTc間期延長，且與劑量及濃度有關。併用azithromycin 500 mg、1000 mg、1500 mg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 ms (10)、7 ms (12)、9 ms (14)。

作用模式：

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核糖體次單元組裝，從而阻斷蛋白質合成。

抗藥性機轉：

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，且同一菌種的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主要核糖體改變為細菌含*erm* (erythromycin ribosomal methylase)基因的甲基化酶促成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。

核糖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)，其中這些抗生素類別的核糖體結合位與巨環內酯類的核糖體結合位重疊：lincosamides (包括clindamycin)、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較少見的突變所影響，包括：核苷酸A2058和A2059、在23S rRNA的某些其他位置，或者在較大核糖體次單元的蛋白質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。

判定體外細菌對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)和紙錠擴散法。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。

根據一系列的研究結果，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。