



**ซิโรแมกซ์™**  
**ZITHROMAX™**

**1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา**

ซิโรแมกซ์™ (ZITHROMAX™)

**2. สูตรยา**

ชนิดเม็ดเคลือบฟิล์ม: มีตัวยา azithromycin dihydrate 262.05 มก. เทียบเท่ากับ azithromycin 250 มก.

ชนิดผงบรรจุในขวดสำหรับผสมน้ำรับประทาน: มีตัวยา azithromycin dihydrate 209.64 มก./5 มล.  
เทียบเท่ากับ azithromycin 200 มก./5 มล.

ชนิดผงบรรจุในซองสำหรับผสมน้ำรับประทานขนาด 100 มก.: มีตัวยา azithromycin dihydrate 100.16 มก.  
เทียบเท่ากับ azithromycin 100 มก.

ชนิดผงละลายน้ำสำหรับฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (IV): azithromycin dihydrate (อะซิโรมัยซิน ไดไฮเดรท) 524.1 มก. เทียบเท่ากับ azithromycin 500 มก.

**3. ลักษณะยา**

ชนิดเม็ดเคลือบฟิล์ม : ยาเม็ดเคลือบฟิล์มสีขาว azithromycin มีลักษณะเป็นเม็ดยาวรี รูปไข่ มีตัวยา azithromycin dihydrate เทียบเท่ากับ azithromycin 250 มก. และมีตัวอักษร “ZTM 250” บนเม็ดยาด้านหนึ่ง อีกด้านหนึ่งมีตัวอักษร “Pfizer”

ชนิดผงบรรจุในขวดสำหรับผสมน้ำรับประทาน: azithromycin ผงสำหรับผสมเป็นยาน้ำแขวนตะกอน รับประทาน อยู่ในรูปผงแห้ง ซึ่งเมื่อผสมน้ำจะได้ยาน้ำแขวนตะกอนสีขาวถึงขาวนวล มีตัวยา azithromycin 200 มก./5 มล.

ชนิดผงสำหรับผสมน้ำรับประทานบรรจุในซองขนาด 100 มก.: azithromycin ผงสำหรับผสมเป็นยาน้ำแขวนตะกอนรับประทานสำหรับเด็ก อยู่ในรูปผงแห้ง ซึ่งเมื่อผสมน้ำจะได้ยาน้ำแขวนตะกอนสีขาวถึงขาวนวล รส เฮอร์ผสมกล้วยและวานิลลา มีตัวยา azithromycin 100 มก.

ผงละลายน้ำสำหรับฉีดเข้าหลอดเลือดดำ: azithromycin 500 มก. สำหรับฉีดเข้าหลอดเลือดดำอยู่ในรูป lyophilize บรรจุในขวดแก้วขนาด 10 มล. ภายใต้สภาวะสุญญากาศ หลังละลายน้ำแล้วจะได้สารละลาย azithromycin เทียบเท่ากับ 100 มก./มล.

## 4. คุณสมบัติทางคลินิก

### 4.1 ข้อบ่งใช้

azithromycin มีข้อบ่งใช้รักษาการติดเชื้อซึ่งเกิดจากเชื้อที่ไวต่อยานี้ ได้แก่ การติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนล่าง เช่น หลอดลมอักเสบ (bronchitis) และปอดอักเสบ (pneumonia) การติดเชื้อทางทันตกรรม และช่องปาก การติดเชื้อทางผิวหนังและเนื้อเยื่อ การติดเชื้อในหูชั้นกลางอย่างเฉียบพลัน (acute otitis media) และการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบน เช่น ช่องโพรงอากาศอักเสบ (sinusitis) และคอหอยอักเสบ/ทอนซิลอักเสบ (pharyngitis/tonsillitis) (ตามปกติ penicillin เป็นยาที่ถูกเลือกใช้รักษาคอหอยอักเสบที่เกิดจากเชื้อ *Streptococcus pyogenes* รวมถึงการป้องกันไข้รูมาติก (rheumatic fever) แม้ว่า azithromycin จะมีประสิทธิภาพโดยทั่วไปในการขจัดเชื้อ streptococci ใน oropharynx อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่พิสูจน์ถึงประสิทธิภาพของ azithromycin และผลที่ตามมาในการป้องกันไข้รูมาติก)

ในโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ในชายและหญิง azithromycin มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อที่อวัยวะเพศซึ่งไม่มีภาวะแทรกซ้อน จากการติดเชื้อ *Chlamydia trachomatis* และยังมีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาแผลริมอ่อน (chancroid) จากการติดเชื้อ *Haemophilus ducreyi* และรักษาการติดเชื้อที่อวัยวะเพศซึ่งไม่มีภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ *Neisseria gonorrhoeae* ที่ไม่ดื้อต่อยาหลายตัว (non-multiresistant) และไม่มีการติดเชื้อ *Treponema pallidum* ร่วมด้วย

azithromycin มีข้อบ่งใช้ป้องกันการติดเชื้อ *Mycobacterium avium-intracellulare complex* (MAC) ซึ่งเป็นการติดเชื้อฉวยโอกาสที่พบบ่อยในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ขั้นรุนแรง (advanced human immunodeficiency virus) โดยให้ azithromycin ตัวเดียวหรือให้ร่วมกับยา rifabutin

azithromycin มีข้อบ่งใช้รักษาการติดเชื้อ MAC แบบแพร่กระจาย (disseminated MAC หรือDMAC) ในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ขั้นรุนแรง โดยให้ร่วมกับ ethambutol

azithromycin ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำมีข้อบ่งใช้รักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในชุมชน (community-acquired pneumonia) ซึ่งเกิดจากเชื้อที่ไวต่อยานี้ รวมทั้ง *Legionella pneumophila* ในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องเริ่มการรักษาด้วยยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

azithromycin ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำมีข้อบ่งใช้รักษาโรคอวัยวะสืบพันธุ์อักเสบ (pelvic inflammatory diseases) ซึ่งเกิดจากเชื้อที่ไวต่อยานี้ (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis*) ในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องเริ่มการรักษาด้วยยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

#### 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา

ควรให้ azithromycin ชนิดรับประทานวันละครั้งเดียว ระยะเวลาให้ยาเกี่ยวเนื่องกับการติดเชื้อเป็นดังต่อไปนี้

ยา azithromycin ชนิดเม็ดและชนิดผงสำหรับผสมน้ำรับประทาน สามารถรับประทานพร้อมหรือไม่พร้อมกับการอาหาร

##### ในผู้ใหญ่

สำหรับการรักษาโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ซึ่งเกิดจากเชื้อ *Chlamydia trachomatis* (หนองในเทียม) และ *Haemophilus ducreyi* (แผลริมอ่อน) ขนาดยาที่ให้รับประทานคือ 1000 มก. เพียงครั้งเดียว ส่วน *Neisseria gonorrhoeae* ที่ไวต่อยานั้นขนาดยาที่แนะนำคือ azithromycin 1000 มก. หรือ 2000 มก. ร่วมกับ ceftriaxone 250 มก. หรือ 500 มก. ขึ้นกับแนวทางการรักษาทางคลินิกในท้องถิ่น ในกรณีของผู้ป่วยที่แพ้ penicillin และ/หรือยาในกลุ่ม cephalosporins ผู้สังยาควรอ้างอิงตามแนวทางการรักษาในท้องถิ่น

**สำหรับการป้องกันโรคติดเชื้อ MAC** ในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ขนาดยาที่ใช้ คือ 1200 มก. สัปดาห์ละครั้ง

**สำหรับการรักษาการติดเชื้อ DMAC** ในผู้ติดเชื้อ HIV ขั้นรุนแรง ขนาดยาที่แนะนำ คือ 600 มก. วันละครั้ง ควรให้ร่วมกับยาฆ่าเชื้อมัคโคแบคทีเรีย (antimycobacterial) อื่นๆ ซึ่งออกฤทธิ์ต่อเชื้อ MAC เมื่อทดสอบในหลอดทดลอง ได้แก่ ethambutol ตามขนาดยาที่อนุญาติให้ใช้

**สำหรับการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในชุมชนในผู้ใหญ่** ขนาดยา azithromycin ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำที่แนะนำในผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่ระบุไว้ คือ 500 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ วันละครั้ง เป็นเวลาอย่างน้อย 2 วัน หลังจากนั้นควรให้ยา azithromycin ชนิดรับประทานขนาด 500 มก. วันละครั้งต่อจนครบระยะเวลาการรักษา 7 ถึง 10 วัน เวลาของการเปลี่ยนจากยาชนิดฉีดเป็นยาชนิดรับประทานขึ้นกับการพิจารณาของแพทย์และการตอบสนองทางคลินิก

**สำหรับการรักษาโรคอหิวาต์ในผู้ใหญ่** ขนาดยา azithromycin ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำที่แนะนำในผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่ระบุไว้ คือ 500 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำวันละครั้งเป็นเวลา 1 หรือ 2 วัน หลังจากนั้นควรให้ยา azithromycin ชนิดรับประทานขนาด 250 มก. วันละครั้งต่อจนครบระยะเวลาการรักษา 7 วัน เวลาของการเปลี่ยนจากยาชนิดฉีดเป็นยาชนิดรับประทานขึ้นกับการพิจารณาของแพทย์และการตอบสนองทางคลินิก ถ้าสงสัยว่ามีการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดไม่อาศัยออกซิเจน (anaerobe) อาจให้ยาด้านเชื้อแบคทีเรียชนิดไม่อาศัยออกซิเจนร่วมกับ azithromycin

สำหรับการติดเชื้ออื่นๆ ซึ่งให้ยาชนิดรับประทาน ขนาดยารวมทั้งหมดที่ให้คือ 1500 มก. โดยแบ่งให้วันละ 500 มก. เป็นเวลา 3 วัน หรือในขนาดยาที่เท่ากันอาจแบ่งรับประทานภายใน 5 วัน โดยให้รับประทานขนาด 500 มก. ในวันแรกจากนั้นวันที่ 2-5 ให้รับประทานวันละ 250 มก.

#### การให้ยา azithromycin ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

หลังละลายและเจือจางยาฉีด แนะนำให้บริหารโดยการหยดเข้าทางหลอดเลือดดำเท่านั้น **ห้ามฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำแบบ bolus หรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อ** (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยาและหัวข้อ 6.5 – คำแนะนำในการใช้ยา)

ความเข้มข้นของสารละลายและอัตราสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ ควรผสมยา azithromycin ชนิดหยดเข้าหลอดเลือดดำให้ได้ความเข้มข้นของสารละลายเป็น 1 มก./มล.และให้โดยหยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 3 ชม. หรือเป็น 2 มก./มล.โดยหยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 1 ชม. ในการให้ยา azithromycin ชนิดหยดเข้าหลอดเลือดดำขนาด 500 มก. ควรใช้เวลาไม่ต่ำกว่า 1 ชม.

### ในเด็ก

ขนาดยาทั้งหมดที่ใช้ในเด็กไม่ว่าใช้ในการรักษาการติดเชื้อใด แนะนำว่าไม่ควรเกิน 1500 มก.

โดยทั่วไปขนาดยารวมทั้งหมดที่ให้ในเด็กคือ 30 มก./กก. การรักษาคอหอยอักเสบจากเชื้อ streptococcal pharyngitis ในเด็กนั้นควรได้รับขนาดยาที่แตกต่างกันไป (โปรดดูข้อมูลด้านล่าง)

ขนาดยารวมทั้งหมดที่ให้ในเด็กคือ 30 มก./กก. ควรแบ่งให้ 10 มก./กก. วันละครั้ง เป็นเวลา 3 วัน หรือให้เป็นเวลา 5 วัน โดยในวันแรกให้ยาขนาด 10 มก./กก. จากนั้นวันที่ 2-5 ให้ยาขนาด 5 มก./กก.

นอกจากขนาดยาในเด็กดังกล่าวข้างต้น การรักษาการติดเชื้อของหูชั้นกลางอย่างเฉียบพลันในเด็กสามารถให้ยาในครั้งเดียวขนาด 30 มก./กก. ได้

สำหรับการรักษาคอหอยอักเสบจากเชื้อ **streptococci (streptococcal pharyngitis)** ในเด็ก การให้ azithromycin ในขนาด 10 มก./กก. หรือ 20 มก./กก. วันละครั้ง เป็นเวลา 3 วัน พบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษา อย่างไรก็ตามขนาดยาสูงสุดที่ให้ต้องไม่เกิน 500 มก.ต่อวัน ในการวิจัยทางคลินิกเปรียบเทียบการให้ยาทั้งสองขนาด พบว่ามีประสิทธิผลทางคลินิกคล้ายกัน แต่ขนาดยา 20 มก./กก./วัน จัดแบคทีเรียได้ดีกว่า อย่างไรก็ตาม ตามปกติเพนนิซิลินเป็นยาที่ถูกเลือกสำหรับการรักษาโรคคอหอยอักเสบ (pharyngitis) จากเชื้อ *Streptococcus pyogenes* รวมถึงการป้องกันไข้รูมาติก (rheumatic fever)

สำหรับเด็กน้ำหนักต่ำกว่า 15 กก. ควรวัดปริมาณยาน้ำ azithromycin ชนิดผงสำหรับผสมน้ำรับประทานให้ตรงกับขนาดที่จะใช้จริงให้มากที่สุด ในเด็กหนัก 15 กก. หรือมากกว่าควรให้ยาน้ำ azithromycin ชนิดผงสำหรับผสมน้ำรับประทานตามคำแนะนำด้านล่างดังต่อไปนี้

**ยาน้ำ azithromycin ชนิดผงสำหรับผสมน้ำรับประทาน ขนาดยาทั้งหมดที่ให้ 30 มก./กก.**

น้ำหนัก (กก.)	วิธีให้ยารับประทาน 3 วัน	ขวด		ซอง	
		ขนาด (มก.)	ขนาดรับประทานต่อครั้ง	ขนาด (มก.)	ขนาดรับประทานต่อครั้ง
น้อยกว่า 15	10 มก./กก. วันละครั้ง ในวันที่ 1-3	600	*	100	*
15-25	200 มก. วันละครั้ง ในวันที่ 1-3	600	5 มล./*	100	2 ซอง/*
26-35	300 มก. วันละครั้ง ในวันที่ 1-3	900	7.5 มล./*	100	3 ซอง/*
36-45	400 มก. วันละครั้ง ในวันที่ 1-3	1200	10 มล./*	100	4 ซอง/*
มากกว่า 45	ตามขนาดยาผู้ใหญ่	1500	*	100	*

\* คำนวณตามน้ำหนักของผู้ป่วย

ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา azithromycin ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำในการรักษาการติดเชื้อในเด็ก

ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา azithromycin ในการป้องกันหรือรักษา MAC ในเด็ก ถ้าพิจารณาตามข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ในเด็ก การให้ยาขนาด 20 มก./กก. จะเหมือนกับที่ให้ยาขนาด 1200 มก. ในผู้ใหญ่ แต่ระดับสูงสุดของยาในเลือด ( $C_{max}$ ) สูงกว่าในผู้ใหญ่

### ประชากรกลุ่มเฉพาะ

**ในผู้สูงอายุ:** ใช้ขนาดยาเดียวกันกับผู้ใหญ่ ผู้ป่วยสูงวัยอาจเกิดหัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะ torsades de pointes ได้ง่ายกว่าผู้ป่วยอายุน้อยกว่า (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

**ในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง:** ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีค่า GFR 10-80 มล./นาที ควรระวังเมื่อให้ยา azithromycin ในผู้ป่วยที่มีค่า GFR น้อยกว่า 10 มล./นาที (ดูหัวข้อ 4.4 – คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยาและหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

**ในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่อง:** ในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องเพียงเล็กน้อยถึงปานกลาง อาจให้ยาขนาดเดียวกับผู้ป่วยที่ตับทำงานปกติได้ (ดูหัวข้อ 4.4 - คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

## 4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่ไวต่อ azithromycin, erythromycin, ยาปฏิชีวนะกลุ่ม macrolide หรือ ketolide ตัวอื่นๆ หรือ ส่วนประกอบอื่นๆ ที่แสดงไว้ในหัวข้อ 6.1 (ส่วนประกอบอื่นในตำรับ)

#### 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

##### ภาวะภูมิไวเกิน

เช่นเดียวกับ erythromycin และกลุ่มยา macrolide ตัวอื่น มีรายงานการแพ้อย่างร้ายแรงที่พบน้อยมาก ได้แก่ angioedema และ anaphylaxis (พบได้น้อยมากที่ทำให้ถึงกับเสียชีวิต) และปฏิกิริยาผิวหนังรวมถึง Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP), Stevens Johnson Syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) (พบได้น้อยมากที่ทำให้ถึงกับเสียชีวิต) และ Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) ปฏิกิริยาแพ้บางชนิดต่อยา azithromycin มีผลทำให้เกิดอาการขึ้นผื่นและทำให้ระยะเวลาการสังเกตอาการและการรักษานานขึ้น

หากเกิดปฏิกิริยาแพ้ยาขึ้น ควรหยุดยาและควรได้รับการรักษาที่เหมาะสม แพทย์ควรทราบว่าจะเกิดอาการแพ้ขึ้นอีกหลังหยุดให้การรักษาตามอาการแล้ว

##### ความเป็นพิษต่อตับ

เนื่องจากตับเป็นอวัยวะหลักในการขจัด azithromycin การใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับชัดเจน จึงควรใช้ความระมัดระวัง

มีรายงานตับทำงานผิดปกติ ตับอักเสบ ภาวะดีซ่านจากท่อน้ำดีคั่ง (cholestatic jaundice) เซลล์ตับตาย และตับวาย บางรายทำให้ถึงแก่ชีวิต ถ้ามีอาการและอาการแสดงของตับอักเสบให้หยุดใช้ยา azithromycin ทันที

##### กระเพาะอาหารส่วนไพโลรัสตีบในทารก (Infantile hypertrophic pyloric stenosis; IHPS)

มีรายงานกระเพาะอาหารส่วนปลายไพโลรัสตีบในทารก (IHPS) หลังจากใช้ azithromycin ในทารกแรกเกิด (การรักษาจนถึงอายุ 42 วัน) ควรแจ้งผู้ปกครองและผู้ดูแลให้ติดต่อแพทย์หากทารกอาเจียนหรือโยเยเมื่อป้อนนม

##### อนุพันธ์ของ ergot

ในผู้ป่วยที่ได้รับยาอนุพันธ์ของ ergot การให้ยาปฏิชีวนะกลุ่ม macrolide บางตัวร่วมด้วยก่อให้เกิดอาการ ergotism ยังไม่มีข้อมูลรายงานถึงความเป็นไปได้ของการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา ergot และ azithromycin อย่างไรก็ตามเนื่องจากมีความเป็นไปได้ในทางทฤษฎีของการเกิด ergotism จึงไม่ควรให้ azithromycin ร่วมกับยาอนุพันธ์ของ ergot

### การติดเชื้อซ้อน

เช่นเดียวกับยาปฏิชีวนะตัวอื่นๆ ระหว่างใช้ azithromycin แนะนำให้สังเกตอาการแสดงของการติดเชื้อซ้อน (superinfection) จากเชื้อที่ไม่ไวต่อยาซึ่งรวมถึงเชื้อราด้วย

### ท้องเสียที่สัมพันธ์กับเชื้อ *Clostridium difficile*

มีรายงานการเกิดอาการท้องเสียสัมพันธ์กับเชื้อ *Clostridium difficile* (CDAD) ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาปฏิชีวนะเกือบทุกชนิด รวมถึง azithromycin ด้วย และอาจจะจัดระดับความรุนแรงได้ตั้งแต่อาการท้องเสียเพียงเล็กน้อยไปจนถึงการตายจากภาวะลำไส้ใหญ่อักเสบ การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงจุลินทรีย์ที่มีอยู่ปกติในลำไส้ใหญ่ซึ่งนำไปสู่การเจริญเติบโตที่มากเกินไปของ *C. difficile*

*C. difficile* ผลิต toxin A และ B ซึ่งเป็นสาเหตุที่ก่อให้เกิดอาการท้องเสีย (CDAD) สายพันธุ์ที่ผลิต toxin ได้มากของ *C. difficile* เป็นสาเหตุของการเพิ่มขึ้นของอัตราการเกิดโรคและอัตราการตาย เนื่องจากการติดเชื้อนี้ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ และอาจจะต้องรักษาโดยวิธีผ่าตัด ลำไส้ใหญ่ อาการท้องเสีย (CDAD) จะต้องได้รับการพิจารณาในผู้ป่วยที่มีอาการท้องเสียหลังจากได้รับยาปฏิชีวนะทุกคน การติดตามประวัติการรักษาอย่างรอบคอบเป็นสิ่งจำเป็น เนื่องจากมีรายงานว่าเกิดอาการท้องเสีย (CDAD) หลังจากที่ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะมากกว่า 2 เดือน

### ไตบกพร่อง

ในผู้ป่วยที่มีค่า GFR น้อยกว่า 10 มล./นาที พบว่าปริมาณยา azithromycin ในเลือดเพิ่มขึ้น 33% (ดูหัวข้อ 5.2 – คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

### เบาหวาน

Azithromycin 40 มก./มล. ชนิดผงสำหรับผสมน้ำรับประทาน:



ข้อควรระวังสำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวาน: 5 มล.ของผงยาสำหรับผสมน้ำรับประทานที่ผสมน้ำแล้ว ประกอบด้วยน้ำตาลซูโครส 3.87 กรัม

จากการที่มีซูโครสเป็นส่วนประกอบ (3.87 กรัม/5 มล. ของผงยาสำหรับผสมน้ำรับประทานที่ผสมน้ำแล้ว) ยาชนิดนี้จึงไม่เหมาะสำหรับผู้ที่ไม่สามารถย่อยน้ำตาลฟรักโทสได้(กรรมพันธุ์ที่ไม่สามารถย่อยน้ำตาลฟรักโทสได้) มีการดูดซึมกลูโคส-กาแลกโทสที่ผิดปกติหรือขาดเอนไซม์ saccharase-isomaltase

### QT interval ช่วงนานขึ้น

การที่หัวใจเกิด repolarization และช่วง QT interval นานขึ้น ซึ่งทำให้ทราบว่าจะมีความเสี่ยงที่จะเกิดการเต้นของหัวใจผิดจังหวะและ torsades de pointes นั้น ถูกพบได้ในการรักษาด้วย ยากลุ่ม macrolides รวมทั้ง azithromycin (ดูหัวข้อ 4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา) ผู้สั่งจ่ายยาควรคำนึงถึงความเสี่ยงที่จะก่อให้เกิดภาวะช่วง QT interval ยาวขึ้นซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตด้วยเมื่อพิจารณาถึงข้อดีและข้อเสียของการใช้ azithromycin ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง ซึ่งรวมถึง

- ผู้ป่วยที่มีบันทึกช่วง QT interval นานขึ้นหรือเป็นแต่กำเนิด
- ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยตัวยาสำคัญอื่นที่ทราบว่าทำให้เกิดช่วง QT interval นานขึ้น เช่น ยารักษาหัวใจเต้นผิดจังหวะกลุ่ม IA และ III ยารักษาโรคจิตเภท ยาต้านอาการซึมเศร้า และยา กลุ่ม fluoroquinolone
- ผู้ป่วยที่ระบบอิเล็กโทรไลต์ถูกรบกวน โดยเฉพาะรายที่มีระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำกว่าปกติ และระดับแมกนีเซียมในเลือดต่ำกว่าปกติ
- ผู้ป่วยที่หัวใจเต้นช้าอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก หัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะ หรือหัวใจล้มเหลว
- ผู้ป่วยสูงวัยอาจพบ QT interval นานขึ้นที่เกี่ยวข้องกับยา ได้บ่อยกว่าผู้ป่วยอายุน้อย

### โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง (Myasthenia gravis)

มีรายงานการกำเริบของอาการของโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง (myasthenia gravis) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย azithromycin

### การให้ยาทางหลอดเลือดดำ

Azithromycin สำหรับฉีดควรละลายและเจือจางตามคำแนะนำและควรหยดยาเป็นระยะเวลาไม่ต่ำกว่า 60 นาที ไม่ควรให้ยาชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำแบบ bolus และฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยาและหัวข้อ 6.5 คำแนะนำในการใช้ยา)

## 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและอันตรกิริยาในรูปแบบอื่น

### Antacids

จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ถึงผลของการให้ยา antacid พร้อมกับ azithromycin พบว่าไม่มีผลต่อชีวประสิทธิผล (bioavailability) ทั้งหมดของ azithromycin ถึงแม้ว่าความเข้มข้นสูงสุดในซีรัมลดลงประมาณ 24% ในผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งสองตัวนี้ จึงไม่ควรจะรับประทานยาทั้งสองนี้พร้อมกัน

### Cetirizine

ในอาสาสมัครสุขภาพดีซึ่งได้รับยา azithromycin เป็นเวลา 5 วัน ร่วมกับ cetirizine 20 มก. ที่ระดับยาคงที่ (steady-state) ไม่พบว่าเกิดปฏิกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์และไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ QT interval ที่มีนัยสำคัญ

### Didanosine (dideoxyinosine)

ผู้เข้าร่วมการศึกษาซึ่งตรวจพบเชื้อเอช ไอ วี จำนวน 6 รายที่ได้รับยา azithromycin 1200 มก.ต่อวัน ร่วมกับ didanosine ขนาด 400 มก.ต่อวัน ไม่พบว่ามีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ที่ระดับยาคงที่ของ didanosine เมื่อเทียบกับยาหลอก

### Digoxin และ colchicine

การให้ยาพร้อมกันกับยาปฏิชีวนะในกลุ่ม macrolide รวมถึง azithromycin กับ P-glycoprotein substrates เช่น digoxin และ colchicine มีรายงานว่าผลทำให้ระดับ P-glycoprotein substrates ในซีรัมเพิ่มขึ้น ดังนั้น ถ้ามีการให้ azithromycin ร่วมกับ P-glycoprotein substrates เช่น digoxin อาจทำให้ระดับ digoxin ในซีรัมสูงขึ้นได้ จำเป็นต้องตรวจติดตามทางคลินิกและอาจตรวจระดับ digoxin ในซีรัมระหว่างการรักษาด้วย azithromycin และหลังจากหยุดให้ยาแล้ว

### Ergot

มีความเป็นไปได้ทางทฤษฎีที่จะเกิดอันตรกิริยาระหว่าง azithromycin กับอนุพันธ์ของ ergot (ดูหัวข้อที่ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

### Zidovudine

การให้ยา azithromycin ขนาด 1000 มก. ครั้งเดียว และขนาด 1200 มก. หรือ 600 มก. หลายครั้ง ติดต่อกัน มีผลเล็กน้อยต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา zidovudine ใน plasma หรือต่อการขับออกของ zidovudine หรือ glucuronide metabolite ทางปัสสาวะ อย่างไรก็ตามการให้ยา azithromycin จะเพิ่มความเข้มข้นของ phosphorylated zidovudine (ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่ออกฤทธิ์ทางคลินิก) ในเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด mononuclear ในกระแสโลหิต ซึ่งนัยสำคัญทางคลินิกของผลดังกล่าวยังไม่ชัดเจน แต่อาจเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วย

azithromycin ไม่มีปฏิกริยากับระบบ cytochrome P450 ที่ดับอย่างมีนัยสำคัญ จึงไม่น่าที่จะมีผลต่อปฏิกริยาระหว่างยาทางเภสัชจลนศาสตร์เช่นที่พบใน erythromycin หรือ macrolides อื่น ไม่พบว่า azithromycin ทำให้เกิดการเหนี่ยวนาหรือยับยั้ง cytochrome P450 ที่ดับโดยผ่านทาง cytochrome-metabolite complex

มีการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างยา azithromycin กับยาซึ่งผ่านขบวนการเมตาบอลิซึมของ cytochrome P450 อย่างมีนัยสำคัญดังต่อไปนี้

### **Atorvastatin**

การให้ยา atorvastatin (วันละ 10 มก.) ร่วมกับ azithromycin (วันละ 500 มก.) ไม่ทำให้ความเข้มข้นของยา atorvastatin ในพลาสมาเปลี่ยนแปลง (วิเคราะห์โดยวิธี HMG CoA-reductase inhibition) อย่างไรก็ตามมีรายงานหลังยาวางตลาดพบ rhabdomyolysis ในผู้ป่วยที่ได้รับ azithromycin ร่วมกับยากลุ่ม statin

### **Carbamazepine**

จากการศึกษาปฏิกริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี ไม่พบว่าการให้ยาร่วมกับ azithromycin มีผลที่มีนัยสำคัญต่อระดับยา carbamazepine หรือเมตาบอไลต์ที่ออกฤทธิ์ ของยานี้ในพลาสมา

### **Cimetidine**

จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ ถึงผลของการให้ cimetidine ครั้งเดียว 2 ชั่วโมงก่อนการให้ azithromycin ไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของ azithromycin

### ยาต้านการจับตัวเป็นลิ่มของเลือดประเภท Coumarin ชนิดรับประทาน

จากการศึกษาปฏิกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ในอาสาสมัครที่สุขภาพดีซึ่งรับประทานยา warfarin ขนาด 15 มก. ครั้งเดียว azithromycin ไม่เปลี่ยนแปลงฤทธิ์ต้านการจับตัวเป็นลิ่มของเลือดของ warfarin มีรายงานหลังยาวางจำหน่ายถึงการเสริมฤทธิ์ต้านการจับตัวเป็นลิ่มของเลือดเพิ่มขึ้นเมื่อให้ยา azithromycin ร่วมกับยาต้านการจับตัวเป็นลิ่มของเลือดประเภท coumarin ชนิดรับประทาน ถึงแม้ยังไม่พบว่า azithromycin เป็นสาเหตุก็ตาม ควรพิจารณาถึงความถี่ในการตรวจระวัง prothrombin time เมื่อให้ azithromycin แก่ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการจับตัวเป็นลิ่มของเลือดประเภท coumarin ชนิดรับประทาน

### Cyclosporin

จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ในอาสาสมัครที่สุขภาพดี ซึ่งได้รับ azithromycin ชนิดรับประทาน ขนาด 500 มก./วัน เป็นเวลา 3 วันและให้ cyclosporin ชนิดรับประทานขนาด 10 มก./กก. ครั้งเดียว พบว่า  $C_{max}$  และ  $AUC_{0-5}$  ของยา cyclosporin สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นจึงควรพิจารณาอย่างรอบคอบก่อนให้ยาทั้งสองตัวร่วมกัน ถ้ามีความจำเป็นที่ต้องให้ยาร่วมกัน ควรตรวจระวังระดับยา cyclosporin และปรับขนาดยาตามผลที่ตรวจได้

### Efavirenz

การให้ยา azithromycin ขนาด 600 มก. ครั้งเดียวร่วมกับ efavirenz วันละ 400 มก. เป็นเวลา 7 วัน ไม่มีผลต่อการเกิดปฏิกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีนัยสำคัญทางคลินิก

### Fluconazole

การให้ยา azithromycin ขนาด 1200 มก. ครั้งเดียว ร่วมกับ fluconazole ขนาด 800 มก. ครั้งเดียว ไม่เปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของ fluconazole ปริมาณยาในเลือดและค่าครึ่งชีวิตของ azithromycin ไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อใช้ร่วมกับ fluconazole แต่พบว่าค่า  $C_{max}$  ของ azithromycin ลดลง (18%) ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก

### Indinavir

การให้ยา azithromycin ขนาด 1200 มก. ครั้งเดียว ร่วมกับ indinavir ขนาด 800 มก. วันละ 3 ครั้งเป็นเวลา 5 วัน ไม่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ indinavir อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### **Methylprednisolone**

จากการศึกษาปฏิกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ในอาสาสมัครที่สุขภาพดี พบว่า azithromycin ไม่มีผลที่มีนัยสำคัญต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ methylprednisolone

### **Midazolam**

ในอาสาสมัครที่สุขภาพดี การให้ azithromycin ชนิดรับประทานขนาด 500 มก./วัน เป็นเวลา 3 วัน ร่วมกับ midazolam ขนาด 15 มก.ครั้งเดียว ไม่ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของ midazolam อย่างมีนัยสำคัญคลินิก

### **Nelfinavir**

การให้ยา azithromycin ขนาด 1200 มก. ร่วมกับ nelfinavir ที่ระดับยาในเลือดคงที่ (750 มก.วันละ 3 ครั้ง) มีผลให้ความเข้มข้นของ azithromycin เพิ่มขึ้น ไม่ก่อให้เกิดผลที่มีนัยสำคัญทางคลินิก ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยา

### **Rifabutin**

การให้ยา azithromycin ร่วมกับ rifabutin ไม่มีผลต่อความเข้มข้นของยาตัวใดตัวหนึ่งในซีรัม พบภาวะเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ต่ำ (neutropenia) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย azithromycin ร่วมกับ rifabutin แม้ว่าภาวะเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ต่ำมีความเกี่ยวเนื่องกับการใช้ยา rifabutin อย่างไรก็ตามยังไม่มีหลักฐานว่า azithromycin เป็นสาเหตุ (ดูหัวข้อ 4.8 - ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา)

### **Sildenafil**

ในอาสาสมัครชายที่สุขภาพดี ไม่พบว่า azithromycin (วันละ 500 มก. เป็นเวลา 3 วัน) มีผลต่อ AUC และ C<sub>max</sub> ของ sildenafil และเมตาบอไลต์ที่สำคัญที่อยู่ในกระแสโลหิต

### **Terfenadine**

จากรายงานการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ไม่พบหลักฐานว่ามีปฏิกิริยาระหว่างยา azithromycin กับ terfenadine มีรายงานผู้ป่วยซึ่งพบน้อยมากที่ความเป็นไปได้ของการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาทั้งสองไม่สามารถตัดออกได้อย่างสิ้นเชิง อย่างไรก็ตามไม่มีหลักฐานที่บ่งเฉพาะว่ามีปฏิกิริยาระหว่างยาทั้งสองเกิดขึ้น

### Theophylline

จากการศึกษาในอาสาสมัครที่สุขภาพดี ไม่พบหลักฐานว่ามีปฏิกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีนัยสำคัญทางคลินิกเมื่อให้ azithromycin ร่วมกับ theophylline

### Triazolam

ในอาสาสมัครที่สุขภาพดีจำนวน 14 ราย ให้ยา azithromycin ขนาด 500 มก. ในวันที่ 1 และ 250 มก. ร่วมกับ triazolam ขนาด 0.125 มก. ในวันที่ 2 ไม่พบว่ามีผลต่อตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของ triazolam ที่มีนัยสำคัญเมื่อเทียบการให้ triazolam ร่วมกับยาหลอก

### Trimethoprim / sulfamethoxazole

การให้ยา trimethoprim / sulfamethoxazole DS (160 มก./800 มก.) เป็นเวลา 7 วัน ร่วมกับ azithromycin 1200 มก. ในวันที่ 7 ไม่มีผลต่อค่าระดับความเข้มข้นสูงสุดของยา ปริมาณยาในเลือดหรือการกำจัด trimethoprim หรือ sulfamethoxazole ออกทางปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญ ความเข้มข้นของ azithromycin ในเลือดเหมือนกับที่พบในการศึกษาอื่นๆ

## 4.6 การใช้ยาในภาวะเจริญพันธุ์ ระหว่างมีครรภ์และให้นมบุตรสตรีมีครรภ์

การศึกษาการสืบพันธุ์ในสัตว์ซึ่งได้รับยาจนถึงในระดับยาที่ทำให้เกิดพิษต่อสัตว์ที่มีตัวอ่อนอย่างปานกลาง ในการศึกษานี้ ไม่มีหลักฐานว่าเกิดอันตรายต่อตัวอ่อนจากยา azithromycin มีข้อมูลจำนวนมากจากการศึกษาเชิงสังเกตที่ได้ดำเนินการในหลายประเทศเกี่ยวกับการสัมผัสยา azithromycin ในระหว่างตั้งครรภ์เมื่อเทียบกับการไม่ใช้ยาปฏิชีวนะหรือการใช้ยาปฏิชีวนะอีกชนิดหนึ่งในระหว่างช่วงเวลาเดียวกัน แม้ว่าการศึกษาส่วนใหญ่ไม่ได้บ่งชี้ถึงความสัมพันธ์กับผลที่ไม่พึงประสงค์ต่อทารกในครรภ์ เช่น สภาวะวิรูปแต่กำเนิดรุนแรงหรือสภาวะวิรูปทางหัวใจและหลอดเลือด แต่หลักฐานทางวิทยาการระบาดของการมีความเสี่ยงสูงขึ้นในการแท้งบุตรหลังการสัมผัสยา azithromycin ในช่วงแรกของการตั้งครรภ์มีอยู่จำกัด

ควรใช้ azithromycin ในระหว่างการตั้งครรภ์เมื่อมีความจำเป็นทางคลินิกเท่านั้นและคาดว่าประโยชน์ของการรักษาจะมีมากกว่าความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นเล็กน้อยใด ๆ ซึ่งอาจเกิดขึ้น

### สตรีให้นมบุตร

มีข้อมูลจำกัดจากวารสารตีพิมพ์ (การศึกษาด้วยวิธีให้ยาเพียงครั้งเดียว (single dose studies) จำนวนสองการศึกษา [ให้ยาโดยการรับประทานและฉีดเข้าหลอดเลือดดำ] และรายงานผู้ป่วย (case report)) บ่งชี้ว่ามี azithromycin ในน้ำนมมนุษย์ที่มีค่ามัธยฐานของขนาดยาสูงสุดประจำวัน โดยประมาณที่ 0.1 ถึง 0.7 มก./กก./วัน ช่วงขนาดยานี้มาจากการศึกษาด้วยวิธีให้ยา azithromycin โดยการรับประทานและฉีดเข้าหลอดเลือดดำเพียงครั้งเดียว ไม่พบว่ามีผลไม่พึงประสงค์ร้ายแรงของ azithromycin ต่อทารกที่ดื่มนมแม่

จะต้องพิจารณาว่าควรหยุดให้นมบุตรหรือจะหยุด/งดเว้นการรักษาด้วย azithromycin โดยพิจารณาถึงประโยชน์ของการให้นมบุตรสำหรับทารกและประโยชน์ของการรักษาที่มีต่อแม่

### การเจริญพันธุ์

ในการศึกษาการเจริญพันธุ์ในหนู rat พบ azithromycin ลดอัตราการตั้งท้องของหนู แต่ยังไม่ทราบความสัมพันธ์ในมนุษย์

#### 4.7 ผลต่อความสามารถในการขับรถยนต์หรือควบคุมเครื่องจักรกล

ยังไม่มีหลักฐานที่จะชี้ให้เห็นว่า azithromycin อาจมีผลต่อความสามารถในการขับที่เครื่องยนต์หรือควบคุมเครื่องจักรกลของผู้ป่วย

#### 4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา

ผู้ป่วยทนต่อยา azithromycin ได้ดี โดยมีอุบัติการณ์เกิดผลข้างเคียงต่ำ

#### มีรายงานผลอันไม่พึงประสงค์จากการวิจัยทางคลินิก ดังต่อไปนี้

ระบบโลหิตและน้ำเหลืองผิดปกติ: บางครั้งพบ neutrophil ต่ำ (neutropenia) เล็กน้อยชั่วคราวในการวิจัยทางคลินิก

หูและห้องหูชั้นในผิดปกติ: มีรายงานถึงความผิดปกติของการได้ยิน (รวมทั้ง หูตึง หูหนวก และ/หรือ เสียงอื้อ (tinnitus)) ในผู้ป่วยบางรายที่ใช้ azithromycin ส่วนมากเกิดร่วมกับการได้ยาในขนาดสูงเป็นระยะเวลานานในโครงการวิจัย จากข้อมูลการติดตามผู้ป่วยเหล่านี้ที่รวบรวมได้ พบว่าส่วนใหญ่จะกลับคืนเป็นปกติ

ภาวะแพ้ยาและลำไส้ผิดปกติ: คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย อุจจาระเหลว แน่นท้อง (ปวด/ เสียด) และท้องอืด

ตับและทางเดินน้ำดีผิดปกติ: การทำงานของตับผิดปกติ

ผิวหนังและชั้นใต้ผิวหนังผิดปกติ: ปฏิกริยาการแพ้ยา รวมทั้ง ขึ้นผื่น (rash) และ angioedema

ความผิดปกติทั่วไปและบริเวณที่ให้ยาเข้าทางหลอดเลือด: ปวดและอักเสบบริเวณที่หยดยาเข้าหลอดเลือดดำ

### **มีรายงานผลอันไม่พึงประสงค์จากการวิจัยทางคลินิกในการป้องกันและรักษา DMAC ดังต่อไปนี้**

ผลอันไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด (มากกว่า 5% ในแต่ละกลุ่มการรักษา) ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ที่ได้รับ azithromycin ในการป้องกัน DMAC ได้แก่ ท้องเสีย ปวดท้อง คลื่นไส้ ถ่ายเหลว ท้องอืด อาเจียน อาหารไม่ย่อย ขึ้นผื่น คัน ปวดศีรษะ และปวดข้อ

เมื่อให้ azithromycin วันละ 600 มก. เพื่อรักษาการติดเชื้อ DMAC เป็นระยะเวลานาน ผลข้างเคียงจากการใช้ยาที่มีรายงานบ่อยที่สุด ได้แก่ ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ท้องอืด ปวดศีรษะ การมองเห็นผิดปกติและการไต่ยิบบกพร่อง

**มีรายงานเพิ่มเติมถึงผลอันไม่พึงประสงค์หลังจากยารวบรวมจำหน่าย ดังนี้**  
การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต: โรคเชื้อรา (moniliasis) และช่องคลอดอักเสบ  
ระบบโลหิตและน้ำเหลืองผิดปกติ: ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia)

ระบบภูมิคุ้มกันร่างกายผิดปกติ: anaphylaxis (มีการตายน้อยมาก) (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

ระบบการเผาผลาญและระบบโภชนาการผิดปกติ: เบื่ออาหาร



จิตประสาทผิดปกติ: ปฏิกริยาก้าวร้าว ตื่นเต้นเกินไป (nervousness) กระสับกระส่าย (agitation) และวิตกกังวล (anxiety)

ระบบประสาทผิดปกติ: มีนงง/เวียนศีรษะ ชัก ปวดศีรษะ เคลื่อนไหวตลอดเวลาไม่อยู่นิ่ง (hyperactivity) ความไวต่อการสัมผัสน้อยลง (hypoesthesia) อากาชา (paresthesia) ง่วงนอน และหน้ามืดเป็นลมเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงสมองไม่พอ มีรายงานการสูญเสียการได้ยินและรับรสน้อย

หูและห้องหูชั้นในผิดปกติ: หูหนวก มีเสียงในหู การได้ยินบกพร่อง และอาการรู้สึกหมุน

หัวใจผิดปกติ: มีรายงานอาการใจสั่นและหัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmia) รวมถึง ventricular tachycardia มีรายงานการเกิด QT prolongation และ torsades de pointes น้อยมาก (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

หลอดเลือดผิดปกติ: ความดันโลหิตต่ำ

กระเพาะอาหารและลำไส้ผิดปกติ: อาเจียน/ท้องเสีย (ซึ่งน้อยมากที่จะทำให้เกิดอาการแห้งขาดน้ำ (dehydration) อาหารไม่ย่อย ท้องผูก pseudomembranous colitis ตับอ่อนอักเสบ และมีรายงานน้อยมากของการเกิดลิ้นเปลี่ยนสี (tongue discoloration)

ตับ/ทางเดินน้ำดีผิดปกติ: โรคตับอักเสบและการเกิดดีซ่านจากการอุดตันของท่อน้ำดี และมีน้อยรายมากที่เซลล์ตับตายและตับล้มเหลวที่ทำให้เสียชีวิต (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา- ความเป็นพิษต่อตับ)

ผิวหนังและชั้นใต้ผิวหนังผิดปกติ: ปฏิกริยาการแพ้ยาได้แก่ คัน ขึ้นผื่น (rash) แพ้แสง (photosensitivity) บวม ผื่นลมพิษ และ angioedema ปฏิกริยาทางผิวหนังอย่างร้ายแรง ได้แก่ erythema multiforme, AGEP, SJS, TEN และ DRESS มีรายงานเกิดขึ้นน้อยมาก

กล้ามเนื้อและกระดูก เนื้อเยื่อเกี่ยวพันผิดปกติ: อาการปวดข้อ

ไตและทางเดินปัสสาวะผิดปกติ: interstitial nephritis และไตวายเฉียบพลัน

ความผิดปกติทั่วไปและบริเวณที่ให้ยาเข้าทางหลอดเลือด: ภาวะอ่อนแรง (asthenia) ล้า (fatigue) และรู้สึกไม่สบายกาย (malaise)

#### 4.9 การได้รับยาเกินขนาด

อาการไม่พึงประสงค์ของยา azithromycin ในขนาดสูงกว่าขนาดยาที่แนะนำพบเช่นเดียวกับที่พบในขนาดยาปกติ ในกรณีที่ได้รับประทานยาเกินขนาดควรให้การรักษาตามอาการและให้การรักษาแบบประคับประคองตามที่เหมาะสม

### 5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

#### 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

**Pharmacotherapeutic group: Macrolides, ATC code J01FA**

กลไกการออกฤทธิ์

azithromycin เป็นยาตัวแรกของกลุ่มยาย่อยในกลุ่มยาปฏิชีวนะ macrolides ที่เรียกว่า azalide และมีเคมีต่างจาก erythromycin ได้จากการสังเคราะห์ทางเคมีด้วยการเพิ่ม nitrogen atom ที่ lactone ring ของ erythromycin A ชื่อทางเคมีของ azithromycin คือ 9-deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin A มีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 749.0

azithromycin ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนของแบคทีเรียด้วยการจับกับ 23S rRNA ของ 50s ribosomal subunit ทำให้ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนในขั้นตอน transpeptidation/ translocation และยับยั้งการสร้าง 50S ribosomal subunit

สรีรวิทยาไฟฟ้าของหัวใจ

มีการศึกษาการเพิ่มขึ้นของ QTc interval ในการทดลองเชิงสุ่มแบบคู่ขนานที่ควบคุมด้วยยาหลอกในผู้รับการทดลองสุขภาพดีจำนวน 116 คน ซึ่งได้รับ chloroquine (1000 มก.) เพียงอย่างเดียวหรือได้รับร่วมกับ azithromycin (500 มก., 1000 มก. และ 1500 มก. หนึ่งครั้งต่อวัน) พบว่าการให้ azithromycin ร่วมด้วยเพิ่ม QTc interval โดยแปรผันตามขนาดยาและความเข้มข้น เมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ chloroquine เพียงอย่างเดียว นั้น การให้ยา ร่วมกับ azithromycin 500 มก., 1000 มก., และ 1500 มก. จะทำให้ค่าเฉลี่ยของการเพิ่มขึ้นของ QTcF สูงสุด (ขอบเขตบนที่ความเชื่อมั่น 95%) อยู่ที่เท่ากับ 5(10) มิลลิวินาที 7(12) มิลลิวินาที และ 9(14) มิลลิวินาที ตามลำดับ

### กลไกการดื้อต่อยา

กลไกการดื้อยาในกลุ่ม macrolides รวมถึง azithromycin ที่พบบ่อยมี 2 กลไก คือการปรับ target (พบบ่อยที่สุดโดยเติมหมู่เมธิลที่ 23S rRNA) และ active efflux กลไกการดื้อยาเหล่านี้แปรผันตามแต่สายพันธุ์ และในสายพันธุ์เดียวกัน ความชุกของการดื้อยาก็ต่างกันตามสภาพภูมิศาสตร์

การปรับเปลี่ยน ribosome ที่สำคัญที่สุดที่ลดการจับของ macrolide คือ post-transcriptional (N<sub>6</sub>)-dimethylation ของ adenine ที่ nucleotide A2058 (ระบบ *Escherichia coli* numbering) ของ 23S rRNA โดย methylase ถูกถอดรหัสโดยยีน *erm* (erythromycin ribosome methylase) การปรับเปลี่ยน ribosome มักใช้อธิบายการดื้อยาต้านเชื้อข้ามกลุ่ม (MLS<sub>B</sub> phenotype) กับกลุ่มยาที่บริเวณที่จับกับ ribosome บางส่วนเป็นบริเวณเดียวกับกลุ่มยา macrolide เช่น lincosamides (รวม clindamycin) และ streptogramin B (ตัวอย่าง ซึ่งรวม quinupristin ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ quinupristin/ dalfopristin) ยีน *erm* จะต่างกันในแต่ละที่เรียกต่างสายพันธุ์ โดยเฉพาะ streptococci และ staphylococci ความไวต่อยา macrolide อาจเป็นผลจากการกลายพันธุ์ของยีนที่พบบ่อยน้อยกว่าที่ตำแหน่ง nucleotide A2058 และ A2059 และ ที่บางตำแหน่งอื่นของ 23S rRNA หรือส่วน subunit ที่ใหญ่ของ ribosomal protein L4 และ L22

Efflux pump เกิดในสายพันธุ์แบคทีเรียจำนวนหนึ่ง รวมทั้งแกรมลบ เช่น *Haemophilus influenzae* (อาจดูจากที่ซึ่งเชื่อมีค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ [minimal inhibitory concentrations; MICs] ที่สูงกว่า) และ staphylococci efflux pump ของเชื้อ streptococci และ enterococci ถูกถอดรหัสจากยีน *mef* (A) ซึ่งจะมีผลต่อยา macrolide ที่มีวงแหวน 14 และ 15 อะตอม (ได้แก่ erythromycin และ azithromycin ตามลำดับ)

### วิธีตัดสินความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยา azithromycin ในหลอดทดลอง

การทดสอบความไวของเชื้อต่อยาควรทำโดยใช้วิธีทางห้องปฏิบัติการที่ได้มาตรฐาน เช่น Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ซึ่งรวม dilution method (กำหนดค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่เชื้อยังตอบสนอง) และ disc susceptibility method ทั้ง CLSI และ European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) มีเกณฑ์การแปลผลสำหรับวิธีเหล่านี้ให้

จากการศึกษาจำนวนหนึ่ง แนะนำให้ทดสอบฤทธิ์ของ azithromycin ในหลอดทดลองที่อุณหภูมิห้อง เพื่อความเป็นกรด ต่างของสารเลี้ยงเชื้อ ระดับคาร์บอนไดออกไซด์ที่สูงขึ้น มักมีผลลดความเป็นกรด ต่างของสารเลี้ยงเชื้อของ streptococci และ anaerobe และบางครั้งกับสายพันธุ์อื่น ซึ่งส่งผลเสียต่อ ค่าความแรงของ azithromycin มากกว่ายาตัวอื่นในกลุ่ม macrolide

CLSI susceptibility breakpoint ขึ้นกับการเจือจางอาหารเลี้ยงเชื้อหรือการทดสอบการเจือจางวัณ เลี้ยงเชื้อ โดยการบ่มเชื้อที่อุณหภูมิห้อง แสดงดังตารางด้านล่าง:

**เกณฑ์การแปลผล CLSI Dilution Susceptibility**

เชื้อ	Broth microdilution MIC (มก./ลิตร)		
	ตอบสนองต่อยา	ปานกลาง	ดื้อยา
<i>Haemophilus species</i>	≤4	-	<sup>b</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0.25	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤2	-	<sup>b</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤2	4	≥8
<i>Streptococci</i> <sup>a</sup>	≤0.5	1	≥2

<sup>a</sup> รวม *streptococcus pneumoniae*, β - hemolytic streptococci และ viridians streptococci

<sup>b</sup> ข้อมูลปัจจุบันของเชื้อที่ดื้อยาทำให้ไม่สามารถจัดกลุ่มใดๆ นอกเหนือจากไวต่อยา ถ้าสายพันธุ์ที่ให้ผล MIC นอกเหนือจากไวต่อยา จะถูกส่งไปใช้เป็นตัวอ้างอิงในห้องปฏิบัติการสำหรับการทดสอบอื่นๆ การเลี้ยงเชื้อทำที่อุณหภูมิห้อง

CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute, MIC = ค่าความเข้มข้นของยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ แหล่งที่มา: CLSIM45, 2015; CLSIM100, 2018

การทดสอบความไวของเชื้อต่อยาอาจใช้วิธี disk diffusion เป็นการวัดเส้นผ่าศูนย์กลางของเขตที่เชื้อ ไม่เจริญ (inhibition zone) หลังจากบ่มเชื้อที่อุณหภูมิห้อง disk จะมีตัวยา azithromycin 15 ไมโครกรัม เกณฑ์การแปลผล inhibition zone จัดทำโดย CLSI บนพื้นฐานความสัมพันธ์กับค่า ความเข้มข้นต่ำสุดที่ยับยั้งเชื้อ ดังตารางด้านล่าง:

**เกณฑ์การแปลผล CLSI Disk Zone**

**Disk inhibition zone diameter (มม.)**

เชื้อ	ตอบสนองต่อยา	ปานกลาง	ดี
<i>Haemophilus species</i>	≥12	-	-
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≥26	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	≥20	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	≥18	14-17	≤ 13
Streptococci <sup>a</sup>	≥18	14-17	≤ 13

<sup>a</sup> รวม *Streptococcus pneumoniae*, β-hemolytic streptococci และ viridans streptococci.

ปมเชื้อที่อุณหภูมิห้อง.

CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute;.

มม. = มิลลิเมตร

แหล่งที่มา: CLSIM45, 2015; CLSIM100, 2018

ควรตรวจสอบความถูกต้องของทั้งสองวิธี dilution และ disk diffusion test โดยใช้สายพันธุ์ที่ควบคุมคุณภาพ ที่ระบุโดย CLSI ค่าที่ยอมรับได้เมื่อทดสอบ azithromycin กับเชื้อเหล่านี้อยู่ในตารางด้านล่าง:

### ช่วงการควบคุมคุณภาพสำหรับการทดสอบความไวต่อยา azithromycin

Broth microdilution MIC	
เชื้อ	ช่วงการควบคุมคุณภาพ (มก./ลิตร azithromycin)
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	1-4
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0.5-2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0.06-0.25

  

Disk inhibition zone diameter (disk 15 ไมโครกรัม)	
เชื้อ	ช่วงการควบคุมคุณภาพ (มม.)
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	13-21
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	21-26
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	19-25

## ช่วงการควบคุมคุณภาพสำหรับการทดสอบความไวต่อยา azithromycin

### Broth microdilution MIC

<b>เชื้อ</b>	<b>ช่วงการควบคุมคุณภาพ (มก./ลิตร azithromycin)</b>
--------------	--

บ่มเชื้อที่อุณหภูมิห้อง

CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute; MIC = Minimal inhibitory concentration;

มม. = มิลลิเมตร

แหล่งที่มา: CLSIM100, 2018

EUCAST ได้จัดทำ susceptibility breakpoint สำหรับ azithromycin โดยกำหนดจากค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ยับยั้งเชื้อ (MIC) เกณฑ์ EUCAST susceptibility เป็นดังตารางด้านล่าง:

### EUCAST Susceptibility Breakpoints สำหรับ Azithromycin

	ความเข้มข้นต่ำสุดที่ยับยั้งเชื้อ (มก./ลิตร)	
	ตอบสนองต่อยา	ดื้อยา
<i>Staphylococcus</i> species	$\leq 1$	$> 2$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0.25$	$> 0.5$
$\beta$ -hemolytic streptococci <sup>a</sup>	$\leq 0.25$	$> 0.5$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0.12$	$> 4$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0.25$	$> 0.5$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0.25$	$> 0.5$

<sup>a</sup> รวม Groups A, B, C, G.

EUCAST = European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; MIC = Minimal inhibitory concentration

แหล่งที่มา: เว็บไซต์ของ EUCAST

**EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 8.0, valid from 2018-01-01**

[www.eucast.org/.../EUCAST.../Breakpoint\\_tables/v\\_8.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](http://www.eucast.org/.../EUCAST.../Breakpoint_tables/v_8.0_Breakpoint_Tables.pdf)

ขอบเขตของยาปฏิชีวนะ

ความชุกของการดื้อต่อยาที่เกิดขึ้นในภายหลังอาจแตกต่างกันไปตามภูมิศาสตร์ และระยะเวลา และควรมีข้อมูลเฉพาะถิ่นของการดื้อต่อยาโดยเฉพาะในการรักษาโรคติดเชื้ออย่างรุนแรง ควรปรึกษาผู้เชี่ยวชาญตามความจำเป็นเมื่อเกิดความชุกของการดื้อต่อยาที่ทำให้การใช้ยานั้นอย่างน้อยที่สุดในการติดเชื้อบางชนิดเป็นที่กังวล

Azithromycin แสดงให้เห็นว่ามีการดื้อยาข้ามสายพันธุ์เกิดกับเชื้อแกรมบวกที่ดื้อต่อ erythromycin ตามที่กล่าวไปแล้ว การปรับเปลี่ยนบาง ribosome มีผลดื้อยาข้ามกลุ่มกับยาต้านเชื้อแบคทีเรียกลุ่มอื่นที่บริเวณที่จับกับ ribosome เป็นบริเวณเดียวกับกลุ่มยา macrolide เช่น lincosamide (รวมทั้ง clindamycin) และ streptogramin B (ตัวอย่าง ซึ่งรวม quinupristin ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ quinupristin/dalfopristin) การลดความไวต่อเชื้อของยา macrolide มีบันทึกไว้โดยเฉพาะใน *Streptococcus pneumoniae* และ *Staphylococcus aureus* และพบใน viridans streptococci และใน *Streptococcus agalactiae*

#### **เชื้อที่ปกติไวต่อ azithromycin ได้แก่**

แบคทีเรียที่อาศัยออกซิเจนและเป็นแกรมบวก (เชื้อที่ไวต่อ erythromycin): *S. aureus*, *S. agalactiae*\*, *S. pneumoniae*\*, *S. pyogenes*\*,  $\beta$ -hemolytic streptococci (group C, F, G) และ viridans group streptococci เชื้อที่ดีคือ macrolide ที่พบค่อนข้างบ่อยระหว่างเชื้อที่อาศัยออกซิเจนและเชื้อแกรมบวก โดยเฉพาะ methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) และ penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP)

แบคทีเรียที่อาศัยออกซิเจนและเป็นแกรมลบ: *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus ducreyi*\*, *Haemophilus influenzae*\*, *Haemophilus parainfluenzae*\*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*\* และ *Neisseria gonorrhoeae*\*, *Pseudomonas* spp. และ *Enterobacteriaceae* ส่วนใหญ่โดยธรรมชาติดื้อต่อ azithromycin แม้ว่า azithromycin ใช้รักษาการติดเชื้อ *Salmonella enterica*

เชื้อที่ไม่อาศัยออกซิเจน: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp. และ *Prevotella bivia*

แบคทีเรียสายพันธุ์อื่น: *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*\*, *Mycoplasma pneumoniae*\*, *Treponema pallidum* และ *Ureaplasma urealyticum*

เชื้อฉวยโอกาสที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ HIV: MAC\*, และ eukaryotic microorganism  
*Pneumocystis jirovecii* และ *Toxoplasma gondii*

\*ประสิทธิภาพของ azithromycin ต่อสายพันธุ์ที่ระบุถูกแสดงให้เห็นจากการวิจัยทางคลินิก

## 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

### การดูดซึม

ในคนหลังจากรับประทาน azithromycin ยากระจายทั่วร่างกายโดยมีชีวประสิทธิผล (bioavailability) ประมาณ 37% การให้ยาแคปซูล azithromycin หลังอาหารหนักลดชีวประสิทธิผลลงอย่างน้อย 50% ระดับยาในเลือดจะขึ้นสูงสุดในเวลา 2 ถึง 3 ชั่วโมง

### การกระจายตัว

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบความเข้มข้นของ azithromycin สูงใน phagocyte และในแบบทดลองพบว่า phagocyte ในระยะ active phagocytosis ปล่อยปริมาณ azithromycin ออกมาในความเข้มข้นที่สูงกว่า phagocyte ที่ไม่ได้รับการกระตุ้น (non-stimulated) เป็นผลให้มีการนำยา azithromycin ไปยังบริเวณที่ติดเชื้อด้วยความเข้มข้นที่สูงในสัตว์ทดลอง

การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ในมนุษย์พบว่าระดับยา azithromycin ในเนื้อเยื่อจะสูงกว่าในพลาสมา (สูงได้ถึง 50 เท่าของระดับสูงสุดที่พบในพลาสมา) แสดงให้เห็นว่ายานี้จับกับเนื้อเยื่อได้ดีมาก หลังรับประทานขนาด 500 มก. ครั้งเดียว ระดับยาในเนื้อเยื่อที่เป็นเป้าหมายของการรักษา เช่น ที่ปอด ทอนซิล และต่อมลูกหมากสูงเกิน MIC<sub>90</sub> ของเชื้อซึ่งมักเป็นสาเหตุของโรค

หลังการรับประทานยา azithromycin ขนาดวันละ 600 มก. ค่า C<sub>max</sub> เท่ากับ 0.33 มก./มล. และ 0.55 มก./มล. ในวันที่ 1 และวันที่ 22 ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นสูงสุดของยาในเม็ดเลือดขาว (leukocytes) ซึ่งเป็นตำแหน่งสำคัญของการติดเชื้อ MAC แบบแพร่กระจาย (disseminated MAC infection) เท่ากับ 252 มก./มล. (±49%) และคงค่าความเข้มข้นมากกว่า 146 มก./มล. (±33%) เป็นเวลา 24 ชั่วโมงที่ระดับยาคงที่

### การกำจัดยา



ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาในพลาสมาใกล้เคียงกับค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาในเนื้อเยื่อ 2-4 วัน โดยการประมาณการณ์ 12% ของขนาดยาที่ฉีดเข้าหลอดเลือดดำจะถูกขับออกทางปัสสาวะในสภาพเดิมภายใน 3 วัน ซึ่งส่วนใหญ่ถูกขับออกใน 24 ชั่วโมงแรก การขับ azithromycin ออกทางน้ำดีเป็นวิธีหลักในการขับยาออกในสภาพที่ไม่เปลี่ยนแปลงหลังรับประทานยา พบยาในสภาพไม่เปลี่ยนแปลง ความเข้มข้นสูงมากอยู่ในน้ำดีของคน พร้อมกับสารเมตาบอไลต์ของยา 10 ตัว ซึ่งเกิดจาก N- และ O-demethylation, hydroxylation ของ desosamine และ aglycone rings และจากการแยกตัวของ cladinose conjugate เมื่อทำการเปรียบเทียบการตรวจวิเคราะห์โดยวิธี HPLC และวิธีทางจุลชีววิทยา (microbiology) ในเนื้อเยื่อพบว่าสาร metabolites ไม่มีส่วนต่อการออกฤทธิ์ทางจุลชีววิทยาของ azithromycin

### เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

#### ผู้สูงอายุ

หลังจากให้ยา 5 วันพบว่าค่า AUC ในอาสาสมัครสูงอายุ (อายุมากกว่า 65 ปี) สูงกว่าในคนหนุ่มสาว (อายุต่ำกว่า 40 ปี) เล็กน้อย แต่ความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก ฉะนั้นจึงไม่ต้องมีการปรับขนาดยาเมื่อใช้ในผู้สูงอายุ

#### ไตบกพร่อง

เภสัชจลนศาสตร์ของ azithromycin ในผู้ป่วยที่มีค่า GFR 10-80 มล./นาที ไม่เกิดผลกระทบใดๆ เมื่อรับประทานยา azithromycin ขนาด 1 กรัมทันที พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่า AUC<sub>0-120</sub> (8.8 ไมโครกรัม·ชม./มล. เทียบกับ 11.7 ไมโครกรัม·ชม./มล.) C<sub>max</sub> (1.0 ไมโครกรัม/มล. เทียบกับ 1.6 ไมโครกรัม/มล.) และ CL<sub>r</sub> (2.3 มล./นาที/กก. เทียบกับ 0.2 มล./นาที/กก.) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า GFR น้อยกว่า 10 มล./นาที และกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า GFR มากกว่า 80 มล./นาที

#### ตับบกพร่อง

ในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องเพียงเล็กน้อย (Class A) ถึงปานกลาง (Class B) ไม่มีหลักฐานว่ามีการเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจนทางเภสัชจลนศาสตร์ในซีรัมของ azithromycin เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ตับทำงานปกติ ในผู้ป่วยเหล่านี้พบการกำจัด azithromycin ออกทางปัสสาวะเพิ่มมากขึ้นซึ่งอาจเป็นการทดแทนส่วนที่ถูกขับทางตับที่ลดน้อยลงไป

### 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยในสัตว์ทดลอง

Phospholipidosis (intracellular phospholipid accumulation) ถูกพบในเนื้อเยื่อหลายที่ (เช่น ตา dorsal root ganglia ตับ ฤงน้ำดี ไต ม้าม และ/หรือตับอ่อน) ของหนู mice หนู rat และสุนัขซึ่งได้รับ ยา azithromycin หลายๆ ครั้ง Phospholipidosis ถูกพบในเนื้อเยื่อของหนู rat และสุนัขแรกเกิด ปฏิบัติการนี้แสดงให้เห็นว่าสามารถผันกลับได้หลังจากที่หยุดการรักษาด้วย azithromycin ระดับ ความสำคัญของหลักฐานสำหรับสัตว์และมนุษย์ไม่ทราบ

## 6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

### 6.1 ส่วนประกอบอื่นในตำรับ

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม: ประกอบด้วย pregelatinized starch, calcium phosphate dibasic anhydrous, croscarmellose sodium, magnesium stearate, และ sodium lauryl sulfate ฟิล์มเคลือบเม็ดยา ประกอบด้วย hydroxypropyl methylcellulose, triacetin และ titanium dioxide (E171)

ยาผงสำหรับผสมน้ำรับประทาน: ประกอบด้วย sucrose (1.94 กรัม/ ยา azithromycin 100 มก.), sodium phosphate tribasic anhydrous, hydroxypropyl cellulose, xanthan gum, artificial cherry, กลิ่นวานิลลาครีมและกลิ่นกล้วยหอม

ยาผงบรรจุในซองสำหรับผสมน้ำรับประทาน: ประกอบด้วย sucrose (1.85 กรัม/ ยา azithromycin 100 มก.), sodium phosphate tribasic anhydrous, hydroxypropyl cellulose, xanthan gum, artificial cherry, กลิ่นวานิลลาครีมและกลิ่นกล้วยหอม

ยาผงละลายน้ำชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ: สูตรยาชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำประกอบด้วย citric acid (anhydrous) และ sodium hydroxide

### 6.2 ความไม่เข้ากันกับยาอื่น (Incompatibilities)

ยาชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ: ไม่ควรเติมสารอื่นที่ใช้ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ additives หรือยาใดๆ ลงใน azithromycin ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หรือหยดผ่านทางสายให้ยาเดียวกันพร้อมกัน

### 6.3 อายุยา

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม: โปรดดูรายละเอียดบนกล่อง

ยาผงบรรจุในขวดสำหรับผสมน้ำรับประทาน: 10 วันสำหรับยาที่ผสมน้ำแล้ว และสำหรับผงแห้งโปรตุคูรายละเอียดยิบบกลง

ยาผงบรรจุในซองสำหรับผสมน้ำรับประทาน: 24 ชั่วโมงสำหรับยาที่ผสมน้ำแล้ว สำหรับผงแห้งโปรตุคูรายละเอียดยิบบกลง

ยาผงละลายน้ำชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ: โปรตุคูรายละเอียดยิบบกลง

#### 6.4 ข้อควรระวังเป็นพิเศษในการเก็บยา

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม: เก็บไว้ที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30°C

ยาผงบรรจุในขวดสำหรับผสมน้ำรับประทาน: เก็บไว้ในอุณหภูมิที่อุณหภูมิต่ำกว่า 25°C สำหรับผงยาและที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30°C สำหรับยาที่ผสมน้ำแล้ว

ยาผงบรรจุในซองสำหรับผสมน้ำรับประทาน: เก็บไว้ที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30°C สำหรับผงยาและยาที่ผสมน้ำแล้ว

ยาผงละลายน้ำชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ: เก็บไว้ที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30°C (ดูหัวข้อ 6.5- คำแนะนำในการใช้ยา)

#### 6.5 คำแนะนำในการใช้ยา

ยาผงบรรจุในขวดสำหรับผสมน้ำรับประทาน: ให้เคาะขวดเพื่อให้ผงยาแยกจากกันไม่จับตัวเป็นก้อน เติมน้ำลงในขวดโดยใช้ถ้วยตวงที่มีขีดบอกปริมาณที่กำกับมากับกล่องยา สำหรับขวดขนาด 600 มก.(15 มล.)ให้เติมน้ำลงไป 9 มล. เขย่าให้เข้ากัน ให้เขย่าขวดยาทันทีก่อนรับประทานทุกครั้ง

ในเด็กน้ำหนักต่ำกว่า 15 กก. ควรวัดปริมาณยาน้ำแขวนตะกอนของ azithromycin ให้ตรงกับขนาดที่จะใช้จริงให้มากที่สุด สำหรับเด็กหนัก 15 กก.หรือมากกว่า ควรให้ยาโดยใช้ช้อนตวงยาที่กำกับมากับกล่อง

**ยาผงบรรจุในซองสำหรับผสมน้ำรับประทาน:** เทยาในซองทั้งหมดลงในน้ำ 4 มล. จะได้ยาคือ  
แขวนตะกอน 5 มล. หรือเทยาในซองทั้งหมดลงในน้ำ 5 มล. จะได้ยาคือแขวนตะกอน 6 มล. แล้ว  
คนให้ทั่วก่อนรับประทาน

### **ยาผงละลายน้ำชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ**

**การผสมยา -** เตรียมสารละลายเริ่มต้นของ azithromycin ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ โดยเติมน้ำ  
ปราศจากเชื้อสำหรับฉีด 4.8 มล. ลงในขวดยา (vial) ซึ่งมี azithromycin ชนิดผง 500 มก. และ

เขย่าจนกระทั่งยาละลายหมด เนื่องจาก azithromycin ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำถูกบรรจุภายใต้  
สภาวะสูญญากาศ แนะนำให้ใช้หลอดฉีดยามาตรฐานขนาด 5 มล. (non-automated) เพื่อตวงน้ำ  
ปราศจากเชื้อสำหรับฉีดให้ได้ปริมาณที่แน่นอน 4.8 มล. สารละลายที่ได้มีตัวยา azithromycin 100  
มก.ต่อสารละลาย 1 มล.

ยาที่ผสมแล้วพบว่ามีความคงตัวทางเคมีและกายภาพเป็นเวลา 24 ชั่วโมง เมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิต่ำกว่า  
30°C ยาที่เจือจางตามคำแนะนำจะมีความคงตัวทางเคมีและกายภาพเป็นเวลา 24 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ  
30°Cหรือต่ำกว่า หรือเป็นเวลา 7 วัน ถ้าเก็บในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 5°C

อย่างไรก็ตามตามหลักจุลชีววิทยา ควรใช้ยาทันที ถ้าไม่ใช่ทันทีผู้ใช้ต้องรับผิดชอบควบคุมสภาวะที่เก็บ  
และเวลาที่เก็บก่อนนำไปใช้ โดยปกติไม่ควรเก็บยาที่ผสมแล้วเกิน 24 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 2°C - 8°C  
(สำหรับกรณีที่มีการผสมยาไม่ได้ทำในสภาวะปลอดเชื้อที่ได้ควบคุมและตรวจสอบแล้ว)

ให้เจือจางสารละลายนี้ก่อนใช้ฉีดเข้าหลอดเลือดดำตามข้อแนะนำด้านล่าง

**การเจือจาง –** เตรียมสารละลาย azithromycin ความเข้มข้น 1.0 มก./มล.ถึง 2.0 มก./มล.. โดยดู  
สารละลาย azithromycin ความเข้มข้น 100 มก./มล. จำนวน 5 มล. ใส่ในสารเจือจางในปริมาณที่  
เหมาะสมต่อไปนี้

<b>ความเข้มข้นของสารละลายสุดท้าย (มก./มล.)</b>	<b>ปริมาณสารเจือจาง (มล.)</b>
1.0	500
2.0	250

สารละลายที่ใช้เจือจางได้มีดังนี้

Normal Saline (0.9% sodium chloride)

½ Normal Saline (0.45% sodium chloride)

5% Dextrose in Water

Lactated Ringer's Solution

5% Dextrose in ½ Normal Saline (0.45% sodium chloride) with 20 mEq KCl

5% Dextrose in Lactated Ringer's Solution

5% Dextrose in ⅓ Normal Saline (0.3% sodium chloride)

5% Dextrose in ½ Normal Saline (0.45% sodium chloride)

Normosol<sup>®</sup>-M in 5% Dextrose

Normosol<sup>®</sup>-R in 5% Dextrose

ควรตรวจสอบสารละลายยาฉีดที่ได้ด้วยตาเปล่าว่าไม่มีสิ่งปลอมปนก่อนใช้ ถ้าปรากฏสิ่งปลอมปนในสารละลายควรทิ้งยาฉีดนั้น

## 7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำเข้าหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร บริษัทไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด

คำเตือน (ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข)

1. ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยานี้
2. ยานี้อาจทำให้เกิดอันตรายต่อตับได้



## ZITHROMAX™

### 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ZITHROMAX™

### 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

**Film-coated Tablets:** Azithromycin dihydrate 262.05 mg equivalent to 250 mg azithromycin base.

**Powder for Oral Suspension:** Azithromycin dihydrate 209.64 mg/5 mL equivalent to 200 mg/5 mL of azithromycin base.

**Sachet 100 mg:** Azithromycin dihydrate 100.16 mg equivalent to 100 mg azithromycin base.

**Powder for Intravenous (IV) Solution:** Azithromycin dihydrate 524.1 mg equivalent to 500 mg azithromycin base.

### 3. PHARMACEUTICAL FORM

**Film-coated Tablets:** Azithromycin film-coated tablets are capsular shaped and contain azithromycin dihydrate equivalent to 250 mg azithromycin and engraved with "ZTM250" on one side and "Pfizer" on the reverse.

**Powder for Oral Suspension:** Azithromycin powder for oral suspension is presented as a dry powder which yields, on reconstitution with water, a white to off-white suspension containing the equivalent of 200 mg azithromycin per 5 mL.

**Sachets:** Azithromycin pediatric sachets contain a dry powder which yields, when added to

water, a white to off-white suspension, cherry/banana with a slight vanilla odor containing the equivalent of 100 mg.

**Powder for Intravenous Solution:** Azithromycin is supplied in a lyophilized form under a vacuum in a 10 mL vial equivalent to 500 mg azithromycin for IV administration. Upon reconstitution, azithromycin powder yields a solution containing the equivalent of 100 mg azithromycin per 1 mL.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic Indications

Azithromycin is indicated for infections caused by susceptible organisms; in lower respiratory tract infections including bronchitis and pneumonia, in odontostomatological infections, in skin and soft tissue infections, in acute otitis media and in upper respiratory tract infections including sinusitis and pharyngitis/tonsillitis. (Penicillin is the usual drug of choice in the treatment of *Streptococcus pyogenes* pharyngitis, including the prophylaxis of rheumatic fever. Azithromycin is generally effective in the eradication of streptococci from the oropharynx; however, data establishing the efficacy of azithromycin and the subsequent prevention of rheumatic fever are not available at present.)

In sexually transmitted diseases in men and women, azithromycin is indicated for the treatment of uncomplicated genital infections due to *Chlamydia trachomatis*. It is also indicated for the treatment of chancroid due to *Haemophilus ducreyi* and uncomplicated genital infections due to non-multiresistant *Neisseria gonorrhoeae*; concurrent infection with *Treponema pallidum* should be excluded.

Azithromycin is indicated, either alone or in combination with rifabutin, for prophylaxis against *Mycobacterium avium-intracellulare complex* (MAC) infection, an opportunistic infection prevalent in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV).

Azithromycin is indicated in combination with ethambutol for the treatment of disseminated MAC (DMAC) infection in patients with advanced HIV infection.

Azithromycin IV is indicated for the treatment of community-acquired pneumonia (CAP) caused by susceptible organisms, including *Legionella pneumophila*, in patients who require initial IV therapy.

Azithromycin IV is indicated for the treatment of pelvic inflammatory diseases (PID) caused by susceptible organisms (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis*) in patients who require initial IV therapy.

#### **4.2 Posology and Method of Administration**

Oral azithromycin should be administered as a single daily dose. The period of dosing with regard to infection is given below.

Azithromycin tablets and powder for oral suspension can be taken with or without food.

##### **In adults**

For the treatment of sexually transmitted diseases caused by *Chlamydia trachomatis* and *Haemophilus ducreyi*, the dose is 1000 mg as a single oral dose. For susceptible *Neisseria gonorrhoeae*, the recommended dose is 1000 mg or 2000 mg of azithromycin in combination with 250 mg or 500 mg ceftriaxone according to local clinical treatment guidelines. For patients who are allergic to penicillin and/or cephalosporins, prescribers should consult local treatment guidelines.

**For prophylaxis against MAC infections** in patients infected with the HIV, the dose is 1200 mg once per week.

**For the treatment of DMAC infections** in patients with advanced HIV infection, the recommended dose is 600 mg once a day. Azithromycin should be administered in combination with other antimycobacterial agents that have shown *in vitro* activity against MAC, such as ethambutol, at the approved dose.

**For the treatment of adult patients with CAP** due to the indicated organisms, the recommended dose of IV azithromycin is 500 mg as a single daily dose by the IV route for



at least 2 days. IV therapy should be followed by oral azithromycin at a single daily dose of 500 mg to complete a 7- to 10-day course of therapy. The timing of the conversion to oral therapy should be done at the discretion of the physician and in accordance with clinical response.

**For the treatment of adult patients with PID** due to the indicated organisms, the recommended dose of IV azithromycin is 500 mg as a single daily dose by the IV route for 1 or 2 days. IV therapy should be followed by oral azithromycin at a single daily dose of 250 mg to complete a 7-day course of therapy. The timing of the conversion to oral therapy should be done at the discretion of the physician and in accordance with clinical response. If anaerobic microorganisms are suspected of contributing to the infection, an antimicrobial anaerobic agent may be administered in combination with azithromycin.

For all other indications in which the oral formulation is administered, the total dosage of 1500 mg should be given as 500 mg daily for 3 days. As an alternative, the same total dose can be given over 5 days with 500 mg given on Day 1, then 250 mg daily on Days 2 to 5.

#### Intravenous administration

After reconstitution and dilution, the recommended route of administration for IV azithromycin is by IV infusion only. **Do not administer as an IV bolus or an intramuscular injection** (see section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use and section 6.5 Special Precautions for Disposal and Other Handling).

The infusate concentration and rate of infusion for azithromycin IV should be either 1 mg/mL over 3 hours or 2 mg/mL over 1 hour. An IV dose of 500 mg azithromycin should be infused for a minimum duration of 1 hour.

#### In children

The maximum recommended total dose for any treatment is 1500 mg for children.

In general, the total dose in children is 30 mg/kg. Treatment for pediatric streptococcal pharyngitis should be dosed at a different regimen (see below).

The total dose of 30 mg/kg should be given as a single daily dose of 10 mg/kg daily for 3 days, or given over 5 days with a single daily dose of 10 mg/kg on Day 1, then 5 mg/kg on Days 2-5.

As an alternative to the above dosing, treatment for children with acute otitis media, can be given as a single dose of 30 mg/kg.

**For pediatric streptococcal pharyngitis**, azithromycin given as a single dose of 10 mg/kg or 20 mg/kg for 3 days has been shown to be effective; however, a daily dose of 500 mg must not be exceeded. In clinical trials comparing these two dosage regimens, similar clinical efficacy was observed but greater bacteriologic eradication was evident at the 20 mg/kg/day dose. However, penicillin is the usual drug of choice for the treatment of *Streptococcus pyogenes* pharyngitis, including prophylaxis of rheumatic fever.

For children weighing less than 15 kg, azithromycin suspension should be measured as closely as possible. For children weighing 15 kg or more, azithromycin suspension should be administered according to the guide provided below:

<b>Azithromycin Suspension 30 mg/kg Total Treatment Dose</b>					
<b>Weight (kg)</b>	<b>3-Day Regimen</b>	<b>Bottle</b>		<b>Sachet</b>	
		<b>Size (mg)</b>	<b>Amount used per dose</b>	<b>Size</b>	<b>Amount used per dose</b>
<15	10 mg/kg once daily on Days 1-3	600	*	100 mg	*
15-25	200 mg once daily on Days 1-3	600	5 mL/*	100 mg	2 sachets/*
26-35	300 mg once daily on Days 1-3	900	7.5 mL/*	100 mg	3 sachets/*
36-45	400 mg once daily on Days 1-3	1200	10 mL/*	100 mg	4 sachets/*
>45	Dose as per adults	1500	*	100 mg	*

\*Calculate according to patient's weight.

The safety and efficacy of IV azithromycin for the treatment of infections in children have not

been established.

Safety and efficacy for the prevention or treatment of MAC in children have not been established. Based on pediatric pharmacokinetic data, a dose of 20 mg/kg would be similar to the adult dose of 1200 mg but with a higher  $C_{max}$ .

### **Special populations**

**In the Elderly:** The same dosage as in adult patients is used in the elderly. Elderly patients may be more susceptible to the development of torsades de pointes arrhythmia than younger patients (see section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use).

**In Patients with Renal Impairment:** No dose adjustment is necessary in patients with GFR 10-80 mL/min. Caution should be exercised when azithromycin is administered to patients with GFR <10 mL/min (see section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use and section 5.2 Pharmacokinetic Properties).

**In Patients with Hepatic Impairment:** The same dosage as in patients with normal hepatic function may be used in patients with mild to moderate hepatic impairment (see section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use).

### **4.3 Contraindications**

The use of this product is contraindicated in patients with a hypersensitivity to azithromycin, erythromycin, any macrolide or ketolide antibiotic, or to any excipient listed in section 6.1 (List of Excipients).

### **4.4 Special Warnings and Precautions for Use**

#### **Hypersensitivity**

As with erythromycin and other macrolides, rare serious allergic reactions, including angioedema and anaphylaxis (rarely fatal), and dermatologic reactions, including Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP), Stevens-Johnson Syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) (rarely fatal) and Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) have been reported. Some of these reactions with azithromycin have

resulted in recurrent symptoms and required a longer period of observation and treatment.

If an allergic reaction occurs, the drug should be discontinued and appropriate therapy should be instituted. Physicians should be aware that reappearance of the allergic symptoms may occur when symptomatic therapy is discontinued.

### **Hepatotoxicity**

Since liver is the principal route of elimination for azithromycin, the use of azithromycin should be undertaken with caution in patients with significant hepatic disease.

Abnormal liver function, hepatitis, cholestatic jaundice, hepatic necrosis and hepatic failure have been reported, some of which have resulted in death. Discontinue azithromycin immediately if signs and symptoms of hepatitis occur.

### **Infantile hypertrophic pyloric stenosis (IHPS)**

Following the use of azithromycin in neonates (treatment up to 42 days of life), infantile hypertrophic pyloric stenosis (IHPS) has been reported. Parents and caregivers should be informed to contact their physician if vomiting or irritability with feeding occurs.

### **Ergot derivatives**

In patients receiving ergot derivatives, ergotism has been precipitated by co-administration of some macrolide antibiotics. There are no data concerning the possibility of an interaction between ergot and azithromycin. However, because of the theoretical possibility of ergotism, azithromycin and ergot derivatives should not be co-administered.

### **Superinfection**

As with any antibiotic preparation, observation for signs of superinfection with non-susceptible organisms, including fungi is recommended.

### ***Clostridium difficile*-associated diarrhea**

*Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD) has been reported with the use of nearly all antibacterial agents, including azithromycin, and may range in severity from mild diarrhea to

fatal colitis. Treatment with antibacterial agents alters the normal flora of the colon, leading to overgrowth of *C. difficile*.

*C. difficile* produces toxins A and B, which contribute to the development of CDAD. Hypertoxin-producing strains of *C. difficile* cause increased morbidity and mortality, as these infections can be refractory to antimicrobial therapy and may require colectomy. CDAD must be considered in all patients who present with diarrhea following antibiotic use. Careful medical history is necessary since CDAD has been reported to occur over 2 months after the administration of antibacterial agents.

### **Renal impairment**

In patients with GFR <10 mL/min a 33% increase in systemic exposure to azithromycin was observed (see section 5.2 Pharmacokinetic Properties).

### **Diabetes**

Azithromycin 40 mg/mL powder for oral suspension:

Caution in diabetic patients: 5 mL of reconstituted suspension contains 3.87 g of sucrose.

Due to the sucrose content (3.87 g/5 mL of reconstituted suspension), this medicinal product is not indicated for persons with fructose intolerance (hereditary fructose intolerance), glucose-galactose malabsorption or saccharase-isomaltase deficiency.

### **Prolongation of the QT interval**

Prolonged cardiac repolarization and QT interval, imparting a risk of developing cardiac arrhythmia and torsades de pointes, have been seen in treatment with macrolides, including azithromycin (see section 4.8 Undesirable Effects). Prescribers should consider the risk of QT prolongation, which can be fatal when weighing the risks and benefits of azithromycin for at-risk groups including:

- Patients with congenital or documented QT prolongation.
- Patients currently receiving treatment with other active substances known to prolong QT interval, such as antiarrhythmics of Classes IA and III, antipsychotic agents, antidepressants and fluoroquinolones.

- Patients with electrolyte disturbance, particularly in cases of hypokalemia and hypomagnesemia.
- Patients with clinically relevant bradycardia, cardiac arrhythmia or cardiac insufficiency.
- Elderly patients: elderly patients may be more susceptible to drug-associated effects on the QT interval.

### **Myasthenia gravis**

Exacerbations of the symptoms of myasthenia gravis have been reported in patients receiving azithromycin therapy.

### **Intravenous administration**

Azithromycin for injection should be reconstituted and diluted as directed and administered as an IV infusion over not less than 60 minutes. **Do not administer as an IV bolus or an intramuscular injection (see section 4.2 Posology and Method of Administration and Section 6.5 Special Precautions for Disposal and Other Handling).**

## **4.5 Interaction with Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction**

### **Antacids**

In a pharmacokinetic study investigating the effects of simultaneous administration of antacid with azithromycin, no effect on overall bioavailability was seen, although peak serum concentrations were reduced by approximately 24%. In patients receiving both azithromycin and antacids, the drugs should not be taken simultaneously.

### **Cetirizine**

In healthy volunteers, co-administration of a 5-day regimen of azithromycin with 20 mg cetirizine at steady-state resulted in no pharmacokinetic interaction and no significant changes in the QT interval.

### **Didanosine (Dideoxyinosine)**

Co-administration of 1200 mg/day azithromycin with 400 mg/day didanosine in six HIV-positive subjects did not appear to affect the steady-state pharmacokinetics of didanosine as compared to placebo.

### **Digoxin and colchicine**

Concomitant administration of macrolide antibiotics, including azithromycin with P-glycoprotein substrates, such as digoxin and colchicine, has been reported to result in increased serum levels of the P-glycoprotein substrate. Therefore, if azithromycin and P-glycoprotein substrates, such as digoxin are administered concomitantly, the possibility of elevated serum digoxin concentrations should be considered. Clinical monitoring, and possibly serum digoxin levels, during treatment with azithromycin and after its discontinuation are necessary.

### **Ergot**

There is a theoretical possibility of interaction between azithromycin and ergot derivatives (see section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use).

### **Zidovudine**

Single 1000 mg doses and multiple 1200 mg or 600 mg doses of azithromycin had little effect on the plasma pharmacokinetics or urinary excretion of zidovudine or its glucuronide metabolite. However, administration of azithromycin increased the concentrations of phosphorylated zidovudine, the clinically active metabolite, in peripheral blood mononuclear cells. The clinical significance of this finding is unclear, but it may be of benefit to patients.

Azithromycin does not interact significantly with the hepatic cytochrome P450 system. It is not believed to undergo the pharmacokinetic drug interactions as seen with erythromycin and other macrolides. Hepatic cytochrome P450 induction or inactivation via cytochrome-metabolite complex does not occur with azithromycin.

Pharmacokinetic studies have been conducted between azithromycin and the following drugs known to undergo significant cytochrome P450-mediated metabolism.

### **Atorvastatin**

Co-administration of atorvastatin (10 mg daily) and azithromycin (500 mg daily) did not alter the plasma concentrations of atorvastatin (based on a HMG CoA-reductase inhibition assay).

However, post-marketing cases of rhabdomyolysis in patients receiving azithromycin with statins have been reported.

### **Carbamazepine**

In a pharmacokinetic interaction study in healthy volunteers, no significant effect was observed on the plasma levels of carbamazepine or its active metabolite in patients receiving concomitant azithromycin.

### **Cimetidine**

In a pharmacokinetic study investigating the effects of a single dose of cimetidine, given 2 hours before azithromycin, on the pharmacokinetics of azithromycin, no alteration of azithromycin pharmacokinetics was seen.

### **Coumarin-type oral anticoagulants**

In a pharmacokinetic interaction study, azithromycin did not alter the anticoagulant effect of a single dose of 15 mg warfarin administered to healthy volunteers. There have been reports received in the post-marketing period of potentiated anticoagulation subsequent to co-administration of azithromycin and coumarin-type oral anticoagulants. Although a causal relationship has not been established, consideration should be given to the frequency of monitoring prothrombin time when azithromycin is used in patients receiving coumarin-type oral anticoagulants.

### **Cyclosporin**

In a pharmacokinetic study with healthy volunteers who were administered a 500 mg/day oral dose of azithromycin for 3 days and were then administered a single 10 mg/kg oral dose of cyclosporin, the resulting cyclosporin  $C_{max}$  and  $AUC_{0-5}$  were found to be significantly elevated. Consequently, caution should be exercised before considering concurrent administration of these drugs. If co-administration of these drugs is necessary, cyclosporin levels should be monitored and the dose adjusted accordingly.

### **Efavirenz**

Co-administration of a single dose of 600 mg azithromycin and 400 mg efavirenz daily for 7



days did not result in any clinically significant pharmacokinetic interactions.

### **Fluconazole**

Co-administration of a single dose of 1200 mg azithromycin did not alter the pharmacokinetics of a single dose of 800 mg fluconazole. Total exposure and half-life of azithromycin were unchanged by the co-administration of fluconazole; however, a clinically insignificant decrease in  $C_{max}$  (18%) of azithromycin was observed.

### **Indinavir**

Co-administration of a single dose of 1200 mg azithromycin had no statistically significant effect on the pharmacokinetics of indinavir administered as 800 mg three times daily for 5 days.

### **Methylprednisolone**

In a pharmacokinetic interaction study in healthy volunteers, azithromycin had no significant effect on the pharmacokinetics of methylprednisolone.

### **Midazolam**

In healthy volunteers, co-administration of 500 mg/day azithromycin for 3 days did not cause clinically significant changes in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of 15 mg midazolam.

### **Nelfinavir**

Co-administration of azithromycin (1200 mg) and nelfinavir at steady-state (750 mg three times daily) resulted in increased azithromycin concentrations. No clinically significant adverse effects were observed and no dose adjustment was required.

### **Rifabutin**

Co-administration of azithromycin and rifabutin did not affect the serum concentrations of either drug.

Neutropenia was observed in subjects receiving concomitant treatment of azithromycin and

rifabutin. Although neutropenia has been associated with the use of rifabutin, a causal relationship to combination with azithromycin has not been established (see section 4.8 Undesirable Effects).

### **Sildenafil**

In normal healthy male volunteers, there was no evidence of an effect of azithromycin (500 mg daily for 3 days) on the AUC and  $C_{max}$  of sildenafil or its major circulating metabolite.

### **Terfenadine**

Pharmacokinetic studies have reported no evidence of an interaction between azithromycin and terfenadine. There have been rare cases reported where the possibility of such an interaction could not be entirely excluded; however, there was no specific evidence that such an interaction had occurred.

### **Theophylline**

There is no evidence of a clinically significant pharmacokinetic interaction when azithromycin and theophylline are co-administered to healthy volunteers.

### **Triazolam**

In 14 healthy volunteers, co-administration of 500 mg azithromycin on Day 1 and 250 mg on Day 2 with 0.125 mg triazolam on Day 2 had no significant effect on any of the pharmacokinetic variables for triazolam compared to triazolam and placebo.

### **Trimethoprim/sulfamethoxazole**

Co-administration of trimethoprim/sulfamethoxazole DS (160 mg/800 mg) for 7 days with 1200 mg azithromycin on Day 7 had no significant effect on peak concentrations, total exposure or urinary excretion of either trimethoprim or sulfamethoxazole. Azithromycin serum concentrations were similar to those seen in other studies.

## **4.6 Fertility, Pregnancy and Lactation**

### **Pregnancy**

Animal reproduction studies have been performed at doses up to moderately maternally

toxic dose concentrations. In these studies, no evidence of harm to the fetus due to azithromycin was found. There is a large amount of data from observational studies performed in several countries on exposure to azithromycin during pregnancy, compared to no antibiotic use or use of another antibiotic during the same period. While most studies do not suggest an association with adverse fetal effects such as major congenital malformations or cardiovascular malformations, there is limited epidemiological evidence of an increased risk of miscarriage following azithromycin exposure in early pregnancy.

Azithromycin should only be used during pregnancy if clinically needed and the benefit of treatment is expected to outweigh any small increased risks which may exist.

### **Lactation**

Limited information available from published literature (two single dose studies [Oral and IV] and a case report) indicates that azithromycin is present in human milk at an estimated highest median daily dose of 0.1 to 0.7 mg/kg/day. This range comes from azithromycin single dose studies following oral and IV administrations. No serious adverse effects of azithromycin on the breast-fed infants were observed.

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from azithromycin therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

### **Fertility**

In fertility studies conducted in rats, reduced pregnancy rates were noted following administration of azithromycin. The relevance of this finding to humans is unknown.

## **4.7 Effects on Ability to Drive and Use Machines**

There is no evidence to suggest that azithromycin may have an effect on a patient's ability to drive or operate machinery.

## **4.8 Undesirable Effects**

Azithromycin is well tolerated with a low incidence of side effects.

**In clinical trials, the following undesirable effects have been reported:**

Blood and Lymphatic System Disorders: Transient episodes of mild neutropenia have occasionally been observed in clinical trials.

Ear and Labyrinth Disorders: Hearing impairment (including hearing loss, deafness and/or tinnitus) has been reported in some patients receiving azithromycin. Many of these have been associated with prolonged use of high doses in investigational studies. In those cases where follow-up information was available, the majority of these events were reversible.

Gastrointestinal Disorders: Nausea, vomiting, diarrhea, loose stools, abdominal discomfort (pain/cramps) and flatulence.

Hepatobiliary Disorders: Abnormal liver function.

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Allergic reactions including rash and angioedema.

General Disorders and Administration Site Conditions: Local pain and inflammation at the site of infusion.

**The following undesirable effects have been reported in association with DMAC prophylaxis and treatment clinical trials:**

The most frequent (>5% in any treatment group) adverse reactions in HIV-infected patients receiving azithromycin for prophylaxis for DMAC were diarrhea, abdominal pain, nausea, loose stools, flatulence, vomiting, dyspepsia, rash, pruritus, headache and arthralgia.

When 600 mg azithromycin is given daily for the treatment of DMAC infection for prolonged periods, the most frequently reported treatment-related side effects are abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, flatulence, headache, abnormal vision and hearing impairment.

**In post-marketing experience, the following additional undesirable effects have been reported:**

Infections and Infestations: Moniliasis and vaginitis.

Blood and Lymphatic System Disorders: Thrombocytopenia.

Immune System Disorders: Anaphylaxis (rarely fatal) (see section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use).

Metabolism and Nutrition Disorders: Anorexia.

Psychiatric Disorders: Aggressive reaction, nervousness, agitation and anxiety.

Nervous System Disorders: Dizziness, convulsions, headache, hyperactivity, hypoesthesia, paresthesia, somnolence and syncope.

There have been rare reports of taste/smell perversion and/or loss.

Ear and Labyrinth Disorders: Deafness, tinnitus, hearing impaired and vertigo.

Cardiac Disorders: Palpitations and arrhythmias including ventricular tachycardia have been reported. There have been rare reports of QT prolongations and torsades de pointes (see section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use).

Vascular Disorders: Hypotension.

Gastrointestinal Disorders: Vomiting/diarrhea (rarely resulting in dehydration), dyspepsia, constipation, pseudomembranous colitis, pancreatitis and rare reports of tongue discoloration.

Hepatobiliary Disorders: Hepatitis and cholestatic jaundice have been reported, as well as rare cases of hepatic necrosis and hepatic failure, which have resulted in death (see section 4.4 Special Warning and Precautions for Use, Hepatotoxicity).

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Allergic reactions including pruritus, rash, photosensitivity, edema, urticaria and angioedema. Rarely, serious cutaneous adverse reactions including erythema multiforme, AGEP, SJS, TEN, and DRESS have been reported.

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: Arthralgia.

Renal and Urinary Disorders: Interstitial nephritis and acute renal failure.

General Disorders and Administration Site Conditions: Asthenia, fatigue and malaise.

#### **4.9 Overdose**

Adverse events experienced in higher than recommended doses were similar to those seen at normal doses. In the event of overdosage, general symptomatic and supportive measures are indicated as required.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic Properties**

Pharmacotherapeutic group: Macrolides, ATC code J01FA.

#### Mode of action

Azithromycin is the first of a subclass of macrolide antibiotics, known as azalides, and is

chemically different from erythromycin. Chemically it is derived by insertion of a nitrogen atom into the lactone ring of erythromycin A. The chemical name of azithromycin is 9-deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin A. The molecular weight is 749.0.

Azithromycin binds to the 23S rRNA of the 50S ribosomal subunit. It blocks protein synthesis by inhibiting the transpeptidation/translocation step of protein synthesis and by inhibiting the assembly of the 50S ribosomal subunit.

#### Cardiac electrophysiology

QTc interval prolongation was studied in a randomized, placebo-controlled parallel trial in 116 healthy subjects who received either chloroquine (1000 mg) alone or in combination with azithromycin (500 mg, 1000 mg and 1500 mg once daily). Co-administration of azithromycin increased the QTc interval in a dose- and concentration-dependent manner. In comparison to chloroquine alone, the maximum mean (95% upper confidence bound) increases in QTcF were 5 (10) ms, 7 (12) ms and 9 (14) ms with the co-administration of 500 mg, 1000 mg and 1500 mg azithromycin, respectively.

#### Mechanism of resistance

The two most frequently encountered mechanisms of resistance to macrolides, including azithromycin, are target modification (most often by methylation of 23S rRNA) and active efflux. The occurrence of these resistance mechanisms varies from species to species and, within a species, the frequency of resistance varies by geographical location.

The most important ribosomal modification that determines reduced binding of macrolides is post-transcriptional (N6)-dimethylation of adenine at nucleotide A2058 (*Escherichia coli* numbering system) of the 23S rRNA by methylases encoded by *erm* (erythromycin ribosome methylase) genes. Ribosomal modifications often determine cross-resistance (MLSB phenotype) to other classes of antibiotics whose ribosomal binding sites overlap those of the macrolides: the lincosamides (including clindamycin), and the streptogramin B (which include, for example, the quinupristin component of quinupristin/dalfopristin). Different *erm* genes are present in different bacterial species, in particular streptococci and staphylococci. Susceptibility to macrolides can also be affected by less frequently encountered mutational

changes in nucleotides A2058 and A2059, and at some other positions of 23S rRNA, or in the large subunit ribosomal proteins L4 and L22.

Efflux pumps occur in a number of species, including gram-negatives, such as *Haemophilus influenzae* (where they may determine intrinsically higher minimal inhibitory concentrations [MICs]) and staphylococci. In streptococci and enterococci, an efflux pump that recognizes 14- and 15-membered macrolides (which include, respectively, erythromycin and azithromycin) is encoded by *mef* (A) genes.

### Methodology for determining the *in vitro* susceptibility of bacteria to azithromycin

Susceptibility testing should be conducted using standardized laboratory methods, such as those described by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). These include dilution methods (MIC determination) and disk susceptibility methods. Both CLSI and the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) provide interpretive criteria for these methods.

Based on a number of studies, it is recommended that the *in vitro* activity of azithromycin be tested in ambient air, to ensure physiological pH of the growth medium. Elevated CO<sub>2</sub> tensions, as often used for streptococci and anaerobes, and occasionally for other species, result in a reduction in the pH of the medium. This has a greater adverse effect on the apparent potency of azithromycin than on that of other macrolides.

The CLSI susceptibility breakpoints, based on broth microdilution or agar dilution testing, with incubation in ambient air, are given in the table below:

#### CLSI Dilution Susceptibility Interpretive Criteria

Organism	Broth microdilution MIC (mg/L)		
	Susceptible	Intermediate	Resistant
<i>Haemophilus</i> species	≤4	-	- <sup>b</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0.25	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤2	-	- <sup>b</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤2	4	≥8

### CLSI Dilution Susceptibility Interpretive Criteria

Organism	Broth microdilution MIC (mg/L)		
	Susceptible	Intermediate	Resistant
Streptococci <sup>a</sup>	≤0.5	1	≥2

<sup>a</sup> Includes *Streptococcus pneumoniae*, β-hemolytic streptococci and viridans streptococci.

<sup>b</sup> The current absence of data on resistant strains precludes defining any category other than susceptible. If strains yield MIC results other than susceptible, they should be submitted to a reference laboratory for further testing.

Incubation in ambient air.

CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute; MIC = Minimal inhibitory concentration.

Source: CLSIM45, 2015; CLSIM100, 2018.

Susceptibility can also be determined by the disk diffusion method, measuring inhibition zone diameters after incubation in ambient air. Susceptibility disks contain 15 µg of azithromycin. Interpretive criteria for inhibition zones, established by the CLSI on the basis of their correlation with MIC susceptibility categories, are listed in the table below:

### CLSI Disk Zone Interpretive Criteria

Organism	Disk inhibition zone diameter (mm)		
	Susceptible	Intermediate	Resistant
<i>Haemophilus</i> species	≥12	-	-
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≥26	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	≥20	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	≥18	14-17	≤13
Streptococci <sup>a</sup>	≥18	14-17	≤13

<sup>a</sup> Includes *Streptococcus pneumoniae*, β-hemolytic streptococci and viridans streptococci.

Incubation in ambient air.

CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute; mm = Millimeters.

Source: CLSIM45, 2015; CLSIM100, 2018.

The validity of both the dilution and disk diffusion test methods should be verified using quality control (QC) strains, as indicated by the CLSI. Acceptable limits when testing



azithromycin against these organisms are listed in the table below:

### Quality Control Ranges for Azithromycin Susceptibility Tests

Broth microdilution MIC	
Organism	Quality control range (mg/L azithromycin)
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	1-4
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0.5-2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0.06-0.25

  

Disk inhibition zone diameter (15 µg disk)	
Organism	Quality control range (mm)
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	13-21
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	21-26
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	19-25

Incubation in ambient air.

CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute; MIC = Minimal inhibitory concentration;

mm = Millimeters.

Source: CLSIM100, 2018.

EUCAST has also established susceptibility breakpoints for azithromycin based on MIC determination. The EUCAST susceptibility criteria are listed in the table below:

### EUCAST Susceptibility Breakpoints for Azithromycin

	MIC (mg/L)	
	Susceptible	Resistant
<i>Staphylococcus</i> species	≤1	>2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0.25	>0.5
β-hemolytic streptococci <sup>a</sup>	≤0.25	>0.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0.12	>4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0.25	>0.5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0.25	>0.5

## EUCAST Susceptibility Breakpoints for Azithromycin

MIC (mg/L)	
Susceptible	Resistant

<sup>a</sup> Includes Groups A, B, C, G.

EUCAST = European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; MIC = Minimal inhibitory concentration.

Source: EUCAST Web site.

### EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 8.0, valid from 2018-01-01

[www.eucast.org/.../EUCAST.../Breakpoint\\_tables/v\\_8.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](http://www.eucast.org/.../EUCAST.../Breakpoint_tables/v_8.0_Breakpoint_Tables.pdf)

### Antibacterial Spectrum:

The prevalence of acquired resistance may vary geographically and with time for selected species and local information on resistance is desirable, particularly when treating severe infections. As necessary, expert advice should be sought when the local prevalence of resistance is such that the utility of the agent in at least some types of infections is questionable.

Azithromycin demonstrates cross-resistance with erythromycin-resistant gram-positive isolates. As discussed above, some ribosomal modifications determine cross-resistance with other classes of antibiotics whose ribosomal binding sites overlap those of the macrolides: the lincosamides (including clindamycin), and the streptogramin B (which include, for example, the quinupristin component of quinupristin/dalfopristin). A decrease in macrolide susceptibility over time has been noted in particular in *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*, and has also been observed in viridans streptococci and in *Streptococcus agalactiae*.

Organisms that are commonly susceptible to azithromycin include:

Aerobic and facultative gram-positive bacteria (erythromycin-susceptible isolates): *S. aureus*, *S. agalactiae*<sup>\*</sup>, *S. pneumoniae*<sup>\*</sup>, *S. pyogenes*<sup>\*</sup>, other  $\beta$ -hemolytic streptococci (Groups C, F, G), and viridans group streptococci. Macrolide-resistant isolates are encountered relatively frequently among aerobic and facultative gram-positive bacteria, in particular among

methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) and penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP).

Aerobic and facultative gram-negative bacteria: *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus ducreyi*\*, *Haemophilus influenzae*\*, *Haemophilus parainfluenzae*\*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*\*, and *Neisseria gonorrhoeae*\*. *Pseudomonas* spp. and most *Enterobacteriaceae* are inherently resistant to azithromycin, although azithromycin has been used to treat *Salmonella enterica* infections.

Anaerobes: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp. and *Prevotella bivia*.

Other bacterial species: *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*\*, *Mycoplasma pneumoniae*\*, *Treponema pallidum*, and *Ureaplasma urealyticum*.

Opportunistic pathogens associated with HIV infection: MAC\*, and the eukaryotic microorganisms *Pneumocystis jirovecii* and *Toxoplasma gondii*.

\*The efficacy of azithromycin against the indicated species has been demonstrated in clinical trials.

## 5.2 Pharmacokinetic Properties

### Absorption

Following oral administration in humans, azithromycin is widely distributed throughout the body; bioavailability is approximately 37%. Administration of azithromycin capsules following a substantial meal reduces bioavailability by at least 50%. The time taken to peak plasma levels is 2 to 3 hours.

### Distribution

In animal studies, high azithromycin concentrations have been observed in phagocytes. In experimental models, higher concentrations of azithromycin are released during active phagocytosis than from non-stimulated phagocytes. In animal models, this results in high concentrations of azithromycin being delivered to the site of infection.

Pharmacokinetic studies in humans have shown markedly higher azithromycin levels in tissues than in plasma (up to 50 times the maximum observed concentration in plasma), indicating that the drug is heavily tissue bound. Concentrations in target tissues, such as lung, tonsil and prostate exceed the MIC<sub>90</sub> for likely pathogens after a single dose of 500 mg.

Following oral administration of daily doses of 600 mg azithromycin, C<sub>max</sub> was 0.33 µg/mL and 0.55 µg/mL at Day 1 and Day 22, respectively. Mean peak concentrations observed in leukocytes, the major site of disseminated MAC infection, were 252 µg/mL (±49%) and remained above 146 µg/mL (±33%) for 24 hours at steady-state.

### Elimination

Plasma terminal elimination half-life closely reflects the tissue depletion half-life of 2 to 4 days. Approximately 12% of an intravenously administered dose is excreted in the urine over 3 days as the parent drug, the majority in the first 24 hours. Biliary excretion of azithromycin is a major route of elimination for unchanged drug following oral administration. Very high concentrations of unchanged drug have been found in human bile, together with 10 metabolites, formed by N- and O-demethylation, hydroxylation of the desosamine and aglycone rings, and cleavage of the cladinose conjugate. Comparison of HPLC and microbiological assays in tissues suggests that metabolites play no part in the microbiological activity of azithromycin.

### Pharmacokinetics in Special Patient Groups

#### Elderly

In elderly volunteers (>65 years), slightly higher AUC values were seen after a 5-day regimen than in young volunteers (<40 years), but these are not considered clinically significant, and hence no dose adjustment is recommended.

#### Renal Impairment

The pharmacokinetics of azithromycin in subjects with GFR 10-80 mL/min were not affected following a single 1 g dose of immediate-release azithromycin. Statistically significant differences in AUC<sub>0-120</sub> (8.8 µg·h/mL vs. 11.7 µg·h/mL), C<sub>max</sub> (1.0 µg/mL vs. 1.6 µg/mL) and

CLr (2.3 mL/min/kg vs. 0.2 mL/min/kg) were observed between the group with GFR <10 mL/min and GFR >80 ml/min.

### Hepatic Impairment

In patients with mild (Class A) to moderate (Class B) hepatic impairment, there is no evidence of a marked change in serum pharmacokinetics of azithromycin compared to those with normal hepatic function. In these patients, urinary clearance of azithromycin appears to increase, perhaps to compensate for reduced hepatic clearance.

## 5.3 Preclinical Safety Data

Phospholipidosis (intracellular phospholipid accumulation) has been observed in several tissues (e.g., eye, dorsal root ganglia, liver, gallbladder, kidney, spleen and/or pancreas) of mice, rats and dogs given multiple doses of azithromycin. Phospholipidosis has been observed to a similar extent in the tissues of neonatal rats and dogs. The effect has been shown to be reversible after cessation of azithromycin treatment. The significance of the finding for animals and humans is unknown.

## 6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

### 6.1 List of Excipients

**Film-coated Tablets:** The tablets contain pre-gelatinized starch, calcium phosphate dibasic anhydrous, croscarmellose sodium, magnesium stearate and sodium lauryl sulfate. The film coating contains hydroxypropyl methylcellulose, triacetin and titanium dioxide (E171).

**Powder for Oral Suspension:** The powder for oral suspension contains sucrose (1.94 g per 100 mg dose), sodium phosphate tribasic anhydrous, hydroxypropyl cellulose, xanthan gum, artificial cherry, creme de vanilla and banana flavors.

**Sachet:** The powder for oral suspension contains sucrose (1.85 g per azithromycin 100 mg dose), sodium phosphate tribasic anhydrous, hydroxypropyl cellulose, xanthan gum, artificial cherry, creme de vanilla and banana flavors.

**Powder for Intravenous Solution:** The IV formulation contains citric acid (anhydrous),

sodium hydroxide.

## 6.2 Incompatibilities

**Intravenous:** Other IV substances, additives or medications should not be added to IV azithromycin, or infused simultaneously through the same IV line.

## 6.3 Shelf-Life

**Film-coated Tablets:** Please see details on carton.

**Powder for Oral Suspension:** 10 days for the reconstituted product and for the dry powder, please see details on carton.

**Sachets:** 24 hours for the reconstituted product and for the dry powder, please see details on carton.

**Powder for Intravenous Solution:** Please see details on carton.

## 6.4 Special Precautions for Storage

**Film-coated Tablets:** Store below 30°C.

**Powder for Oral Suspension:** Store below 25°C for the powder and store below 30°C for the reconstituted suspension.

**Sachet:** Store below 30°C for the powder and the reconstituted suspension.

**Powder for Intravenous Solution:** Store vial below 30°C (see section 6.5 Special Precautions for Disposal and Other Handling).

## 6.5 Special Precautions for Disposal and Other Handling

**Powder for Oral Suspension:** Tap the bottle to loosen the powder. To the 600-mg bottle, add 9 mL of water. Shake well. Shake prior to use everytime.

For children weighing less than 15 kg, the suspension should be measured as closely as

possible. For children weighing 15 kg or more, the suspension should be administered using an appropriate measuring spoon.

**Sachets:** Empty the contents of each sachet into 4 mL of water (the total volume of suspension will be 5 mL) or empty the contents of each sachet into 5 mL of water (the total volume of suspension will be 6 mL) and stir thoroughly before taking.

### **Powder for Intravenous Solution**

**Reconstitution** - Prepare the initial IV solution for infusion by adding 4.8 mL of sterilized Water for Injection to the 500 mg vial and shaking the vial until all of the drug is dissolved. Since azithromycin IV is supplied under vacuum, it is recommended that a standard 5 mL (non-automated) syringe be used to ensure that the exact amount of 4.8 mL of sterilized Water for Injection is dispensed. Each mL of reconstituted solution contains 100 mg azithromycin.

Chemical and physical in-use stability of the reconstituted product has been demonstrated for 24 hours below 30°C. When diluted according to the instructions, the diluted solution is chemically and physically stable for 24 hours at or below 30°C or for 7 days if stored under refrigeration at 5°C.

From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally be no longer than 24 hours at 2°C to 8°C, unless reconstitution and dilution have taken place in controlled and validated aseptic conditions.

Dilute this solution further prior to administration as instructed below:

**Dilution** - To provide azithromycin over a concentration range of 1.0 mg/mL to 2.0 mg/mL, transfer 5 mL of the 100 mg/mL azithromycin solution into the appropriate amount of any of the diluents listed below:

Final Infusion Solution Concentration (mg/mL)

Amount of Diluent (mL)

LPD Title: Azithromycin

LPD rev no.: 17.0

LPD Date: October 31, 2022

Country: Thailand

Reference CDS ver: 17.0 and 18.0; date: May 27, 2022 and August 10, 2022

1.0

500

2.0

250

The reconstituted solution can be diluted with:

Normal Saline (0.9% sodium chloride)

½ Normal Saline (0.45% sodium chloride)

5% Dextrose in Water

Lactated Ringer's Solution

5% Dextrose in ½ Normal Saline (0.45% sodium chloride) with 20 mEq KCl

5% Dextrose in Lactated Ringer's Solution

5% Dextrose in ⅓ Normal Saline (0.3% sodium chloride)

5% Dextrose in ½ Normal Saline (0.45% sodium chloride)

Normosol<sup>®</sup>-M in 5% Dextrose

Normosol<sup>®</sup>-R in 5% Dextrose

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter prior to administration. If particulate matter is evident in reconstituted fluids, the drug solution should be discarded.

## 7. MARKETING AUTHORIZATION HOLDER

Pfizer (Thailand) Limited

**Warnings** (based on the Ministry of Public Health Announcement)

1. Do not use in hypersensitive patients.
2. This drug may cause liver damage.

LPD Revision No.: 17.0

LPD Date: October 31, 2022

Country: Thailand