

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZITHROMAX, 500mg/φιαλίδιο, κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 mg αζιθρομυκίνης (ως διϋδρική αζιθρομυκίνη). Το διάλυμα που προκύπτει μετά την ανασύσταση περιέχει 100 mg/ml αζιθρομυκίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ZITHROMAX κόνις για διάλυμα προς έγχυση ενδείκνυται για τη θεραπεία της εξωνοσοκομειακής πνευμονίας, που οφείλεται σε *Chlamydomphila pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moxarella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, ή *Streptococcus pneumoniae* σε ασθενείς που απαιτείται έναρξη θεραπείας ενδοφλέβια.

Το ZITHROMAX κόνις για διάλυμα προς έγχυση ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία της φλεγμονώδους νόσου της πυέλου, που οφείλεται σε ευαίσθητα στελέχη μικροοργανισμών, συμπεριλαμβανομένων των *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Mycoplasma hominis*, σε ασθενείς που απαιτείται έναρξη θεραπείας ενδοφλέβια.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Χρήση σε ενήλικες και εφήβους (> 12 ετών)

Για τη θεραπεία της εξωνοσοκομειακής πνευμονίας που οφείλεται σε ευαίσθητους μικροοργανισμούς, η συνιστώμενη δόση είναι 500 mg ενδοφλεβίως ως εφάπαξ ημερήσια δόση για τουλάχιστον 2 ημέρες. Η ενδοφλέβια θεραπεία με αζιθρομυκίνη πρέπει να συνεχίζεται με θεραπεία από του στόματος ως άπαξ ημερήσια δόση 500 mg μέχρι να ολοκληρωθεί διάστημα θεραπείας 7 έως 10 ημερών. Ο κατάλληλος χρόνος αλλαγής της θεραπείας από ενδοφλέβια σε θεραπεία από του στόματος κρίνεται από τον ιατρό και σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς.

Για τη θεραπεία της φλεγμονώδους νόσου της πυέλου, που οφείλεται σε ευαίσθητους μικροοργανισμούς, η συνιστώμενη δόση είναι 500 mg ενδοφλεβίως ως άπαξ ημερήσια δόση για 1 ή 2 ημέρες. Η ενδοφλέβια θεραπεία με αζιθρομυκίνη πρέπει να συνεχίζεται με θεραπεία από του στόματος ως άπαξ ημερήσια δόση 250 mg μέχρι να ολοκληρωθεί διάστημα θεραπείας 7 ημερών. Ο κατάλληλος χρόνος αλλαγής της θεραπείας από ενδοφλέβια σε θεραπεία από του στόματος κρίνεται από το γιατρό και σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς. Μόλις η κλινική κατάσταση του ασθενούς το επιτρέψει η ενδοφλέβια αγωγή πρέπει να αντικατασταθεί με την από του στόματος.

Παιδιά

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αζιθρομικίνης, κόνεως για διάλυμα προς έγχυση, στη θεραπεία λοιμώξεων σε παιδιά δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Υπερήλικες ασθενείς

Στους υπερήλικες ασθενείς χρησιμοποιείται η ίδια δόση με εκείνη των ενηλίκων. Καθώς οι υπερήλικες ασθενείς μπορεί να είναι ασθενείς με εν εξελίξει προαρρυθμικές καταστάσεις, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή λόγω του κινδύνου ανάπτυξης καρδιακών αρρυθμιών και torsades de pointes (κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου) (βλ. παράγραφο 4.4)

Ασθενείς με Νεφρική Δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (GFR 10-80 ml/min). Πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις όταν η αζιθρομικίνη χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <10 ml/min) (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με Ηπατική Δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία χρησιμοποιείται η ίδια δόση με εκείνη των ενηλίκων ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4). Η αζιθρομικίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Τρόπος χορήγησης

Το προϊόν μετά την ανασύσταση και αραιώση χρησιμοποιείται μόνο για χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση. **Το ZITHROMAX δεν πρέπει να χορηγείται ως ταχεία άπαξ ενδοφλέβια ένεση ή ενδομυϊκή ένεση** (βλ. παράγραφο 4.4 και 6.6).

Η συγκέντρωση του διαλύματος προς έγχυση και ο ρυθμός έγχυσης πρέπει να είναι, είτε 1 mg/ml σε διάστημα 3 ωρών, είτε 2 mg/ml σε διάστημα 1 ώρας. Συγκεντρώσεις > 2 mg/ml πρέπει να αποφεύγονται.

Η προετοιμασία του διαλύματος προς ενδοφλέβια έγχυση είναι η ακόλουθη:

Ανασύσταση

Προετοιμάστε το αρχικό διάλυμα της αζιθρομικίνης προς έγχυση προσθέτοντας 4,8 ml στείρου ύδατος για ενέσιμα στο φιαλίδιο των 500 mg και ανακινώντας το φιαλίδιο μέχρι να διαλυθεί πλήρως το φάρμακο. Συνιστάται να χρησιμοποιείται μία απλή (μη-αυτοματοποιημένη) σύριγγα των 5 ml ώστε να διασφαλιστεί ότι προστίθεται η ακριβής ποσότητα των 4,8 ml στείρου ύδατος για ενέσιμα. Κάθε ml του ανασυσταθέντος διαλύματος περιέχει 100 mg αζιθρομικίνης.

Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να εξετάζονται οπτικά για την παρουσία ξένων σωματιδίων πριν την χορήγηση. Αν είναι εμφανής η παρουσία ξένων σωματιδίων στο ανασυσταθέν υγρό, το διάλυμα του φαρμάκου πρέπει να απορρίπτεται.

Αραιώστε αυτό το διάλυμα περαιτέρω πριν τη χορήγηση όπως υποδεικνύεται παρακάτω.

Αραίωση

Για να αποδοθεί αζιθρομικίνη σε ένα εύρος συγκεντρώσεων από 1,0-2,0 mg/ml, μεταφέρετε 5 ml από το διάλυμα αζιθρομικίνης των 100 mg/ml στην κατάλληλη ποσότητα οποιουδήποτε από τους διαλύτες που αναφέρονται στο κεφάλαιο 6.6.

Τελική συγκέντρωση διαλύματος
προς έγχυση (mg/ml)

Ποσότητα διαλύτη (ml)

1,0 mg/ml
2,0 mg/ml

500 ml
250 ml

Συνιστάται μία δόση 500 mg αζιθρομυκίνης, κόνεως για διάλυμα προς έγχυση, αραιωμένη όπως παραπάνω, να εγχύεται σε χρονική περίοδο όχι μικρότερη της μίας ώρας.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην αζιθρομυκίνη, την ερυθρομυκίνη, σε οποιοδήποτε αντιβιοτικό της ομάδας των μακρολιδίων ή των κετολιδίων, ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η ταυτόχρονη χορήγηση μακρολιδίων με σιζαπρίδη αντενδείκνυται.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπερευαισθησία

Όπως και με την ερυθρομυκίνη και τα άλλα μακρολίδια, έχουν αναφερθεί σπανίως σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, που συμπεριλαμβάνουν το αγγειοοίδημα και την αναφυλαξία (σπανίως θανατηφόρα), και Δερματολογικές αντιδράσεις, που συμπεριλαμβάνουν την Οξεία Γενικευμένη Εξάνθηματική Φλυκταίνωση (AGEP), το Σύνδρομο Stevens Johnson (SJS), την Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN) (σπανίως θανατηφόρα) και τη Φαρμακευτική Αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS). Μερικές από αυτές τις αντιδράσεις που προέκυψαν μετά από χορήγηση αζιθρομυκίνης είχαν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υποτροπιάζόντων συμπτωμάτων τα οποία απαιτούσαν μεγαλύτερη περίοδο παρακολούθησης και θεραπείας.

Εάν παρουσιαστεί μία αλλεργική αντίδραση, θα πρέπει να διακοπεί το φάρμακο και να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία. Οι ιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν ότι μπορεί να παρουσιαστεί επανεμφάνιση των αλλεργικών συμπτωμάτων όταν διακοπεί η συμπτωματική θεραπεία.

Ηπατοτοξικότητα

Επειδή το ήπαρ είναι η κύρια οδός απέκκρισης της αζιθρομυκίνης, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μη φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας, ηπατίτιδας (περιλαμβανομένης της κεραυνοβόλου ηπατίτιδας), χολοστατικού ίκτερου, ηπατικής νέκρωσης και ηπατικής ανεπάρκειας, μερικές από τις οποίες έχουν οδηγήσει σε θάνατο (βλ. παράγραφο 4.8). Κάποιοι ασθενείς ενδέχεται να είχαν προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή ενδέχεται να είχαν λάβει άλλα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Σε περίπτωση εμφάνισης σημείων και συμπτωμάτων ηπατικής δυσλειτουργίας, όπως ταχεία εξελισσόμενη εξασθένιση σχετιζόμενη με ίκτερο, σκουρόχρωμα ούρα, αιμορραγική τάση ή ηπατική εγκεφαλοπάθεια, θα πρέπει να γίνονται αμέσως εργαστηριακές εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας. Εάν έχει εμφανιστεί ηπατική δυσλειτουργία, η χορήγηση της αζιθρομυκίνης θα πρέπει να διακόπτεται.

Βρεφική υπερτροφική πυλωρική στένωση (IHPS)

Έχει αναφερθεί εμφάνιση βρεφικής υπερτροφικής πυλωρικής στένωσης (IHPS) μετά τη χρήση αζιθρομυκίνης σε νεογνά (θεραπεία έως και τις πρώτες 42 ημέρες ζωής). Οι γονείς και οι πάροχοι φροντίδας θα πρέπει να ενημερωθούν να επικοινωνούν με τον ιατρό τους, εάν παρατηρηθούν έμετοι ή ευερεθιστότητα κατά τη σίτιση.

Παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας

Σε ασθενείς που λαμβάνουν παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας (Ergot), έχει παρουσιαστεί εργοτισμός όταν συγχρηγήθηκαν ορισμένα αντιβιοτικά της ομάδας των μακρολιδίων. Δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά την πιθανότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ των παραγώγων της ερυσιβώδους όλυρας και αζιθρομυκίνης. Εν τούτοις, λόγω της θεωρητικής πιθανότητας εμφάνισης εργοτισμού δεν πρέπει να συγχρηγείται η αζιθρομυκίνη με παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας.

Επιμόλυνση

Όπως και με οποιοδήποτε άλλο αντιβιοτικό, συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών για την ανάπτυξη σημείων επιμόλυνσης από μη ευαίσθητους μικροοργανισμούς, συμπεριλαμβανομένων και των μυκήτων.

Διάρροια οφειλόμενη σε *Clostridium difficile* (CDAD)

Έχει αναφερθεί διάρροια που σχετίζεται με το παθογόνο *Clostridium difficile* (CDAD) κατά τη χρήση σχεδόν όλων των αντιμικροβιακών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της αζιθρομυκίνης, η οποία ενδέχεται να ποικίλλει σε βαρύτητα, από ελαφρά διάρροια ως θανατηφόρος κολίτιδα. Η θεραπεία με αντιμικροβιακούς παράγοντες μεταβάλλει τη φυσιολογική εντερική χλωρίδα, γεγονός που οδηγεί σε υπερανάπτυξη του *C. difficile*.

Το *C. difficile* παράγει τοξίνες Α και Β που συμβάλλουν στην εμφάνιση CDAD. Ορισμένα στελέχη *C. difficile* παράγουν μεγάλες ποσότητες τοξινών (υπερτοξίνες), γεγονός που αυξάνει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα, καθώς αυτές οι λοιμώξεις μπορεί να είναι ανθεκτικές στην αντιμικροβιακή θεραπεία και ενδέχεται να οδηγήσουν σε κολεκτομή. Το ενδεχόμενο CDAD πρέπει να εξετάζεται σε όλους τους ασθενείς που παρουσιάζουν διάρροια μετά από χρήση αντιβιοτικών. Επίσης, χρειάζεται να ληφθεί αναλυτικό ιατρικό ιστορικό εφόσον έχει αναφερθεί ότι η CDAD μπορεί να εμφανιστεί ως και 2 μήνες μετά τη χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων.

Μετά την οριστική διάγνωση της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας, πρέπει να εφαρμοστούν θεραπευτικά μέτρα. Ελαφρές περιπτώσεις ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας συνήθως ανταποκρίνονται στη διακοπή της θεραπείας.

Σε μέτριες ή σοβαρές περιπτώσεις πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη χορήγησης υγρών και ηλεκτρολυτών, συμπληρωματικής χορήγησης πρωτεϊνών και θεραπείας με αντιμικροβιακά φάρμακα, που είναι κλινικώς αποτελεσματικά στην κολίτιδα η οποία οφείλεται στο *Clostridium difficile*.

Νεφρική Δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR<10 ml/min) έχει παρατηρηθεί αύξηση της συστηματικής έκθεσης στην αζιθρομυκίνη κατά 33% (βλ. παράγραφο 5.2).

Παράταση του διαστήματος QT

Παράταση της καρδιακής επαναπόλωσης και του διαστήματος QT, η οποία ενέχει κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακών αρρυθμιών και torsades de pointes (κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου), έχουν παρατηρηθεί σε θεραπεία με μακρολίδια, συμπεριλαμβανομένης της αζιθρομυκίνης (βλ. παράγραφο 4.8). Επομένως, καθώς οι ακόλουθες καταστάσεις ενδέχεται να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών (συμπεριλαμβανομένου του torsades de pointes), οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιακή ανακοπή, η αζιθρομυκίνη θα πρέπει να

χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με εν εξελίξει προαρρυθμικές καταστάσεις (ιδιαίτερα οι γυναίκες και οι υπερήλικες ασθενείς) όπως σε:

- Ασθενείς με συγγενή ή τεκμηριωμένη παράταση του διαστήματος QT
- Ασθενείς οι οποίοι επί του παρόντος λαμβάνουν θεραπεία με άλλες δραστικές ουσίες, οι οποίες είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, όπως αντιαρρυθμικά Τάξης IA (κινιδίνη και προκαϊναμίδη) και Τάξης III (ντοφετιλίδη, αμιωδαρόνη και σοταλολόλη), σιζαπρίδη και τερφεναδίνη, αντιψυχωσικοί παράγοντες (όπως η πιμοζίδη), αντικαταθλιπτικά (όπως η σιταλοπράμη), φθοριοκινολόνες (όπως η μοξιφλοξασίνη και η λεβοφλοξασίνη)
- Ασθενείς με ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις υποκαλιαιμίας και υπομαγνησαιμίας
- Ασθενείς με κλινικά σχετιζόμενη βραδυκαρδία, καρδιακή αρρυθμία ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια

Μυασθένεια gravis

Σε ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με αζιθρομυκίνη, έχουν αναφερθεί εξάρσεις των συμπτωμάτων της μυασθένειας gravis και νέα εμφάνιση συνδρόμου μυασθένειας (βλ. παράγραφο 4.8).

Παιδιά

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αζιθρομυκίνης, κόνεως για διάλυμα προς έγχυση, στη θεραπεία λοιμώξεων σε παιδιά δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Ενδοφλέβια χορήγηση

Η ανασύσταση και η αραίωση της αζιθρομυκίνης, κόνεως για διάλυμα προς έγχυση, πρέπει να πραγματοποιείται κατά τις υποδείξεις και να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση για χρόνο όχι μικρότερο των 60 λεπτών. **Το ZITHROMAX δεν πρέπει να χορηγείται ως ταχεία άπαξ ενδοφλέβια ένεση ή ενδομυϊκή ένεση** (βλ. παραγράφο 4.2 και παράγραφο 6.6).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντιόξινα: Σε φαρμακοκινητική μελέτη στην οποία εξετάστηκε η επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης αντιόξινων και αζιθρομυκίνης, δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην ολική βιοδιαθεσιμότητα παρότι οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό του αίματος μειώθηκαν κατά προσέγγιση 25%. Σε ασθενείς που λαμβάνουν παράλληλα αζιθρομυκίνη και αντιόξινα, τα φάρμακα δεν πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα.

Σετιριζίνη: Σε υγιείς εθελοντές η συγχορήγηση πενθήμερου θεραπευτικού σχήματος που περιελάμβανε αζιθρομυκίνη και 20 mg σετιριζίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση δεν είχε ως αποτέλεσμα κάποια φαρμακευτική αλληλεπίδραση και καμία σημαντική αλλαγή στο διάστημα QT.

Διδανოსίνη (Διδεοξυϊνόςίνη): Η συγχορήγηση 1200 mg αζιθρομυκίνης ημερησίως με 400 mg διδανოსίνης ημερησίως σε έξι άτομα θετικά στον HIV δεν φάνηκε να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της διδανოსίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Διγοξίνη και κολχικίνη (υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης): Ταυτόχρονη χορήγηση αντιβιοτικών της ομάδας των μακρολιδίων συμπεριλαμβανομένης της αζιθρομυκίνης με υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης όπως η διγοξίνη και η κολχικίνη, έχει αναφερθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα του υποστρώματος της P-γλυκοπρωτεΐνης στον ορό του αίματος. Επομένως, εάν η αζιθρομυκίνη και υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης, όπως η διγοξίνη, χορηγούνται ταυτόχρονα, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα αύξησης των επιπέδων της διγοξίνης στον ορό του αίματος. Είναι απαραίτητη η κλινική παρακολούθηση, και πιθανώς η παρακολούθηση των επιπέδων της διγοξίνης στον ορό του αίματος, κατά τη

διάρκεια της θεραπείας με αζιθρομυκίνη και μετά τη διακοπή της.

Ζιδοβουδίνη: Άπαξ δόσεις 1000 mg και πολλαπλές δόσεις 1200 mg ή 600 mg αζιθρομυκίνης είχαν μικρή επίδραση στη φαρμακοκινητική της ζιδοβουδίνης στο πλάσμα ή στην αποβολή αυτής ή του γλυκουρονικού μεταβολίτη της από τα ούρα. Ωστόσο, η χορήγηση αζιθρομυκίνης αύξησε τις συγκεντρώσεις της φωσφορυλιωμένης ζιδοβουδίνης, του κλινικά δραστικού μεταβολίτη της, στα περιφερικά μονοπύρηνα. Η κλινική σημασία του ευρήματος αυτού δεν είναι σαφής, μπορεί όμως να αποδειχτεί ωφέλιμη για τους ασθενείς.

Η αζιθρομυκίνη δεν αλληλεπιδρά σημαντικά με το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450. Πιστεύεται ότι η αζιθρομυκίνη δεν υφίσταται φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις αντίστοιχες με εκείνες της ερυθρομυκίνης και άλλων μακρολιδίων. Η επαγωγή ή η αδρανοποίηση του ηπατικού κυτοχρώματος P450 μέσω του συμπλέγματος κυτοχρώματος-μεταβολίτη δεν συμβαίνει με την αζιθρομυκίνη.

Αλκαλοειδή ερυσιβόδου ούρα: Λόγω της θεωρητικής πιθανότητας εμφάνισης εργοτισμού δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση αζιθρομυκίνης με παράγωγα ερυσιβόδου ούρα (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακοκινητικές μελέτες έχουν διεξαχθεί ανάμεσα στην αζιθρομυκίνη και τα ακόλουθα φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι υφίστανται σημαντικό μεταβολισμό μέσω του κυτοχρώματος P450.

Ατορβαστατίνη: Η συγχορήγηση ατορβαστατίνης (10 mg ημερησίως) και αζιθρομυκίνης (500 mg ημερησίως) δεν τροποποίησε τις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα (με βάση μέθοδο προσδιορισμού αναστολής της HMG CoA-αναγωγής). Ωστόσο, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά έχουν αναφερθεί περιστατικά ραβδομύλωσης σε ασθενείς που ελάμβαναν αζιθρομυκίνη μαζί με στατίνες.

Καρβαμαζεπίνη: Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική επίδραση στα επίπεδα της καρβαμαζεπίνης ή του δραστικού μεταβολίτη της στο πλάσμα σε ασθενείς που ελάμβαναν ταυτόχρονα αζιθρομυκίνη.

Σιμετιδίνη: Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη στην οποία εξετάσθηκε η επίδραση επί της φαρμακοκινητικής της αζιθρομυκίνης μίας άπαξ δόσης σιμετιδίνης, που χορηγήθηκε 2 ώρες πριν από την αζιθρομυκίνη, δεν παρατηρήθηκε μεταβολή της φαρμακοκινητικής της αζιθρομυκίνης.

Από του στόματος κουμαρινικά αντιπηκτικά: Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη αλληλεπίδρασης, η αζιθρομυκίνη δεν μετέβαλλε το αντιπηκτικό αποτέλεσμα μίας άπαξ δόσης 15 mg βαρφαρίνης, η οποία χορηγήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά υπήρξαν αναφορές ενίσχυσης του αντιπηκτικού αποτελέσματος μετά από συγχορήγηση αζιθρομυκίνης με από του στόματος κουμαρινικά αντιπηκτικά. Παρόλο που δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση με την αζιθρομυκίνη, πρέπει να δίνεται προσοχή στη συχνότητα παρακολούθησης του χρόνου προθρομβίνης όταν η αζιθρομυκίνη χρησιμοποιείται σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος κουμαρινικά αντιπηκτικά.

Κυκλοσπορίνη: Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε ημερήσια από του στόματος δόση αζιθρομυκίνης 500 mg για 3 ημέρες και ακολούθως άπαξ δόση από του στόματος κυκλοσπορίνης 10 mg/kg οι απορρέουσες C_{max} και AUC_{0-5} της κυκλοσπορίνης βρέθηκαν να είναι σημαντικά αυξημένες. Συνεπώς, πρέπει να εξετάζεται με προσοχή η ταυτόχρονη χορήγηση των φαρμάκων αυτών. Εάν είναι απαραίτητη η ταυτόχρονη χορήγησή τους, πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα της

κυκλοσπορίνης και να προσαρμόζεται ανάλογα η δοσολογία.

Εφαβιρένζη: Η συγχορήγηση μίας άπαξ δόσης 600 mg αζιθρομυκίνης και 400 mg εφαβιρένζης ημερησίως για 7 ημέρες δεν είχε ως αποτέλεσμα καμία κλινικώς σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση.

Φλουκοναζόλη: Η συγχορήγηση μίας άπαξ δόσης αζιθρομυκίνης 1200 mg δεν μετέβαλε την φαρμακοκινητική μίας εφάπαξ δόσης φλουκοναζόλης 800 mg . Η συνολική έκθεση και ο χρόνος ημιζωής της αζιθρομυκίνης δεν μεταβλήθηκαν από τη συγχορήγηση φλουκοναζόλης, ωστόσο παρατηρήθηκε μία μείωση στη C_{max} (18%) η οποία δεν ήταν κλινικά σημαντική.

Ινδιναβίρη: Η συγχορήγηση μίας άπαξ δόσης 1200 mg αζιθρομυκίνης δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική 800 mg ινδιναβίρης, χορηγούμενης τρεις φορές ημερησίως για 5 ημέρες.

Μεθυλπρεδνιζολόνη: Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές, η αζιθρομυκίνη δεν είχε καμία σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της μεθυλπρεδνιζολόνης.

Μιδαζολάμη: Η συγχορήγηση 500 mg αζιθρομυκίνης ημερησίως για 3 ημέρες σε υγιείς εθελοντές δεν προκάλεσε κλινικά σημαντικές μεταβολές στη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική μίας άπαξ δόσης 15 mg μιδαζολάμης.

Νελφίναβιρη: Η συγχορήγηση αζιθρομυκίνης (1200 mg) και νελφίναβιρης σε σταθεροποιημένη κατάσταση (750 mg τρεις φορές ημερησίως) είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση των συγκεντρώσεων της αζιθρομυκίνης. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικώς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες και η προσαρμογή της δόσης δεν ήταν απαραίτητη.

Ριφαμπουτίνη: Η συγχορήγηση αζιθρομυκίνης και ριφαμπουτίνης δεν επηρέασε τις συγκεντρώσεις κανενός από τα δύο φάρμακα στον ορό του αίματος.

Έχει παρατηρηθεί ουδετεροπενία σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία αζιθρομυκίνης και ριφαμπουτίνης. Αν και η ουδετεροπενία έχει συσχετιστεί με τη χρήση της ριφαμπουτίνης, δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση για τον συνδυασμό της με την αζιθρομυκίνη (βλ. παράγραφο 4.8).

Σιλντεναφίλη: Σε φυσιολογικούς υγιείς άρρενες εθελοντές δεν υπήρχαν ενδείξεις επίδρασης της αζιθρομυκίνης (500 mg ημερησίως για 3 ημέρες) στην C_{max} και την AUC της σιλντεναφίλης ή του κύριου μεταβολίτη της.

Τερφεναδίνη: Φαρμακοκινητικές μελέτες δεν έδειξαν στοιχεία κάποιας αλληλεπίδρασης ανάμεσα στην αζιθρομυκίνη και στην τερφεναδίνη. Έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά όπου η πιθανότητα τέτοιας αλληλεπίδρασης δεν ήταν δυνατό να αποκλεισθεί εντελώς. Παρόλα αυτά, δεν υπήρξε συγκεκριμένη ένδειξη ότι συνέβη τέτοια αλληλεπίδραση.

Θεοφυλλίνη: Δεν υπάρχουν ενδείξεις κλινικά σημαντικής φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης όταν η αζιθρομυκίνη και η θεοφυλλίνη χορηγούνται ταυτόχρονα σε υγιείς εθελοντές. Εν τούτοις η συγχορήγηση θεοφυλλίνης και μακρολιδίων έχει συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα θεοφυλλίνης στον ορό. Ως εκ τούτου, συνιστάται η μέτρηση των επιπέδων θεοφυλλίνης επί συγχορήγησης αζιθρομυκίνης.

Τριαζολάμη: Σε 14 υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση 500 mg αζιθρομυκίνης την Ημέρα 1 και 250 mg την Ημέρα 2 με 0,125 mg τριαζολάμης την Ημέρα 2, δεν είχε σημαντική επίδραση σε καμία φαρμακοκινητική μεταβλητή της τριαζολάμης σε σύγκριση με τη συγχορήγηση τριαζολάμης με εικονικό φάρμακο.

Τριμεθοπρίμη-Σουλφαμεθοξαζόλη: Συγχορήγηση του σταθερού συνδυασμού τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης (160 mg/800 mg) επί 7 ημέρες, με 1200 mg αζιθρομυκίνης την Ημέρα 7, δεν είχε σημαντικές επιδράσεις στις μέγιστες συγκεντρώσεις, στη συνολική έκθεση ή στην απέκκριση από τα ούρα είτε της τριμεθοπρίμης είτε της σουλφαμεθοξαζόλης. Οι συγκεντρώσεις της αζιθρομυκίνης στον ορό ήταν παρόμοιες με αυτές που έχουν παρατηρηθεί σε άλλες μελέτες.

Σιζαπρίδη: Η σιζαπρίδη μεταβολίζεται στο ήπαρ από το ένζυμο CYP 3A4. Επειδή τα μακρολίδια αναστέλλουν το ένζυμο αυτό, η σύγχρονη χορήγηση της σιζαπρίδης με τις ουσίες αυτές μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών του καρδιακού ρυθμού (παράταση του διαστήματος QT, κοιλιακές αρρυθμίες, TORSADE DE POINTES). Γι' αυτό να μη συγχορηγείται η σιζαπρίδη με τα φάρμακα αυτά.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της αζιθρομυκίνης σε έγκυες γυναίκες. Σε μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή σε πειραματόζωα, αποδείχθηκε ότι η αζιθρομυκίνη διαπερνά τον πλακούντα, αλλά δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις τερατογένεσης. Η ασφάλεια της αζιθρομυκίνης δεν έχει επιβεβαιωθεί με βάση τη χρήση της κατά την κύηση. Επομένως, η αζιθρομυκίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση μόνο εάν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου.

Θηλασμός

Έχει αναφερθεί ότι η αζιθρομυκίνη εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα, αλλά δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε θηλάζουσες γυναίκες, στις οποίες να έχει γίνει περιγραφή της φαρμακοκινητικής της έκκρισης της αζιθρομυκίνης στο ανθρώπινο μητρικό γάλα.

Γονιμότητα

Σε μελέτες γονιμότητας, οι οποίες έχουν διεξαχθεί σε αρουραίους, σημειώθηκαν μειωμένα ποσοστά κύησης μετά τη χορήγηση αζιθρομυκίνης. Δεν είναι γνωστή η σχέση αυτού του ευρήματος με τους ανθρώπους.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν ενδείξεις που να υποδεικνύουν ότι η αζιθρομυκίνη μπορεί να έχει επίδραση στην ικανότητα του ασθενούς για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ταξινόμηση ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Ο παρακάτω πίνακας περιέχει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν μέσω της εμπειρίας από κλινικές μελέτες και της παρακολούθησης του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία του στην αγορά, κατά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά αποδίδονται με πλάγια γράμματα. Η κατηγορία συχνότητας εμφάνισης ορίζεται σύμφωνα με την παρακάτω συνθήκη: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$, $<1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), Πολύ σπάνιες ($<1/10.000$), και Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες ενδεχομένως ή πιθανώς σχετιζόμενες με την αζιθρομυκίνη με βάση την εμπειρία από κλινικές μελέτες και την παρακολούθηση του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία του στην αγορά:

	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως < 1/100)	Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως <1/1.000)	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και Παρασιτώσεις			Καντιντίαση Λοίμωξη του κόλπου Πνευμονία Μυκητιασική λοίμωξη Βακτηριακή λοίμωξη Φαρυγγίτιδα Γαστρεντερίτιδα Διαταραχή αναπνευστικού συστήματος Ρινίτιδα Καντιντίαση του στόματος		Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του Αιμοποιητικού και του Λεμφικού Συστήματος			Λευκοπενία Ουδετεροπενία Ηωσινοφιλία		Θρομβοπενία Αιμολυτική αναιμία
Διαταραχές του Ανοσοποιητικού Συστήματος			Αγγειοοίδημα Υπερευαισθησία		Αναφυλακτική αντίδραση (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του Μεταβολισμού και της Θρέψης			Ανορεξία		
Ψυχιατρικές Διαταραχές			Νευρικότητα Αϋπνία	Διέγερση	Επιθετικότητα Άγχος Παραλήρημα Ψευδαίσθηση
Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος		Κεφαλαλγία	Ζάλη Υπνηλία Δυσγευσία Παραίσθησία		Λιποθυμικό επεισόδιο Σπασμοί Υπαισθησία Ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα Ανοσμία Αγευσία Παροσμία Μυασθένεια gravis (βλ. παράγραφο 4.4)
Οφθαλμικές Διαταραχές			Οπτική διαταραχή		
Διαταραχές του Ωτός και του Λαβυρίνθου			Διαταραχή του ωτός Ίλιγγος		Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, περιλαμβανομένης της κώφωσης και ή των εμβοών
Καρδιακές Διαταραχές			Αίσθημα παλμών		Torsades de pointes (Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου) (βλ. παράγραφο 4.4), Αρρυθμία (βλ. παράγραφο 4.4)

					περιλαμβανομένης της κοιλιακής ταχυκαρδίας Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο (βλ. παράγραφο 4.4)
Αγγειακές Διαταραχές			Έξαψη		Υπόταση
Διαταραχές του Αναπνευστικού Συστήματος, του Θώρακα και του Μεσοθωρακίου			Δύσπνοια Επίσταξη		
Διαταραχές του Γαστρεντερικού	Διάρροια	Έμετος Κοιλιακό άλγος Ναυτία	Δυσκοιλιότητα Μετεωρισμός Δυσπεψία Γαστρίτιδα Δυσφαγία Διάταση της κοιλίας Ξηροστομία Ερυγή Εξέλκωση του στόματος Υπερέκκριση σιέλου		Παγκρεατίτιδα Δυσχρωματισμός της γλώσσας
Διαταραχές του Ήπατος και των Χοληφόρων				Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική Ίκτερος χολοστατικός	Ηπατική ανεπάρκεια (η οποία σπανίως κατέληξε σε θάνατο) (βλ. παράγραφο 4.4) Ηπατίτιδα κεραυνοβόλος Ηπατική νέκρωση
Διαταραχές του Δέρματος και του Υποδόριου Ιστού			Εξάνθημα Κνησμός Κνίδωση Δερματίτιδα Ξηροδερμία Υπεριδρωσία	Αντίδραση από φωτοευαισθησία Φαρμακευτική Αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS), Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση (AGEP)	Σύνδρομο Stevens-Johnson Τοξική επιδερμική νεκρόλυση Πολύμορφο ερύθημα
Διαταραχές του Μυοσκελετικού Συστήματος και του Συνδετικού Ιστού			Οστεοαρθρίτιδα Μυαλγία Οσφυαλγία Αυχνεαλγία		Αρθραλγία
Διαταραχές των Νεφρών και των Ουροφόρων Οδών			Δυσουρία Άλγος νεφρού		Νεφρική ανεπάρκεια οξεία Νεφρίτιδα διάμεση
Διαταραχές του Αναπαραγωγικού Συστήματος και του Μαστού			Μητρορραγία Διαταραχή όρχεων		
Γενικές Διαταραχές και Καταστάσεις της Οδού Χορήγησης		Άλγος της θέσης ένεσης φλεγμονή της θέσης ένεσης	Οίδημα Εξασθένιση Αίσθημα κακουχίας Κόπωση Οίδημα προσώπου		

			Θωρακικό άλγος Πυρεξία Άλγος Περιφερικό οίδημα		
Εργαστηριακές Παράμετροι		Αριθμός λεμφοκυττάρων μειωμένος Αριθμός ηωσινοφίλων αυξημένος Διττανθρακικά αίματος μειωμένα Βασεόφιλα λευκοκύτταρα αυξημένα Μονοκύτταρα αυξημένα Ουδετερόφιλα αυξημένα	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη Χολερυθρίνη αίματος αυξημένη Ουρία αίματος αυξημένη Κρεατινίνη αίματος αυξημένη Κάλιο αίματος μη φυσιολογικό Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη Χλωριούχα αυξημένα Γλυκόζη αυξημένη Αιμοπετάλια αυξημένα Αιματοκρίτης μειωμένος Διττανθρακικά αυξημένα Νάτριο μη φυσιολογικό		
Κακώσεις και Δηλητηριάσεις			Επιπλοκή μετά από θεραπευτικό χειρισμό		

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Φαξ: + 357 22608649
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν μετά τη λήψη δόσεων του φαρμάκου μεγαλύτερων των συνιστώμενων, ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν μετά τη λήψη των συνήθων δόσεων.

Χειρισμός

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας απαιτείται η εφαρμογή γενικών συμπτωματικών και υποστηρικτικών μέτρων θεραπείας, ανάλογα με την περίπτωση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμικροβιακά, Μακρολίδια, Κωδικός ATC: J01FA10

Μηχανισμός δράσης:

Η αζιθρομυκίνη είναι το πρώτο αντιβιοτικό μίας υποομάδας των μακρολιδίων, γνωστής ως αζαλίδες, και η οποία είναι χημικά διαφορετική από την ερυθρομυκίνη. Χημικώς λαμβάνεται από την προσθήκη ενός ατόμου αζώτου στον λακτονικό δακτύλιο της ερυθρομυκίνης A. Η χημική ονομασία της αζιθρομυκίνης είναι 9-deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin A. Το μοριακό της βάρος είναι 749,0.

Η αζιθρομυκίνη δεσμεύεται στο 23S rRNA της ριβοσωματικής υποομάδας 50S. Η αζιθρομυκίνη παρεμποδίζει τη σύνθεση των πρωτεϊνών, μέσω αναστολής της αντίδρασης μετακίνησης/μετατόπισης των πεπτιδίων και μέσω αναστολής της δημιουργίας της ριβοσωματικής υποομάδας 50S.

Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς

Η παράταση του διαστήματος QTc μελετήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων σκελών κλινική δοκιμή σε 116 υγιείς εθελοντές, οι οποίοι έλαβαν είτε μόνο χλωροκίνη (1000 mg) ή σε συνδυασμό με αζιθρομυκίνη (500 mg, 1000 mg και 1500 mg άπαξ ημερησίως). Η συγχρόνηση με αζιθρομυκίνη αύξησε το διάστημα QTc με τρόπο εξαρτώμενο από τη δοσολογία και τη συγκέντρωση. Σε σύγκριση με μόνο τη χλωροκίνη, οι μέγιστες μέσες (άνω όριο εμπιστοσύνης 95%) αυξήσεις στο QTcF ήταν 5 (10) ms, 7 (12) ms και 9 (14) ms με τη συγχρόνηση 500 mg, 1000 mg και 1500 mg αζιθρομυκίνης, αντίστοιχα.

Μηχανισμοί εμφάνισης μικροβιακής αντοχής:

Οι δύο πλέον συνηθισμένοι μηχανισμοί ανάπτυξης αντοχής σε μακρολίδια, συμπεριλαμβανομένης της αζιθρομυκίνης, είναι η τροποποίηση στόχου (πιο συχνά μέσω της μεθυλίωσης του 23S rRNA) και η ενεργή απέκκριση. Η συχνότητα αυτών των μηχανισμών αντοχής ποικίλλει μεταξύ των ειδών και, εντός ενός είδους, η συχνότητα της αντοχής διαφέρει βάσει της γεωγραφικής περιοχής.

Η πλέον συνηθισμένη ριβοσωματική τροποποίηση, η οποία καθορίζει τη μειωμένη δέσμευση των μακρολιδίων, είναι η μετα-μεταγραφική (N₆)-διμεθυλοποίηση της αδενίνης σε νουκλεοτίδιο 2058 (σύστημα αρίθμησης *Escherichia coli*) του 23S rRNA από μεθυλάσες που κωδικοποιούνται από τα γονίδια *erm* (erythromycin ribosome methylase). Οι ριβοσωματικές τροποποιήσεις συχνά καθορίζουν τη διασταυρούμενη αντοχή (φαινότυπος MLS_B) με άλλες κατηγορίες αντιβιοτικών, των οποίων τα ριβοσωματικά σημεία δέσμευσης επικαλύπτονται με εκείνα των μακρολιδίων: οι λινκοζαμίδες (συμπεριλαμβανομένης της κλινδαμυκίνης) και οι στρεπτογραμίνες B (οι οποίες περιλαμβάνουν για παράδειγμα το quinupristin από το quinupristin/dalfopristin). Διαφορετικά γονίδια *erm* υπάρχουν σε διάφορα βακτηριακά είδη, ιδίως σε στρεπτόκοκκους και σταφυλόκοκκους. Η ευαισθησία στα μακρολίδια μπορεί επίσης να επηρεαστεί από λιγότερο συνήθεις μεταλλαξιόγόνες αλλαγές στα νουκλεοτίδια A2058 και A2059 και σε κάποιες άλλες θέσεις του 23S rRNA ή στη μεγάλη υποομάδα των ριβοσωματικών πρωτεϊνών L4 και L22.

Οι αντλίες εκροής εμφανίζονται σε ποικιλία ειδών, συμπεριλαμβανομένων των gram αρνητικών, όπως ο *Haemophilus influenzae* (όπου και ενδέχεται να καθορίζουν εγγενώς

υψηλότερες ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (MICs)) και των σταφυλόκοκκων Στους στρεπτόκοκκους και τους εντερόκοκκους, τα γονίδια *mef(A)* κωδικοποιούν μία αντλία εκροής που αναγνωρίζει μακρολίδια με 14-μελή και 15-μελή λακτονικό δακτύλιο (στα οποία περιλαμβάνονται αντιστοίχως η ερυθρομυκίνη και η αζιθρομυκίνη).

Μεθοδολογία καθορισμού της in vitro ευαισθησίας των βακτηρίων στην αζιθρομυκίνη

Οι έλεγχοι ευαισθησίας θα πρέπει να διενεργούνται με πρότυπες εργαστηριακές μεθόδους, όπως είναι αυτές που περιγράφει το Ίδρυμα Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων (CLSI). Σε αυτές περιλαμβάνονται μέθοδοι αραίωσης (καθορισμός MIC) και μέθοδοι ευαισθησίας αντιμικροβιακών δίσκων. Τόσο το CLSI όσο και η Ευρωπαϊκή Επιτροπή για την Εξέταση Αντιμικροβιακής Ευαισθησίας (EUCAST) παρέχουν επεξηγηματικά κριτήρια για τις εν λόγω μεθόδους.

Βάσει αριθμού μελετών, συνιστάται η in vitro δραστηριότητα της αζιθρομυκίνης να εξετάζεται σε ατμοσφαιρικό αέρα, ούτως ώστε να διασφαλιστεί το φυσιολογικό pH του θρεπτικού μέσου. Οι αυξημένες τάσεις CO₂, οι οποίες χρησιμοποιούνται συχνά για τους στρεπτόκοκκους και τα αναερόβια και περιστασιακά για άλλα είδη, προκαλούν μείωση στο pH του μέσου. Το γεγονός αυτό έχει μεγαλύτερη ανεπιθύμητη επίδραση στη δραστηριότητα της αζιθρομυκίνης από ότι στα άλλα μακρολίδια.

Τα όρια ευαισθησίας του CLSI, βάσει του ελέγχου μικροαραίωσης σε ζωμό ή αραίωσης σε άγαρ, με επώαση σε ατμοσφαιρικό αέρα, αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα.

Ερμηνευτικά Κριτήρια Ευαισθησίας του CLSI Βάσει Αραίωσης

Οργανισμός	MIC/Μικροαραίωση σε ζωμό (mg/L)		
	Ευαίσθητο	Ενδιάμεσο	Ανθεκτικό
Είδη <i>Haemophilus</i>	≤ 4	-	^β
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 2	-	^β
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 2	4	≥ 8
Στρεπτόκοκκοι ^α	≤ 0,5	1	≥ 2

^α Περιλαμβάνει *Streptococcus pneumoniae*, β-αιμολυτικούς στρεπτόκοκκους και πρασινίζοντες στρεπτόκοκκους.

^β Επί του παρόντος, η απουσία δεδομένων για ανθεκτικά στελέχη αποκλείει τον καθορισμό οποιασδήποτε κατηγορίας άλλης από αυτής των ευαίσθητων στελεχών. Εάν στελέχη δίνουν αποτελέσματα MIC διαφορετικά από αυτά των ευαίσθητων στελεχών, τότε αυτά πρέπει να αποσταλούν σε ένα εργαστήριο αναφοράς για περαιτέρω δοκιμασίες.

Επώαση σε ατμοσφαιρικό αέρα.

CLSI = Ίδρυμα Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων, MIC = Ελάχιστη Ανασταλτική Συγκέντρωση.

Πηγή: CLSI, 2012. CLSI, 2010

Η ευαισθησία μπορεί επίσης να καθοριστεί βάσει της μεθόδου διάχυσης δίσκων, η οποία μετρά διαμέτρους ζώνης αναστολής μετά την επώαση σε ατμοσφαιρικό αέρα. Οι δίσκοι ευαισθησίας περιέχουν 15 μg αζιθρομυκίνης. Τα επεξηγηματικά κριτήρια για τις ζώνες αναστολής, που έχουν καθοριστεί από το CLSI βάσει της σχέσης τους με τις MIC κατηγορίες ευαισθησίας, αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα.

Επεξηγηματικά Κριτήρια του CLSI Βάσει Διάχυσης Δίσκου

Οργανισμός	Διάμετρος ζώνης αναστολής δίσκου (mm)		
	Ευαίσθητο	Ενδιάμεσο	Ανθεκτικό
Είδη <i>Haemophilus</i>	≥ 12	-	-
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≥ 26	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	≥ 20	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	≥ 18	14 - 17	≤ 13
Στρεπτόκοκκοι ^a	≥ 18	14 - 17	≤ 13

^a Περιλαμβάνει *Streptococcus pneumoniae*, β-αιμολυτικούς στρεπτόκοκκους και πρασινίζοντες στρεπτόκοκκους.

Επώαση σε ατμοσφαιρικό αέρα.

CLSI = Ίδρυμα Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων, mm = Χιλιοστόμετρα.

Πηγή: CLSI, 2012, CLSI, 2010

Η εγκυρότητα των μεθόδων εξέτασης αραίωσης και διάχυσης δίσκου θα πρέπει να πιστοποιούνται βάσει στελεχών ελέγχου ποιότητας (QC) όπως επισημαίνει το CLSI. Τα αποδεκτά όρια κατά την εξέταση της αζιθρομυκίνης έναντι των εν λόγω οργανισμών αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα.

Εύρος Ελέγχου Ποιότητας για τους Ελέγχους Ευαισθησίας της Αζιθρομυκίνης (CLSI)

Μικροδιάλυση σε ζωμό MIC	
Οργανισμός	Εύρος ελέγχου ποιότητας (mg/L αζιθρομυκίνης)
<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

Διάμετρος ζώνης αναστολής δίσκου (δίσκος 15 μg)	
Οργανισμός	Εύρος ελέγχου ποιότητας (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

Επώαση σε ατμοσφαιρικό αέρα.

CLSI = Ίδρυμα Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων, MIC = Ελάχιστη Ανασταλτική Συγκέντρωση,

mm = Χιλιοστόμετρα.

Πηγή: CLSI, 2012.

Η EUCAST έχει ορίσει όρια ευαισθησίας για την αζιθρομυκίνη, βάσει του καθορισμού της MIC. Τα όρια ευαισθησίας EUCAST αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα.

Όρια Ευαισθησίας EUCAST για Αζιθρομυκίνη

Παθογόνα Μικρόβια	MIC (mg/L)	
	Ευαίσθητο	Ανθεκτικό
<i>Staphylococcus</i> spp	≤1	>2
<i>Streptococcus</i> spp (Group A,B,C,G)	≤0,25	>0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤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 = Ευρωπαϊκή Επιτροπή για την Εξέταση Αντιμικροβιακής Ευαισθησίας, MIC = Ελάχιστη Ανασταλτική Συγκέντρωση.

Πηγή: EUCAST Ιανουάριος 2017

Αντιμικροβιακό Φάσμα

Η αντοχή στην αζιθρομυκίνη μπορεί να είναι εγγενής ή επίκτητη. Υπάρχουν τρεις κύριοι μηχανισμοί ανάπτυξης αντοχής των βακτηρίων: η τροποποίηση της θέσης στόχου, η τροποποίηση της μεταφοράς του αντιβιοτικού και η τροποποίηση του αντιβιοτικού.

Ο επιπολασμός της επίκτητης αντοχής ενδέχεται να ποικίλλει γεωγραφικά και χρονικά για επιλεγμένα είδη και είναι επιθυμητή η παροχή πληροφοριών σχετικά με την αντοχή τοπικά, ειδικά κατά τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων. Όταν η επικράτηση της ανθεκτικότητας σε τοπικό επίπεδο είναι τέτοια, ώστε η χρησιμότητα του φαρμάκου να τίθεται υπό αμφισβήτηση, τουλάχιστον για ορισμένους τύπους λοιμώξεων, είναι αναγκαίο να ζητείται η συμβουλή ειδικού.

Η αζιθρομυκίνη εμφανίζει διασταυρούμενη αντοχή έναντι θετικών κατά gram στελεχών που είναι ανθεκτικά στην ερυθρομυκίνη. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ορισμένες ριβοσωμιακές τροποποιήσεις καθορίζουν τη διασταυρούμενη αντοχή με άλλες κατηγορίες αντιβιοτικών, των οποίων τα ριβοσωμιακά σημεία δέσμευσης επικαλύπτονται με εκείνα των μακρολιδίων, όπως οι λινκοζαμίδες (συμπεριλαμβανομένης της κλινδαμυκίνης) και οι στρεπτογραμίνες Β (οι οποίες περιλαμβάνουν για παράδειγμα το quinupristin από το quinupristin/dalfopristin). Με την πάροδο του χρόνου έχει σημειωθεί μείωση της ευαισθησίας στα μακρολίδια συγκεκριμένα του *Streptococcus pneumoniae* και του *Staphylococcus aureus*, συμπεριλαμβανομένου του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη *S. aureus* (MRSA) η οποία έχει επίσης παρατηρηθεί σε πρασινίζοντες στρεπτόκοκκους και στο *Streptococcus agalactiae*.

Πίνακας: Αντιμικροβιακό φάσμα azithromycin

<u>Είδη συνήθως ευαίσθητα στην αζιθρομυκίνη</u>
Gram αρνητικοί μικροοργανισμοί
<i>Haemophilus influenza</i> *
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
Άλλοι μικροοργανισμοί
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycoplasma pneumonia</i> *
<u>Είδη των οποίων η αποκτηθείσα αντοχή μπορεί να αποτελεί πρόβλημα</u>
Gram θετικοί μικροοργανισμοί
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Άλλοι μικροοργανισμοί
<i>Ureoplasma urealyticum</i>
<u>Ενδογενώς ανθεκτικοί μικροοργανισμοί</u>
Αερόβιοι Gram θετικοί μικροοργανισμοί
<i>Staphylococcus aureus</i> – ανθεκτικά στελέχη στη μεθικιλίνη και στην ερυθρομυκίνη
<i>Streptococcus pneumoniae</i> – ανθεκτικά στελέχη στην πενικιλίνη
Αερόβιοι Gram αρνητικοί μικροοργανισμοί
<i>Escherichia coli</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Klebsiella</i> spp
Αναερόβιοι Gram αρνητικοί μικροοργανισμοί

Bacteroides fragilis group

* Η κλινική αποτελεσματικότητα έχει καταδειχθεί από ευαίσθητους απομονωμένους οργανισμούς για τις εγκεκριμένες κλινικές ενδείξεις.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση στον άνθρωπο, η αζιθρομυκίνη κατανέμεται ευρέως στο σώμα και η βιοδιαθεσιμότητά της είναι περίπου 37%. Η χορήγηση καψακίων αζιθρομυκίνης μετά από ένα κύριο γεύμα μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα τουλάχιστον κατά 50%. Ο απαιτούμενος χρόνος για την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα είναι 2 έως 3 ώρες.

Κατανομή

Μελέτες σε πειραματόζωα απέδειξαν την ύπαρξη υψηλών συγκεντρώσεων αζιθρομυκίνης στα φαγοκύτταρα. Σε πειραματικά μοντέλα, υψηλότερες συγκεντρώσεις αζιθρομυκίνης ελευθερώνονται κατά τη διάρκεια ενεργού φαγοκυττάρωσης σε σχέση με μη διεγερθέντα φαγοκύτταρα. Στα μοντέλα πειραματόζωων αυτό έχει ως αποτέλεσμα να προκύπτουν υψηλές συγκεντρώσεις αζιθρομυκίνης στο σημείο της λοίμωξης.

Φαρμακοκινητικές μελέτες απέδειξαν την ύπαρξη σημαντικά υψηλότερων επιπέδων αζιθρομυκίνης στους ιστούς σε σχέση με το πλάσμα (μέχρι 50 φορές μεγαλύτερες της μέγιστης παρατηρηθείσης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα) γεγονός που υποδεικνύει ότι το φάρμακο δεσμεύεται σε μεγάλο ποσοστό από τους ιστούς. Οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στους ιστούς-στόχους όπως είναι οι πνεύμονες, οι αμυγδαλές και ο προστάτης υπερβαίνουν την MIC₉₀ (Ελάχιστη Ανασταλτική Συγκέντρωση) για τα πιθανά παθογόνα, μετά τη χορήγηση μιας άπαξ δόσης του φαρμάκου 500 mg. Υψηλές συγκεντρώσεις αζιθρομυκίνης βρέθηκαν σε ιστούς του γεννητικού συστήματος της γυναίκας 96 ώρες μετά από άπαξ από του στόματος δόση 500 mg αζιθρομυκίνης.

Μεταβολισμός/Αποβολή

Ο τελικός χρόνος ημιζωής της αποβολής του φαρμάκου από το πλάσμα εκφράζει με ακρίβεια τον χρόνο ημιζωής της αποβολής του από τους ιστούς, που είναι 2-4 ημέρες. Περίπου 12% της δόσης που χορηγείται ενδοφλεβίως απεκκρίνεται στα ούρα σαν αμετάβλητο φάρμακο σε διάστημα 3 ημερών, το δε μεγαλύτερο ποσοστό αυτού απεκκρίνεται τις πρώτες 24 ώρες. Η απέκκριση της αζιθρομυκίνης από τη χολή αποτελεί την κύρια οδό απομάκρυνσης για το αμετάβλητο φάρμακο, μετά την από του στόματος χορήγηση. Πολύ ψηλές συγκεντρώσεις του αμετάβλητου φαρμάκου ανευρίσκονται στη χολή, μαζί με 10 μεταβολίτες που σχηματίζονται με N- και O-απομεθυλίωση, με υδροξυλίωση του δακτυλίου της δεσοζαμίνης και των αγλυκονικών δακτυλίων και με διάσπαση του συμπλόκου της κλαδινοζής. Η σύγκριση των αποτελεσμάτων της υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC) και των μικροβιολογικών αναλυτικών μεθόδων στους ιστούς υποδεικνύει ότι οι μεταβολίτες δεν παίζουν κανένα ρόλο στην αντιμικροβιακή δραστηριότητα της αζιθρομυκίνης.

Φαρμακοκινητική σε ειδικές ομάδες ασθενών

Υπερήλικες

Σε υπερήλικες εθελοντές (ηλικίας > 65 ετών) παρατηρήθηκε ελαφρά αύξηση των τιμών AUC μετά θεραπεία 5 ημερών σε σχέση με νέους εθελοντές (ηλικίας < 40 ετών), αλλά η αύξηση αυτή δεν θεωρείται κλινικά σημαντική και ως εκ τούτου δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του φαρμάκου.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της αζιθρομυκίνης σε άτομα με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (GFR 10-80 ml/min), δεν επηρεάστηκε μετά από άπαξ δόση 1 g αζιθρομυκίνης άμεσης αποδέσμευσης. Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν στην AUC₀₋₁₂₀ (8,8 μg × h/ml έναντι 11,7 μg × h/ml), C_{max} (1,0 μg/ml έναντι 1,6 μg/ml) και CL_r (2,3 ml/min/kg έναντι 0,2 ml/min/kg) μεταξύ της ομάδας ατόμων με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <10 ml/min) και της ομάδας ατόμων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια (κατηγορία A) έως μέτρια (κατηγορία B) ηπατική δυσλειτουργία, δεν υπάρχουν ενδείξεις σημαντικής μεταβολής της φαρμακοκινητικής της αζιθρομυκίνης στον ορό σε σχέση με εκείνους που παρουσιάζουν φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Στους ασθενείς αυτούς η νεφρική κάθαρση της αζιθρομυκίνης εμφανίζεται αυξημένη, πιθανώς για να εξισορροπήσει τη μειωμένη ηπατική κάθαρση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Έχει παρατηρηθεί φωσφολιπίδωση (ενδοκυτταρική συσσώρευση φωσφολιπιδίων) σε αρκετούς ιστούς (π.χ. οφθαλμός, γάγγλια ραχιαίων ριζών, ήπαρ, χοληδόχος κύστη, νεφρός, σπλήνας και/ή πάγκρεας) ποντικών, αρουραίων και σκύλων, στους οποίους χορηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις αζιθρομυκίνης. Έχει παρατηρηθεί φωσφολιπίδωση σε ανάλογη έκταση στους ιστούς νεογνών αρουραίων και σκύλων. Η επίδραση αυτή φαίνεται να είναι αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας με αζιθρομυκίνη. Η σημασία του ευρήματος αυτού στα πειραματόζωα και στους ανθρώπους δεν είναι γνωστή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κιτρικό οξύ
Νατρίου υδροξείδιο

6.2 Ασυμβατότητες

Το ανασυσταθέν διάλυμα, μπορεί να αραιωθεί σύμφωνα με τις οδηγίες και τα συμβατά διαλύματα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6. Άλλες ουσίες, προσθετικά ή φάρμακα που χορηγούνται ενδοφλέβια δεν πρέπει να προστίθενται στο προϊόν, ή να εγχέονται ταυτόχρονα μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κόνις για Διάλυμα προς Έγχυση: 3 χρόνια.

Ανασυσταθέν συμπυκνωμένο διάλυμα (σύμφωνα με τις οδηγίες) είναι χημικά και φυσικά σταθερό για 24 ώρες όταν φυλαχτεί σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

Εντούτοις, από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες αποθήκευσης πριν τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 έως 8°C, εκτός αν η ανασύσταση/αραίωση έχουν λάβει χώρα σε ελεγχόμενες και τεκμηριωμένα άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C (βλ. παράγραφο 6.6, για πληροφορίες

φύλαξης μετά την ανασύσταση).

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το ZITHROMAX κόνις για Διάλυμα προς Έγχυση φέρεται σε κυτίο που περιέχει ένα σωληνοειδές, διαφανές, γυάλινο φιαλίδιο τύπου I των 10 ml, πωματισμένο με ελαστικό πάμα βουτυλίου, χρώματος γκρι και ασφαλισμένο με ασφάλεια αλουμινίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το ZITHROMAX, Κόνις για Διάλυμα προς Έγχυση, φέρεται σε φιαλίδια μίας χρήσης. Το περιεχόμενο του φιαλιδίου πρέπει να ανασυσταθεί με 4,8 ml στείρου ύδατος για ενέσιμα (αζιθρομυκίνη 100 mg/ml). Για τη χορήγηση, ο απαιτούμενος όγκος του ανασυσταθέντος διαλύματος προστίθεται σε ένα συμβατό διάλυμα έγχυσης ώστε να παρέχει διάλυμα αζιθρομυκίνης συγκέντρωσης από 1,0 mg έως 2,0 mg/ml. Συγκεντρώσεις > 2 mg/ml πρέπει να αποφεύγονται.

Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να εξετάζονται οπτικά για την παρουσία ξένων σωματιδίων πριν τη χορήγηση. Αν είναι εμφανής η παρουσία ξένων σωματιδίων στο ανασυσταθέν υγρό, το διάλυμα του φαρμάκου πρέπει να απορρίπτεται.

Το ανασυσταθέν διάλυμα μπορεί να αραιωθεί με:

Φυσιολογικό ορό (0,9% χλωριούχο νάτριο)

½ Φυσιολογικό ορό (0,45% χλωριούχο νάτριο)

5% Δεξτρόζη σε ύδωρ

Διάλυμα Lactated Ringer's

5% Δεξτρόζη σε ½ Φυσιολογικό Ορό (0,45% χλωριούχο νάτριο) με 20 mEq KCl

5% Δεξτρόζη σε διάλυμα Lactated Ringer's

5% Δεξτρόζη σε 1/3 Φυσιολογικό Ορό (0,3% χλωριούχο νάτριο)

5% Δεξτρόζη σε ½ Φυσιολογικό Ορό (0,45% χλωριούχο νάτριο)

Συνιστάται, μία δόση 500 mg αζιθρομυκίνης, κόνεως για διάλυμα προς έγχυση, αραιωμένη όπως περιγράφηκε παραπάνω, να εγχύεται σε χρονική περίοδο όχι μικρότερη των 60 λεπτών.

Το προϊόν μετά την ανασύσταση και αραιώση χρησιμοποιείται για χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση. Το προϊόν δεν πρέπει να χορηγείται ως ταχεία άπαξ ενδοφλέβια ένεση ή ενδομυϊκή ένεση (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 6.6).

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Ελλάς Α.Ε.,
Λ. Μεσογείων 243,
154 51 Ν. Ψυχικό
Τηλ.: 210 67 85 800

Κύπρος - Τοπικός αντιπρόσωπος:
Pfizer Ελλάς Α.Ε. (CYPRUS BRANCH),
Τηλ.: +357 22 817690

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΕΛΛΑΔΑ : 44411/5-11-2009
ΚΥΠΡΟΣ: 19592

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΥΠΡΟ**

30-4-2004/22-12-2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

09/05/2018