

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Azithran 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 500 mg αζιθρομυκίνη (ως διϋδρική).

Έκδοχα με γνωστή δράση

Περιέχει 3 mg μονοϋδρική λακτόζη ανά δόση.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκό, επίμηκες, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, με χαραγή στη μία πλευρά.

Το δισκίο μπορεί να χωριστεί σε δύο ίσες δόσεις

4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η αζιθρομυκίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία των ακόλουθων λοιμώξεων που προκαλούνται από μικροοργανισμούς ευαίσθητους στην αζιθρομυκίνη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1): βλ. παράγραφο 4.4 και 5.1):

- Οξεία βακτηριακή ιγμορίτιδα (επαρκώς διαγνωσμένης)
- Οξεία βακτηριακή μέση ωτίτιδα (κατάλληλα διαγνωσμένης)
- Φαρυγγίτιδα, αμυγδαλίτιδα
- Οξεία επιδείνωση της χρόνιας βρογχίτιδας (επαρκώς διαγνωσμένης)
- Ήπια έως μέτρια σοβαρή κοινοτική πνευμονία

- Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών ιστών με ήπια έως μέτρια σοβαρότητα, π.χ. θυλακίτιδα, κυτταρίτιδα, ερυσίπελα
- Μη επιπλεγμένη ουρηθρίτιδα και τραχηλίτιδα που οφείλονται σε *Chlamydia trachomatis*

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες σχετικά με την κατάλληλη χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η αζιθρομυκίνη ως πρέπει να χορηγείται ως μία ημερήσια δόση. Η διάρκεια της θεραπείας για διάφορες μολυσματικές ασθένειες παρατίθενται κατωτέρω.

Η συνολική δόση είναι 1500 mg, χορηγούμενη ως 500 mg μία φορά ημερησίως για 3 ημέρες. Εναλλακτικά, η ίδια συνολική δόση (1500 mg) μπορεί να χορηγηθεί σε περίοδο 5 ημερών, 500 mg την πρώτη ημέρα και 250 mg την ημέρα 2 έως 5.

Στην περίπτωση μη επιπλεγμένη ουρηθρίτιδας και τραχηλίτιδας από *Chlamydia trachomatis*, η δόση είναι 1000 mg ως μία δόση από του στόματος.

Παιδιά και έφηβοι με σωματικό βάρος κάτω από 45 kg:

Τα δισκία δεν είναι κατάλληλα για ασθενείς κάτω των 45 κιλών σωματικού βάρους. Άλλες δοσολογικές μορφές είναι διαθέσιμες για αυτή την ομάδα ασθενών.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Για ηλικιωμένους ασθενείς μπορεί να εφαρμοστεί η ίδια δόση όπως και για τους ενήλικες. Επειδή οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να είναι ασθενείς με συνεχιζόμενες προαρρυθμικές καταστάσεις, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή λόγω του κινδύνου ανάπτυξης καρδιακής αρρυθμίας και torsades de pointes. (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια:

Η ρύθμιση της δόσης δεν απαιτείται σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (GFR 10-80 ml / min) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ασθενείς ηπατική ανεπάρκεια:

Η ρύθμιση της δόσης δεν απαιτείται για ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. Παράγραφο 4.4).

Τρόπος Χορήγησης:

Το Azithran 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία πρέπει να χορηγείται ως εφάπαξ ημερήσια δόση και μπορεί να λαμβάνεται με τα γεύματα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην αζιθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη ή σε οποιοδήποτε μακρολίδιο ή κετολίδιο, ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αλλεργικές αντιδράσεις :

Όπως με την ερυθρομυκίνη και τα άλλα μακρολίδια , σπάνια έχουν αναφερθεί σπανίως σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις , συμπεριλαμβανομένου του αγγειοοιδήματος και της αναφυλαξίας (σπανίως θανατηφόρα) . , συμπεριλαμβανομένης της οξείας γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση(AGEP),δερματολογικές αντιδράσεις, που συμπεριλαμβάνουν 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 με αζιθρομυκίνη έχουν οδηγήσει σε υποτροπιάζοντα συμπτώματα και απαιτήσαν μια μακρύτερη περίοδο παρακολούθησης και θεραπείας.

Νεφρική ανεπάρκεια :

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης > 40 ml / min) . Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 10 ml / min), παρατηρήθηκε αύξηση κατά 33 % της συστηματικής έκθεσης στην αζιθρομυκίνη (βλ. Παράγραφο 5.2) .

Ηπατική ανεπάρκεια :

Επειδή το ήπαρ είναι η κύρια οδός απέκκρισης της αζιθρομυκίνης , η χρήση της αζιθρομυκίνης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο . Έχουν αναφερθεί με τη χρήση της αζιθρομυκίνης περιστατικά κεραυνοβόλου ηπατίτιδας η οποία δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. Παράγραφο 4.8) . Μερικοί ασθενείς μπορεί να είχαν προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή μπορεί να έχουν ήδη λάβει άλλα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα . Σε ασθενείς που εμφανίζουν σημεία και συμπτώματα ηπατικής δυσλειτουργίας όπως η εμφάνιση ταχείας εξασθένησης που σχετίζεται με τον ίκτερο , σκουρόχρωμα ούρα , αιμορραγική διάθεση ή ηπατική εγκεφαλοπάθεια πρέπει να γίνονται δοκιμασίες/εργαστηριακές εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας.

Όταν εμφανίζεται σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία , η αγωγή με αζιθρομυκίνη πρέπει να διακόπτεται .

Διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, ηπατίτιδα, χολοστατικός ίκτερος, νέκρωση ήπατος και νεφρική ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί και έχουν μοιραστεί σε πολλές περιπτώσεις. Διακόψτε τη χρήση της αζιθρομυκίνης εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα ηπατίτιδας.

Έχει αναφερθεί ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα μετά από χρήση μακρολιδικών αντιβιοτικών. Αυτή η διάγνωση πρέπει επομένως να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς που εμφανίζουν διάρροια μετά την έναρξη της θεραπείας με αζιθρομυκίνη

Βρεφική υπερτροφική πλωρική στένωση (IHPS)

Έχει αναφερθεί εμφάνιση βρεφικής υπερτροφικής πλωρικής 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.

Αλκαλοειδή ερυσιβόδους όλυρας και αζιθρομυκίνη :

Η ταυτόχρονη χρήση *αλκαλοειδών ερυσιβόδους όλυρας* και αντιβιοτικών της ομάδας των μακρολιδίων έχει βρεθεί ότι επιταχύνει την ανάπτυξη του εργοτισμού.. Δεν έχουν μελετηθεί οι αλληλεπίδρασεις μεταξύ των παραγώγων της ερυσιβόδους όλυρας και της αζιθρομυκίνης . Ωστόσο, λόγω της θεωρητικής πιθανότητας εμφάνισης εργοτισμού, δεν πρέπει να συγχωρηγείται αζιθρομυκίνη με παράγωγα της ερυσιβόδους όλυρας.

Παράταση του διαστήματος QT :

Παράταση της καρδιακής επαναπόλωσης και του διαστήματος QT , η οποία έχει κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακών αρρυθμιών και torsades de pointes (κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου) , έχουν παρατηρηθεί σε θεραπεία με άλλα μακρολίδια . Παρόμοιο αποτέλεσμα δεν μπορεί να αποκλεισθεί εντελώς με την αζιθρομυκίνη σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο παρατεταμένης καρδιακής επαναπόλωσης (βλ. Παράγραφο 4.8) , επομένως απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών :

- Με συγγενή ή τεκμηριωμένη παράταση του διαστήματος QT .
- Οι οποίοι επί του παρόντος λαμβάνουν θεραπεία με άλλες δραστικές ουσίες οι οποίες είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, όπως αντιαρρυθμικά των κατηγοριών IA και III, σισαπρίδη και τερφεναδίνη.
- Με διαταραχές των ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις υποκαλιαιμίας και υπομαγνησιαιμίας.
- Με κλινικά σχετιζόμενη βραδυκαρδία, καρδιακή αρρυθμία ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια.

Μυασθένεια gravis και αζιθρομυκίνη

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).

Επιλομώξεις

Όπως συμβαίνει με οποιοδήποτε παρασκεύασμα αντιβιοτικών, συνιστάται η παρατήρηση για σημάδια επιμόλυνσης με μη ευαίσθητους οργανισμούς, συμπεριλαμβανομένων των μυκήτων.

Διάρροια που σχετίζεται με το Clostridium difficile:

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

Το *C. difficile* παράγει τοξίνες A και B, που συμβάλλουν στην εμφάνιση της CDAD. Στελέχη *C. difficile* που παράγουν αυξημένη ποσότητα τοξινών αυξάνουν τη νοσηρότητα και τη θνητότητα, καθώς αυτές οι λοιμώξεις μπορεί να είναι ανθεκτικές στην αντιμικροβιακή θεραπεία και μπορεί 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 δύο μήνες μετά τη χορήγηση αντιβακτηριακών παραγόντων.

Τα ακόλουθα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν συνταγογραφηθεί η αζιθρομυκίνη:

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία αζιθρομυκίνης δεν είναι κατάλληλα για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων όπου απαιτείται σύντομα υψηλή συγκέντρωση του αντιβιοτικού στο αίμα.

Όπως και για άλλα μακρολίδια, έχουν αναφερθεί υψηλά ποσοστά αντοχής του *Streptococcus pneumoniae* σε ορισμένες ευρωπαϊκές χώρες για την αζιθρομυκίνη (βλ. Παράγραφο 5.1). Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από *Streptococcus pneumoniae*.

Ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας των μολύνσεων μαλακών ιστών, *Staphylococcus aureus*, είναι συχνά ανθεκτικός στην αζιθρομυκίνη. Επομένως, ο έλεγχος ευαισθησίας

θεωρείται προϋπόθεση για τη θεραπεία λοιμώξεων μαλακών μορίων με την αζιθρομυκίνη.

Φαρυγγίτιδα / αμυγδαλίτιδα

Η αζιθρομυκίνη δεν είναι η ουσία της πρώτης επιλογής για τη θεραπεία της φαρυγγίτιδας και της αμυγδαλίτιδας που προκαλείται από τον *Streptococcus pyogenes*. Για αυτό και για την προφύλαξη από οξεία ρευματικό πυρετό η πενικιλίνη είναι η θεραπεία της πρώτης επιλογής.

Ιγμορίτιδα

Συχνά, η αζιθρομυκίνη δεν είναι η ουσία της πρώτης επιλογής για τη θεραπεία της ιγμορίτιδας.

Οξεία μέση ωτίτιδα

Συχνά, η αζιθρομυκίνη δεν είναι η ουσία της πρώτης επιλογής για τη θεραπεία της οξείας μέσης ωτίτιδας.

Μολυσμένα εγκαύματα

Η αζιθρομυκίνη δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία μολυσμένων τραυμάτων εγκαύματος.

Σεξουαλικά μεταδιδόμενη ασθένεια

Σε περίπτωση σεξουαλικά μεταδιδόμενων ασθενειών, θα πρέπει να αποκλειστεί η ταυτόχρονη μόλυνση από το *T. pallidum*.

Νευρολογικές ή ψυχιατρικές ασθένειες

Η αζιθρομυκίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από νευρολογικές ή ψυχιατρικές ασθένειες

Μακροχρόνια χρήση:

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της μακροχρόνιας χρήσης της αζιθρομυκίνης για τις αναφερόμενες ενδείξεις. Στην περίπτωση των ταχέως υποτροπιάζουσών λοιμώξεων, θα πρέπει να εξετάζεται η θεραπεία με άλλο αντιβιοτικό.

Λόγω της διασταυρούμενης αντίστασης που υπάρχει ανάμεσα στα μακρολίδια, σε περιοχές με υψηλή συχνότητα εμφάνισης αντοχής στην ερυθρομυκίνη, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ληφθεί υπόψη η εξέλιξη του προτύπου ευαισθησίας στην αζιθρομυκίνη και άλλες μακρολίδες (βλ. Παράγραφο 5.1).

Η αζιθρομυκίνη δεν είναι η πρώτη επιλογή για την εμπειρική θεραπεία λοιμώξεων σε περιοχές όπου ο επιπολασμός των ανθεκτικών απομονώσεων είναι 10% ή περισσότερο (βλ. Παράγραφο 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα για την πρόληψη ή τη θεραπεία του Mycobacterium Avium Complex σε παιδιά δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λακτόζη μονοϋδρική . Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη , με ανεπάρκεια της λακτάσης ή δυσαπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο .

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα 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, αν και οι μέγιστες συγκεντρώσεις της αζιθρομυκίνης που μετρήθηκαν στον ορό του αίματος μειώθηκαν κατά 30%. Η αζιθρομυκίνη πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το αντιόξινο.

Σετιριζίνη:

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

Διδανοσίνη:

Η συγχορήγηση 1200 mg, αζιθρομυκίνης ημερησίως με 400 mg διδανοσίνης ημερησίως σε 6 ασθενείς θετικούς στον HIV δεν φάνηκε να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της διδανοσίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Διγοξίνη και η κολχικίνη (P-gr υποστρώματα)

Η ταυτόχρονη χορήγηση μακρολιδικών αντιβιοτικών, συμπεριλαμβανομένης της αζιθρομυκίνης, με υποστρώματα P-γλυκοπρωτεΐνης όπως η διγοξίνη και η κολχικίνη, έχει αναφερθεί ότι έχει ως αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα ορού του υποστρώματος της P-γλυκοπρωτεΐνης. Επομένως, εάν χορηγούνται ταυτόχρονα αζιθρομυκίνη και P-gr υποστρώματα όπως η διγοξίνη, πρέπει να εξεταστεί η πιθανότητα αυξημένων συγκεντρώσεων ορού του υποστρώματος

Ζιδοβουδίνη: Εφάπαξ δόσεις 1000 mg και πολλαπλές δόσεις 1200 mg ή 600 mg αζιθρομυκίνης δεν είχαν καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της ζιδοβουδίνης στο πλάσμα ή στην απέκκριση 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 μονοπύρηνια. Η κλινική σημασία του ευρήματος αυτού δεν είναι σαφής, μπορεί όμως να αποδειχθεί ωφέλιμη για τους ασθενείς.

Η αζιθρομυκίνη δεν αλληλεπιδρά σημαντικά με το ηπατικό σύστημα του κυτοχρώματος P450. Δεν πιστεύεται να υφίσταται τις φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όπως αυτές εμφανίζονται με την ερυθρομυκίνη και άλλα μακρολίδια. Επαγωγή ή απενεργοποίηση του ηπατικού κυτοχρώματος P450 μέσω του συμπλέγματος κυτοχρώματος-μεταβολίτη δεν εμφανίζεται με την αζιθρομυκίνη.

Εργοταμίνη:

Λόγω της θεωρητικής πιθανότητας εμφάνισης εργοτισμού δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση αζιθρομυκίνης με παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας. (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.

Αστεμιζόλη και, Αλφαιντανίλη:

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις με αστεμιζόλη και αλφαιντανίλη. Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση αυτών των παραγόντων και της αζιθρομυκίνης ενόψει της περιγραφείσας ενίσχυσης της δράσης αυτών κατά την ταυτόχρονη χρήση του αντιβιοτικού ερυθρομυκίνη της ομάδας των μακρολιδίων.

Ατορβαστατίνη:

Η συγχρόνηση 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, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ραβδομύωσης μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που έλαβαν αζιθρομυκίνη 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.

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 προκαλέσει παράταση του διαστήματος QT, κοιλιακές αρρυθμίες και torsade de

pointes.

Σιμετιδίνη:

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη στην οποία εξετάσθηκε η επίδραση επί της φαρμακοκινητικής της αζιθρομυκίνης μιας εφάπαξ 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 μιας εφάπαξ 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 εφάπαξ δόση 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 ταυτόχρονη χορήγησή τους, πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης και να προσαρμόζεται ανάλογα η δοσολογία.

Εφαβιρένζη:

Συγχορήγηση εφάπαξ ημερήσιας δόσης 600 mg αζιθρομυκίνης και 400 mg εφαβιρένζης για 7 ημέρες δεν έδειξε καμία κλινικώς σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση.

Φλουκοναζόλη:

Η συγχορήγηση μίας εφάπαξ δόσης αζιθρομυκίνης 1200 mg δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική μίας εφάπαξ δόσης φλουκοναζόλης 800 mg. Η συνολική ποσότητα του φαρμάκου που φθάνει στην κυκλοφορία και ο χρόνος ημιζωής της αζιθρομυκίνης δεν μεταβλήθηκαν από τη συγχορήγηση φλουκοναζόλης, ωστόσο παρατηρήθηκε μία μείωση στη μέγιστη συγκέντρωση της αζιθρομυκίνης στο πλάσμα, C_{max} (18%) η οποία δεν ήταν κλινικά σημαντική.

Ινδιναβίρη:

Συγχορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 1200 mg αζιθρομυκίνης δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική 800 mg ινδιναβίρης, χορηγούμενης τρεις φορές την ημέρα για 5 ημέρες.

Μεθυλοπρεδνιζολόνη:

Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές, η αζιθρομυκίνη δεν προκάλεσε κάποια σημαντική μεταβολή στη φαρμακοκινητική της μεθυλοπρεδνιζολόνης.

Μιδαζολάμη:

Η συγχορήγηση 500 mg αζιθρομυκίνης ημερησίως για 3 ημέρες σε υγιείς εθελοντές δεν είχε ως αποτέλεσμα κάποια κλινικά σημαντική αλλαγή στη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική μιας εφάπαξ δόσης 15 mg μιδαζολάμης.

Νελφίναβιρη:

Συγχορήγηση 1200 mg αζιθρομυκίνης και νελφίναβιρης σε σταθεροποιημένη κατάσταση (750 mg τρεις φορές την ημέρα) είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση των συγκεντρώσεων της αζιθρομυκίνης. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικώς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες και η προσαρμογή της δόσης δεν είναι απαραίτητη.

Ριφαμπουτίνη:

Η συγχορήγηση αζιθρομυκίνης με ριφαμπουτίνη δεν επηρέασε τις συγκεντρώσεις των εν λόγω φαρμάκων στον ορό του αίματος.

Έχει παρατηρηθεί ουδετεροπενία σε ασθενείς υπό συγχορηγούμενη 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 υγιείς άρρενες εθελοντές δεν υπήρχαν ενδείξεις επίδρασης της αζιθρομυκίνης (500 mg ημερησίως για 3 ημέρες) στην AUC και τη C_{max} 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 αντίστοιχης αλληλεπίδρασης δεν ήταν δυνατό να αποκλεισθεί εντελώς· παρόλα αυτά, δεν υπήρξε συγκεκριμένη ένδειξη ότι συνέβη κάποια αλληλεπίδραση.

Θεοφυλλίνη:

Δεν υπάρχουν ενδείξεις κλινικά σημαντικής φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης όταν η αζιθρομυκίνη και η θεοφυλλίνη χορηγούνται ταυτόχρονα σε υγιείς εθελοντές.

Τριαζολάμη:

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

Τριμεθοπρίμη/Σουλφαμεθοξαζόλη:

Συγχορήγηση τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης DS (160 mg/800 mg) επί 7 ημέρες, μαζί με 1200 mg αζιθρομυκίνης την 7^η ημέρα, δεν είχε σημαντικές επιδράσεις στις μέγιστες συγκεντρώσεις, στη συνολική ποσότητα του φαρμάκου που φθάνει στην κυκλοφορία 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.

Αναστολείς πρωτεάσης

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με πιθανή αλληλεπίδραση με αναστολείς πρωτεάσης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση:

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της αζιθρομυκίνης σε έγκυες γυναίκες. Σε μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγής σε ζώα, η αζιθρομυκίνη αποδείχθηκε ότι διέρχεται από τον πλακούντα, αλλά δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις. Η ασφάλεια της αζιθρομυκίνης δεν έχει επιβεβαιωθεί όσον αφορά τη χρήση της δραστικής ουσίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Συνεπώς, η αζιθρομυκίνη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εάν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου.

Θηλασμός:

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. Επειδή δεν είναι γνωστό αν η αζιθρομυκίνη μπορεί να έχει ανεπιθύμητες ενέργειες στο βρέφος που θηλάζει, η νοσηλεία πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αζιθρομυκίνη. Μεταξύ άλλων, η διάρροια, η μόλυνση με μύκητες της βλεννογόνου καθώς και η ευαισθητοποίηση είναι δυνατές στο νοσηλευμένο βρέφος. Συνιστάται η

απόρριψη του γάλακτος κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μέχρι 2 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο θηλασμός μπορεί να συνεχιστεί στη συνέχεια.

Γονιμότητα

Σε μελέτες γονιμότητας που διεξήχθησαν σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν μειωμένα ποσοστά εγκυμοσύνης μετά από χορήγηση αζιθρομυκίνης. Δεν είναι γνωστή η σχέση αυτού του ευρήματος με τους ανθρώπους.

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τον άνθρωπο..

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, κατά τη διεξαγωγή αυτών των δραστηριοτήτων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών όπως ζάλη και σπασμοί.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κλινικές δοκιμές

Σε κλινικές δοκιμές, οι περισσότερες από τις αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες έως μέτριας σοβαρότητας και ήταν αναστρέψιμες κατά τη διακοπή του φαρμάκου. Περίπου 0,7% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία με αζιθρομυκίνη λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη θεραπεία. Οι περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή σχετίζονταν με την γαστρεντερική οδό, π.χ. ναυτία, έμετο, διάρροια ή κοιλιακό άλγος. Σπάνιες, αλλά δυνητικά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν το αγγειοίδημα (1 περίπτωση) και ο χολυστικός ίκτερος (1 περίπτωση).

Η ακοή έχει αναφερθεί σε πειραματικές μελέτες, κυρίως όταν χρησιμοποιήθηκαν υψηλότερες δόσεις, για παρατεταμένες χρονικές περιόδους. Στις περιπτώσεις όπου υπήρχαν πληροφορίες παρακολούθησης, η πλειοψηφία αυτών των περιστατικών ήταν αναστρέψιμη.

Ενήλικες

Δοσολογία πολλαπλών δόσεων: Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν αζιθρομυκίνη πολλαπλής δόσης σχετίζονταν με το γαστρεντερικό σύστημα με διάρροια / χαλαρά κόπρανα (5%), ναυτία (3%) και κοιλιακό άλγος (3%) τις πιο συχνά αναφερθείσες. Δεν παρατηρήθηκαν άλλες παρενέργειες σε ασθενείς με αγωγή πολλαπλών δόσεων με συχνότητα > 1%.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν με συχνότητα 1% ή λιγότερο περιλάμβαναν τα ακόλουθα:

Αλλεργικές: εξάνθημα, φωτοευαισθησία, αγγειοίδημα.

Καρδιαγγειακές: αίσθημα παλμών, πόνος στο στήθος.

Γαστρεντερικές: δυσπεψία, μετεωρισμός, έμετος, μελανά, χολεστατικός ίκτερος.

Γεννητικού τύπου: μονολιπάση, κολπίτιδα, νεφρίτιδα.
Νευρικό σύστημα: ζάλη, κεφαλαλγία, ίλιγγος, υπνηλία.
Γενικές: κόπωση.

Συγχορηγούμενο δοσολογικό σχήμα 1 γραμμαρίου: Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που ελάμβαναν μονοθεραπεία με 1 γραμμάριο αζιθρομυκίνης σχετιζόνταν με το γαστρεντερικό σύστημα και αναφέρθηκαν συχνότερα από ό, τι σε ασθενείς που έλαβαν τη δοσολογία πολλαπλών δόσεων. Τα ανεπιθύμητα συμβάντα που εμφανίστηκαν σε ασθενείς με μονοθεραπεία με δοσολογία 1 γραμμάριο αζιθρομυκίνης με συχνότητα 1% ή μεγαλύτερη περιελάμβαναν διάρροια / χαλαρά κόπρανα (7%), ναυτία (5%), κοιλιακό άλγος (5%) έμετο (2%), κολπίτιδα (2%) και δυσπεψία (1%).

Εργαστηριακές ανωμαλίες: Σημαντικές ανωμαλίες (ανεξάρτητα από τη σχέση φαρμάκου) που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών αναφέρθηκαν ως εξής:

Συχνότητα > 1%: αυξημένη κρεατινίνη φωσφοκινάση ορού, κάλιο, ALT (SGPT), GGT και AST (SGOT), λεμφοκύτταρα και ουδετερόφιλα. μειωμένα ουδετερόφιλα.

Συχνότητα <1%: λευκοπενία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση στον ορό, χολερυθρίνη, BUN, κρεατινίνη, γλυκόζη αίματος, LDH και φωσφορικά, μονοκύτταρα, βασεόφιλα, διττανθρακικά. μειωμένο νάτριο, κάλιο.

Όταν στη συνέχεια δόθηκαν οι εργαστηριακές εξετάσεις, οι αλλαγές στις εργαστηριακές εξετάσεις φαίνονταν αναστρέψιμες.

Σε μελέτες πολλαπλών δόσεων στις οποίες συμμετείχαν περισσότεροι από 3000 ασθενείς, 3 ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία εξαιτίας ανωμαλιών του ήπατος ενζύμων που σχετίζονται με τη θεραπεία και 1 ασθενής λόγω ανωμαλιών της νεφρικής λειτουργίας.

Η συχνότητα εμφάνισης των συχνότερων (> 5% σε οποιαδήποτε ομάδα θεραπείας) που σχετίζονται με τη θεραπεία (%) των ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με λοίμωξη HIV που λαμβάνουν προφύλαξη για διάσπαρτα MAC

	Μελέτη 155		Μελέτη 174		
	Εικονικό	Azithromycin	Azithromycin	Rifabutin	συνδυασμένη θεραπεία
Ανεπιθύμητη ενέργεια	N=91	N=89	N=233	N=236	N=224
Διάρροια	15.4	52.8	50.2	19.1	50.9
Κοιλιακό άλγος	6.6	27	32.2	12.3	31.7
Ναυτία	11.0	32.6	27.0	16.5	28.1
Υδαρή κόπρανα	6.6	19.1	12.9	3.0	9.4
Φούσκωμα	4.4	9.0	10.7	5.1	5.8
Έμετος	1.1	6.7	9.0	3.8	5.8
Δυσπεψία	1.1	9.0	4.7	1.7	1.8
Εξάνθημα	2.2	3.4	6.0	8.1	9.8
Κνησμός	3.3	0	3.9	3.4	7.6
Πονοκέφαλος	0	0	3.0	5.5	4.5
Αρθραλγία	0	0	3.0	4.2	7.1
Άτομα με ανεπιθύμητη ενέργεια	31.9	79.8	78.1	59.7	83.5

Οι συχνότερες ανωμαλίες εργαστηριακών εξετάσεων ήταν αιματολογικές (κυρίως μείωση της αιμοσφαιρίνης και του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων) και αύξηση των AST και ALT.

Παιδιά

Το προφίλ των παρενεργειών στα παιδιά είναι συγκρίσιμο με αυτό των ενηλίκων. Δεν έχουν αναφερθεί νέα ανεπιθύμητα συμβάματα σε παιδιά. Στη θεραπεία της στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας, η δόση των 20 mg / kg / ημέρα συσχετίζεται με υψηλότερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών. Αυτά είναι κυρίως γαστρεντερικά και παραμένουν ήπια έως μέτρια.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, στις οποίες δεν μπορούσε να αποκλειστεί αιτιώδης σχέση με τη θεραπεία, αναφέρθηκαν σε περιστατικό $\geq 1\%$:

Κατηγορία εκδήλωσης	Συμβάν	Δόση Azithromycin Μελέτη 96-001	
		10 mg/kg 3 day (n=169)	20 mg/kg 3 day (n=165)

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Κοιλιακό άλγος	2%	5%
	Διάρροια	3%	6%
	Ναυτία	1%	3%
	Έμετος	7%	9%
Διαταραχές γενικής κατάστασης	Αλλεργική αντίδραση	2%	-
Δέρμα και Υποδόριος Ιστός	Εκζεμα	1%	-
	Εξάνθημα	1%	-

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις: μονολιπάση και κολίτιδα.

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος: θρομβοπενία.

Καρδιαγγειακές διαταραχές: υπόταση. έχουν αναφερθεί αίσθημα παλμών και αρρυθμίες, συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής ταχυκαρδίας. Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές παράτασης QT και torsades de pointes.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος: έμετος / διάρροια (σπάνια προκαλούν αφυδάτωση), δυσπεψία, παγκρεατίτιδα, ανορεξία, δυσκοιλιότητα, ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα, σπάνιες αναφορές αποχρωματισμού της γλώσσας.

Γενικές διαταραχές και συνθήκες της θέσης χορήγησης: εξασθένιση, κόπωση και αδιαθεσία. Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων: ανώμαλη ηπατική λειτουργία, όπως ηπατίτιδα και χολοστατικός ίκτερος, ηπατική νέκρωση και ηπατική ανεπάρκεια, οι οποίες έχουν οδηγήσει σε θάνατο.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: αναφυλαξία (σπάνια θανατηφόρα).

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού: αρθραλγία.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος: ζάλη, σπασμοί, πονοκέφαλος, υπερκινητικότητα, υπαισθησία, παραισθησία, υπνηλία, συγκοπή.

Ψυχιατρικές διαταραχές: επιθετική αντίδραση, νευρικότητα, διέγερση, άγχος.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών: οξεία νεφρική ανεπάρκεια, διάμεση νεφρίτιδα.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: αλλεργικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου του κνησμού, εξάνθημα, φωτοευαισθησία, κνίδωση, οίδημα, αγγειοοίδημα, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου του πολύμορφου ερυθράς, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλύκταινα (AGEP), σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), τοξική επιδερμική νεκρόλυση, αντίδραση φαρμάκου με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS).

Ειδικές αισθήσεις: διαταραχές της ακοής ή / και βλάβη, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας ακοής, κώφωση ή / και εμβοές, ίλιγγος. Εξαφάνιση γεύσης / οσμής και / ή απώλεια

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:

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Φαξ: + 357 22608649

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Τα περισσότερα ανεπιθύμητα συμβάντα που παρατηρήθηκαν σε δόσεις υψηλότερες από τις συνιστώμενες ήταν παρόμοιες και μπορεί να είναι συχνότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε κανονικές δόσεις. Η συχνότητα εμφάνισης εμβοής και ωτοτοξικότητας είναι συχνότερη σε υπερδοσολογία σε σχέση με τις κανονικές δόσεις. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, υποδεικνύονται γενικά συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα όπως απαιτείται.

Όπως με πολλά κατιονικά αμφίφιλα φάρμακα, έχει παρατηρηθεί φωσφολιπίδωση σε μερικούς ιστούς ποντικών, αρουραίων και σκύλων που έλαβαν πολλαπλές δόσεις αζιθρομυκίνης. Έχει αποδειχθεί σε πολλά συστήματα οργάνων σε σκύλους χορηγούμενες δόσεις οι οποίες, με βάση τη φαρμακοκινητική, είναι τόσο χαμηλές όσο 2-3 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση και σε αρουραίους σε δόσεις συγκρίσιμες με τη δόση για τον άνθρωπο. Αυτή η επίδραση είναι αναστρέψιμη μετά την

διακοπή της θεραπείας με αζιθρομυκίνη. Η σημασία αυτών των ευρημάτων για τους ανθρώπους με υπερβολική δόση αζιθρομυκίνης είναι άγνωστη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιβακτηριακός παράγοντας: μακρολίδες
Κωδικός ATC: J01FA10

Μηχανισμός δράσης:

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, παράλληλη μελέτη 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 συγχορήγηση 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 συγχορήγηση 500 mg, 1000 mg και 1500 mg αζιθρομυκίνης, αντίστοιχα.

Φαρμακοκινητική / Φαρμακοδυναμική(PK / PD) σχέση:

Για την αζιθρομυκίνη η AUC / MIC είναι η κύρια PK / PD παράμετρος που συσχετίζεται καλύτερα με την αποτελεσματικότητα της αζιθρομυκίνης

Μηχανισμός 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 ριβοσωμιακές τροποποιήσεις συχνά καθορίζουν τη διασταυρούμενη αντοχή (φαινότυπος MLS_B) με άλλες κατηγορίες αντιβιοτικών, των οποίων τα ριβοσωμιακά 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 λιγότερα συνήθεις μεταλλαξιγόνες αλλαγές στα νουκλεοτίδια A2058 και A2059 και σε κάποιες άλλες θέσεις του 23S rRNA ή στη μεγάλη υποομάδα των ριβοσωμιακών 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 ροής που αναγνωρίζει μακρολίδια με 14-μελή και 15-μελή λακτονικό δακτύλιο (στα οποία περιλαμβάνονται αντιστοίχως η ερυθρομυκίνη και η αζιθρομυκίνη).

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 ροής που αναγνωρίζει μακρολίδια με 14-μελή και 15-μελή λακτονικό δακτύλιο (στα οποία περιλαμβάνονται αντιστοίχως η ερυθρομυκίνη και η αζιθρομυκίνη).

Μικροβιολογία

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 στην προφανή δραστικότητα της αζιθρομυκίνης από ότι στα άλλα μακρολίδια.

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

Ερμηνευτικά Κριτήρια Ευαισθησίας του CLSI Βάσει Αραιώσης

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 δίσκου, 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 ^α	≥18	14-17	≤13

^α 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 αραιώσης 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*.

Οι οργανισμοί που είναι συνήθως ευαίσθητοι στην αζιθρομυκίνη περιλαμβάνουν:

Αερόβια και προαιρετικά θετικά κατά Gram βακτηρίδια (ευαίσθητα στην ερυθρομυκίνη απομονώσεις): *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, άλλοι β-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι (Ομάδες C, F, G) και στρεπτόκοκκοι *viridans*. Τα στελέχη ανθεκτικά σε μακρολίδια συναντώνται σχετικά συχνά μεταξύ των αερόβιων και των προαιρετικών θετικών κατά Gram βακτηριδίων, ιδιαίτερα μεταξύ ανθεκτικών στη μεθικιλίνη *S. aureus* (MRSA) και ανθεκτικών στην πενικιλίνη *S. pneumoniae* (PRSP).

Αερόβια και προαιρετικά Gram-αρνητικά βακτηρίδια: *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* *Pseudomonas* spp. και τα περισσότερα *Enterobacteriaceae* είναι εγγενώς ανθεκτικά στην αζιθρομυκίνη, αν και η αζιθρομυκίνη έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία μολύνσεων με *Salmonella enterica*.

Αναερόβια: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp. και *Prevotella bivia*.

Άλλα βακτηριακά είδη: *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia trachomatis*, πνευμονία *Chlamydomphila*, * πνευμονία μυκοπλάσματος, * *Treponema pallidum* και *Ureaplasma*

urealyticum.

Ευκαιριακά παθογόνα που σχετίζονται με τη λοίμωξη από τον ιό HIV: Σύμπλοκο Mycobacterium avium (MAC), * και τους ευκαρυωτικούς μικροοργανισμούς Pneumocystis jirovecii και Toxoplasma gondii.

Η αποτελεσματικότητα της αζιθρομυκίνης έναντι των υποδεικνυόμενων ειδών έχει αποδειχθεί σε κλινικές δοκιμές.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Διασπείμενη προφύλαξη ασθενειών MAC

Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, οι ασθενείς που έλαβαν αζιθρομυκίνη ήταν λιγότερο από το ήμισυ πιθανότερο να αναπτύξουν βακτηριαμία MAC, όπως αυτές που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η αθροιστική συχνότητα εμφάνισης της διάχυτης νόσου MAC ήταν 1% και ήταν 8,24% για την αζιθρομυκίνη και 20,22% για το εικονικό φάρμακο. Σε μια συγκριτική μελέτη ο κίνδυνος εμφάνισης βακτηριαμίας MAC σε ασθενείς που έλαβαν αζιθρομυκίνη ήταν μικρότερος από εκείνον που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν ριφαμπουτίνη. Οι ασθενείς με συνδυασμό αζιθρομυκίνης και ριφαμπουτίνης ήταν περίπου το ένα τρίτο πιθανότερο να αναπτύξουν βακτηριαμία MAC, καθώς αυτοί οι ασθενείς έλαβαν είτε έναν μόνο παράγοντα. Η αθροιστική συχνότητα εμφάνισης διάχυτης νόσου MAC ήταν 1 / έτος 7,62% για την αζιθρομυκίνη, 15,25% για τη ριφαμπουτίνη και 2,75% για την αζιθρομυκίνη και τη ριφαμπουτίνη. Ωστόσο, οι ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό ήταν πιο πιθανό να διακόψουν τη θεραπεία εξαιτίας της ανεπαρκούς ανεκτικότητας.

Τραχώμα

Trachoma - παιδιά και ενήλικες

Οι πληροφορίες από δεδομένα κλινικών δοκιμών και δημοσιευμένες αναφορές μελετών υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα των 20 mg / kg έως 1 g, που λαμβάνονται είτε ως μία δόση είτε κάθε εβδομάδα για τρεις εβδομάδες, στη θεραπεία του τραχώματος σε παιδιά και ενήλικες. Το πρόγραμμα μοναδικής δόσης δεν έχει συγκριθεί με το πρόγραμμα δοσολογίας τριών εβδομάδων σε κλινικές δοκιμές.

Trachoma - επαναλάβετε τα μαθήματα

Ενώ δεν έχει προσδιοριστεί η στατιστικά σημαντική υπεροχή μιας εφάπαξ δόσης αζιθρομυκίνης που χορηγείται ως μονή δόση και επαναλαμβάνεται σε 6 μήνες έναντι μιας δόσης αζιθρομυκίνης σε ενήλικες ή παιδιά με ενεργό τραχώμα, πληροφορίες από δεδομένα κλινικών μελετών υποδηλώνουν ότι η περίοδος χωρίς τραχώ μπορεί να επεκταθεί με επαναλαμβανόμενη μεμονωμένη δόση αζιθρομυκίνης στους 6 μήνες.

Φαρυγγίτιδα / αμυγδαλίτιδα

Σε μια κλινική δοκιμή (μελέτη 96-001), 501 παιδιά ηλικίας 2 έως 12 ετών με κλινική διάγνωση οξείας αμυγδαλίτιδας έλαβαν αζιθρομυκίνη 10 mg / kg / ημέρα ή 20 mg / kg / ημέρα για 3 ημέρες ή πενικιλίνη V, 50 mg / kg (σε 3 διηρημένες δόσεις) για 10 ημέρες. (Σημειώστε ότι η συνιστώμενη δόση για την πενικιλίνη V στην Αυστραλία είναι 20 mg / kg / ημέρα). Παρόμοια κλινική αποτελεσματικότητα αλλά μεγαλύτερη βακτηριολογική εκρίζωση ήταν εμφανής στη δόση των 20 mg / kg / ημέρα (η ημερήσια δόση δεν ξεπέρασε τα 500 mg). Οι ρυθμοί εξάλειψης βήτα-αιμολυτικού στρεπτόκοκκου (GABHS) της ομάδας A και τα ποσοστά κλινικής ανταπόκρισης περιγράφονται λεπτομερώς παρακάτω:

Οι τιμές εξάλειψης GABHS την ημέρα 14 και την ημέρα 30

Θεραπεία	Ημέρα 14	Ημέρα 30
Azithromycin 10 mg/kg	57.8 %	56.8 %
Azithromycin 20 mg/kg	94.2 %	82.8 %
Penicillin V 50 mg/kg	84.2 %	81.6 %

Θεραπεία	Ημέρα 14
Azithromycin 10 mg/kg	94.1 %
Azithromycin 20 mg/kg	100.0%
Penicillin V 50 mg/kg	84.2 %

Παιδιατρική χρήση

Έχει αναφερθεί παιδική υπερτροφική πυλωρική στένωση (IHPS) μετά τη χρήση της αζιθρομυκίνης σε νεογνά (θεραπεία έως και 42 ημέρες από τη ζωή). Οι γονείς και οι φροντιστές θα πρέπει να ενημερώνονται για να επικοινωνήσουν με τον ιατρό τους εάν εμφανιστεί εμετός ή ευερεθιστότητα με τη σίτιση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Δισκία

Απορρόφηση/κατανομή

Μετά από από στόματος χορήγηση μιας δόσης των 500 mg, η αζιθρομυκίνη απορροφάται από τη γαστρεντερική οδό με απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα 37%. Η μέγιστη συγκέντρωση στον ορό (Cmax) 0,3 - 0,4 µg / mL επιτυγχάνεται σε 2 έως 3 ώρες με μια περιοχή κάτω από την καμπύλη AUC (0-24) 2,6 µg hr / mL.

Η τροφή μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα των καψουλών αζιθρομικίνης κατά 50%, αλλά δεν έχει σημαντική επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα των δισκίων αζιθρομικίνης, ακόμη και μετά από γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά.

Η φαρμακοκινητική σε ηλικιωμένα άτομα είναι ουσιαστικά η ίδια και δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας. Η έκταση της απορρόφησης δεν επηρεάζεται από τη συγχορήγηση με αντιόξιες. Ωστόσο, η C_{max} μειώνεται έως και κατά 30%. Η χορήγηση μιας δόσης 800 mg σιμετιδίνης δύο ώρες πριν από την αζιθρομικίνη δεν είχε καμία επίδραση στην απορρόφηση της αζιθρομικίνης. Η αζιθρομικίνη δεν επηρέασε τα επίπεδα στο πλάσμα ή τη φαρμακοκινητική της καρβαμαζεπίνης, της μεθυλοπρεδνιζολόνης, της ζιδοβουδίνης ή των πολλαπλών από του στόματος χορηγούμενων δόσεων θεοφυλλίνης (βλ. Παράγραφο 4.5).

Οι συγκεντρώσεις στον ορό μειώνονται σε ένα πολυφασικό σχήμα, με αποτέλεσμα τον μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής των 68 ωρών. Οι υψηλές τιμές για φαινόμενο όγκο κατανομής σταθερής κατάστασης (31,1 L / kg) και κάθαρση πλάσματος (630 mL / min) υποδεικνύουν ότι η παρατεταμένη ημίσεια ζωή οφείλεται σε εκτεταμένη πρόσληψη και επακόλουθη απελευθέρωση φαρμάκου από τους ιστούς. Οι συγκεντρώσεις της αζιθρομικίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι πολύ χαμηλές. Οι συγκεντρώσεις στο περιτοναϊκό υγρό είναι επίσης πολύ χαμηλές.

Η αζιθρομικίνη διανέμεται ευρέως σε όλο το σώμα. Η ταχεία μετακίνηση της αζιθρομικίνης από το αίμα στους ιστούς έχει ως αποτέλεσμα σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις αζιθρομικίνης στους ιστούς από ότι στο πλάσμα (από 1-60 φορές τη μέγιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση στο πλάσμα). Φαίνεται ότι είναι συγκεντρωμένη ενδοκυτταρικά. Οι συγκεντρώσεις στους ιστούς, όπως οι πνεύμονες, οι αμυγδαλές και ο προστάτης κ.λπ., υπερβαίνουν το MIC90 για πιθανά παθογόνα μετά από μια εφάπαξ δόση των 500 mg και παραμένουν υψηλά όταν οι συγκεντρώσεις στον ορό ή στο πλάσμα μειώνονται κάτω από τα ανιχνεύσιμα επίπεδα. Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις που παρατηρήθηκαν στα περιφερικά λευκοκύτταρα, η θέση της MAC μόλυνσης, ήταν 140 $\mu\text{g} / \text{mL}$ και παρέμειναν πάνω από 32 $\mu\text{g} / \text{mL}$ για περίπου 60 ώρες μετά από μία απλή δόση 1200 mg από το στόμα.

Η δέσμευση της αζιθρομικίνης με πρωτεΐνη ορού είναι μεταβλητή στο εύρος συγκεντρώσεων που προσεγγίζει την έκθεση του ανθρώπου μειώνοντας από 51% στα 0,02 $\mu\text{g} / \text{mL}$ σε 7% στα 2 $\mu\text{g} / \text{mL}$.

Βιομετατροπή / εξάλειψη

Περίπου 12% μιας ενδοφλεβίως χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται στα ούρα σε διάστημα 3 ημερών ως το μητρικό φάρμακο, το μεγαλύτερο κατά τις πρώτες 24 ώρες. Η χολική απέκκριση της αζιθρομικίνης είναι μια κύρια οδός απομάκρυνσης για το αμετάβλητο φάρμακο μετά από χορήγηση από το στόμα. Έχουν βρεθεί πολύ υψηλές συγκεντρώσεις αμετάβλητου φαρμάκου μαζί με 10 μεταβολίτες που σχηματίζονται με N- και O-

απομεθυλίωση, υδροξυλίωση των δακτυλίων δεσοζαμίνης και αγλυκόνης και διάσπαση του συζυγούς κλαδινόζης. Η σύγκριση της HPLC και των μικροβιολογικών προσδιορισμών στους ιστούς υποδηλώνει ότι οι μεταβολίτες δεν παίζουν κανένα ρόλο στη μικροβιολογική δραστηριότητα της αζιθρομυκίνης.

Μετά από μια εφάπαξ από του στόματος δόση 1 γραμμαρίου αζιθρομυκίνης, δεν επηρεάστηκαν οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε άτομα με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (GFR 10 - 80 mL / min). Οι στατιστικώς σημαντικές διαφορές 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 των 0,2 mL / min / kg) παρατηρήθηκαν μεταξύ ατόμων με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <10 mL / min) και σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Σε ασθενείς με ήπια (Κατηγορία Α) έως μέτρια (Κατηγορία Β) ηπατική δυσλειτουργία, δεν υπάρχουν ενδείξεις σημαντικής μεταβολής της φαρμακοκινητικής του αζιθρομυκίνης στον ορό σε σύγκριση με εκείνους με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Σε αυτούς τους ασθενείς, η ανάκτηση ούρων από την αζιθρομυκίνη φαίνεται να αυξάνεται, ίσως για να αντισταθμιστεί η μειωμένη ηπατική κάθαρση.

Η αζιθρομυκίνη δεν επηρέασε την ανταπόκριση του χρόνου προθρομβίνης σε μία δόση βαρφαρίνης. Ωστόσο, η συνετή ιατρική πρακτική υπαγορεύει την προσεκτική παρακολούθηση του χρόνου προθρομβίνης σε όλους τους ασθενείς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γονοτοξικότητα

Η αζιθρομυκίνη δεν έδειξε γονιδοτοξικό δυναμικό σε μια σειρά τυποποιημένων εργαστηριακών εξετάσεων για γονιδιακές μεταλλάξεις και χρωμοσωμικές βλάβες.

Καρκινογένεση

Δεν έχουν γίνει μελέτες για τον προσδιορισμό του καρκινογόνου δυναμικού της αζιθρομυκίνης σε ζώα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

- Προζελατινοποιημένο άμυλο
- Κροσποβιδόνη
- Ασβέστιο φωσφορικό όξινο, άνυδρο
- Νάτριο λαουρυλοθειϊκό
- Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη:

- υπρομελλόζη,
- διοξείδιο τιτανίου (E171)

- λακτόζη μονοϋδρική
- τριακετίνη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη: PVC/Αλουμινίου

Μέγεθος συσκευασίας: 3 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sariens Pharmaceuticals,
Ιερού Λόχου 39,
3082 Λεμεσός,
Κύπρος

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

22260

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης 11 Ιανουαρίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

14/11/2018