

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RAZIMAX (αζιθρομυκίνη)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RAZIMAX

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

Κάθε επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο περιέχει Azithromycin Dihydrate ισοδύναμη με 500mg Azithromycin.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το RAZIMAX ενδείκνυται για τη θεραπεία λοιμώξεων προκαλούμενων από ευαίσθητους μικροοργανισμούς όπως οι λοιμώξεις του κατωτέρου αναπνευστικού συστήματος περιλαμβανομένης της βρογχίτιδας και της πνευμονίας – μόνο επί απομονώσεως παθογόνου, ευαίσθητου *in vitro* στην αζιθρομυκίνη (για την πνευμονία βλέπε τη σημείωση στο τέλος των ενδείξεων), των λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων, της μέσης ωτίτιδας και των λοιμώξεων του ανωτέρου αναπνευστικού συστήματος περιλαμβανομένης της ιγμορίτιδας, της φαρυγγίτιδας και της αμυγδαλίτιδας. **Ειδικά, στην στρεπτοκοκκική αμυγδαλίτιδα πρέπει να χρησιμοποιείται ως εναλλακτική θεραπεία, σε ασθενείς στους οποίους δεν μπορεί να χορηγηθεί η θεραπεία πρώτης επιλογής.**

Η πενικιλίνη είναι το σύνηθες φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία της φαρυγγίτιδας που οφείλεται στον *Streptococcus pyogenes* περιλαμβανομένης και της προφυλάξεως από τον ρευματικό πυρετό. Η αζιθρομυκίνη είναι γενικά αποτελεσματική για την εκρίζωση των στρεπτόκοκκων από τον στοματοφάρυγγα, αλλά δεν υπάρχουν επί του παρόντος δεδομένα που να κατοχυρώνουν την αποτελεσματικότητα της αζιθρομυκίνης στην προφύλαξη από τον ρευματικό πυρετό.

Στις σεξουαλικά μεταδιδόμενες νόσους στον άνδρα και στη γυναίκα το RAZIMAX ενδείκνυται για τη θεραπεία των μη επιπλεγμένων λοιμώξεων του γεννητικού συστήματος των οφειλομένων σε *Chlamydia trachomatis*. Ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία του μαλακού έλκους που οφείλεται στον *Haemophilus ducreyi* στους άνδρες. **Λόγω του μικρού αριθμού γυναικών που έλαβαν μέρος στις κλινικές μελέτες, η αποτελεσματικότητα της αζιθρομυκίνης στην θεραπεία του μαλακού έλκους στις γυναίκες, δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς.**

Επίσης ενδείκνυται για τη θεραπεία των μη επιπλεγμένων λοιμώξεων του γεννητικού συστήματος που οφείλονται σε μη πολυανθεκτικά στελέχη της *Neisseria gonorrhoeae*. Στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να αποκλεισθούν συνυπάρχουσες λοιμώξεις οφειλόμενες στο *Treponema pallidum*.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Η αζιθρομυκίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται επί ασθενών με πνευμονία, οι οποίοι κρίνονται ακατάλληλοι για εξωνοσοκομειακή θεραπεία από του στόματος εξ αιτίας μετρίου βαθμού ή βαρείας λοίμωξης ή λόγω ύπαρξης οποιουδήποτε από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου:

- ασθενείς προσβληθέντες από ενδονοσοκομειακά παθογόνα
- ασθενείς με γνωστή ή πιθανολογούμενη μικροβιαμία
- ασθενείς απαιτούντες εισαγωγή σε Νοσοκομείο
- ηλικιωμένοι ή εξασθενημένοι ασθενείς ή
- ασθενείς με συνυπάρχοντα σημαντικά προβλήματα υγείας τα οποία μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα αντίδρασης των προς τη νόσο (περιλαμβανομένων της ανοσοκαταστολής ή της λειτουργικής ασπληνίας).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το RAZIMAX πρέπει να χορηγείται άπαξ ημερησίως.

Η χρονική περίοδος χορήγησης των δόσεων επί λοίμωξης δίνεται παρακάτω. Τα δισκία αζιθρομυκίνης είναι δυνατόν να λαμβάνονται μαζί με την τροφή.

Ενήλικες (άνω των 16 ετών)

Για τη θεραπεία σεξουαλικά μεταδιδόμενων **νόσων**, προκαλούμενων από το *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi* ή ευαίσθητων στελεχών της *Neisseria gonorrhoeae*, η δόση του φαρμάκου είναι 1000 mg λαμβανομένη σαν απλή δόση από το στόμα.

Για όλες τις άλλες ενδείξεις η ολική δόση είναι 1500 mg χορηγούμενη σε ημερήσιες δόσεις των 500 mg επί τρεις ημέρες. Σαν εναλλακτική θεραπεία η ίδια ολική δόση του φαρμάκου μπορεί να χορηγηθεί σε διάστημα 5 ημερών: 500 mg χορηγούνται την πρώτη ημέρα της θεραπείας και κατόπιν χορηγείται ημερήσια δόση 250 mg από τη 2^η ως και την 5^η ημέρα.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η αυτή δοσολογία όπως και επί ενηλίκων χρησιμοποιείται σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Η αυτή δοσολογία όπως και επί ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία μπορεί να χρησιμοποιηθεί επί ελαφράς νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης >40

ml/min). Δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά τη χρήση της αζιθρομυκίνης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια βαρύτερου βαθμού. (Βλέπε το 4.4 Ειδικές Προειδοποιήσεις και Ειδικές Προφυλάξεις κατά τη Χρήση).

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Η ίδια δοσολογία όπως και επί ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ελαφρά έως μετρία ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια δεν πρέπει να χορηγείται αζιθρομυκίνη (Βλέπε το 4.4 Ειδικές Προειδοποιήσεις και Ειδικές Προφυλάξεις κατά τη χρήση).

4.3 Αντενδείξεις

Η χρήση του προϊόντος αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων στην αζιθρομυκίνη ή σε οποιοδήποτε αντιβιοτικό της ομάδας των μακρολιδίων. Σοβαρή ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια. Επίσης αντενδείκνυται η χρήση του φαρμάκου κατά την κύηση και τη γαλουχία και σε παιδιά κάτω των 16 ετών.

Η ταυτόχρονη χορήγηση μακρολιδίων με σιζαπρίδη αντενδείκνυται.

4.4 Ειδικές Προειδοποιήσεις και Ειδικές Προφυλάξεις κατά την Χρήση

Όπως και με την ερυθρομυκίνη και τα άλλα μακρολίδια, έχουν αναφερθεί σπανίως σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, που συμπεριλαμβάνουν το αγγειονευρωτικό οίδημα και την αναφυλαξία (σπανίως μοιραία). Μερικές από αυτές τις αντιδράσεις που προέκυψαν μετά από χορήγηση αζιθρομυκίνης είχαν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υποτροπιαζόντων συμπτωμάτων τα οποία απαιτούσαν μεγαλύτερη περίοδο παρακολούθησης και θεραπείας.

Δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά τη χρήση της αζιθρομυκίνης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 40 ml/min.

Επειδή το ήπαρ είναι το κύριο απεκκριτικό όργανο για την αζιθρομυκίνη το RAZIMAX δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από ασθενείς με σοβαρή ηπατοπάθεια.

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

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

Όσον αφορά τη θεραπεία της πνευμονίας, η αζιθρομυκίνη έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλής και αποτελεσματική μόνο για τη θεραπεία της εξωνοσοκομειακής πνευμονίας ελαφράς βαρύτητας που οφείλεται στον *Streptococcus pneumoniae* ή στον *Haemophilus influenzae*, σε ασθενείς που κρίνονται κατάλληλοι για εξωνοσοκομειακή θεραπεία από του στόματος. Η αζιθρομυκίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται επί ασθενών με πνευμονία, οι οποίοι κρίνονται ακατάλληλοι για

εξωνοσοκομειακή θεραπεία από του στόματος εξ αιτίας μετρίου βαθμού ή βαρείας λοίμωξης ή λόγω ύπαρξης οποιουδήποτε από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου:

- ασθενείς προσβληθέντες από ενδονοσοκομειακά παθογόνα
- ασθενείς με γνωστή ή πιθανολογούμενη μικροβιαμία
- ασθενείς απαιτούντες εισαγωγή σε Νοσοκομείο
- ηλικιωμένοι ή εξασθενημένοι ασθενείς ή
- ασθενείς με συνυπάρχοντα σημαντικά προβλήματα υγείας τα οποία μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα αντίδρασης τους προς τη νόσο (περιλαμβανομένων της ανοσοκαταστολής ή της λειτουργικής ασπληνίας).

Ψευδομεμβρανώδης κολίτις έχει αναφερθεί επί χρήσεως σχεδόν όλων των αντιμικροβιακών παραγόντων και η βαρύτητα της μπορεί να κυμαίνεται από ελαφρά έως επαπειλούσα τη ζωή του ασθενούς. Ως εκ τούτου είναι σημαντικό να εξετάζεται το ενδεχόμενο της διάγνωσης αυτής σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν διάρροια μετά από χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων. Η θεραπεία με αντιμικροβιακούς παράγοντες μεταβάλλει τη φυσιολογική χλωρίδα του παχέος εντέρου και είναι δυνατόν να επιτρέψει την υπερανάπτυξη κλωστριδίων. Μελέτες υποδεικνύουν ότι βασικό αίτιο της κολίτιδας από **αντιβιοτικά** είναι μια τοξίνη που παράγεται από το *Chlostridium difficile*.

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

Σε μέτριες ή βαριές περιπτώσεις θα πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη χορήγησης υγρών και ηλεκτρολυτών, συμπληρωματικής χορήγησης πρωτεϊνών και θεραπείας δια αντιμικροβιακών φαρμάκων κλινικώς αποτελεσματικών επί κολίτιδος οφειλόμενης στο *Chlostridium difficile*.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Antacids/Αντιόξινα

Σε φαρμακοκινητική μελέτη στην οποία εξετάστηκε η επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης αντιόξινων και αζιθρομυκίνης, δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην ολική βιοδιαθεσιμότητα του αντιβιοτικού παρότι οι κορυφαίες πυκνότητες αυτού στον ορό του αίματος μειώθηκαν σε ποσοστό μέχρι και 30%. Σε ασθενείς που λαμβάνουν αμφότερα αζιθρομυκίνη και αντιόξινα, τα φάρμακα δεν πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα.

Carbamazepine/Καρβαμαζεπίνη

Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική επίδραση στα επίπεδα συγκέντρωσης της

καρβαμαζεπίνης ή του δραστικού μεταβολίτη της στο πλάσμα σε ασθενείς που ελάμβαναν ταυτόχρονα αζιθρομυκίνη.

Cimetidine/Σιμετιδίνη

Σε φαρμακοκινητική μελέτη στην οποία εξετάστηκε η επίδραση επί της φαρμακοκινητικής της αζιθρομυκίνης μιας απλής δόσης σιμετιδίνης, που χορηγήθηκε 2 ώρες πριν από την αζιθρομυκίνη, δεν παρατηρήθηκε μεταβολή της φαρμακοκινητικής της αζιθρομυκίνης.

Cyclosporin/Κυκλοσπορίνη

Λόγω της απουσίας οριστικών δεδομένων από τις φαρμακοκινητικές ή τις κλινικές μελέτες όσον αφορά τη δυνατότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ της αζιθρομυκίνης και της κυκλοσπορίνης, πρέπει να εξετάζεται με προσοχή η ταυτόχρονη χορήγηση των φαρμάκων αυτών. Εάν είναι απαραίτητη η ταυτόχρονη χορήγηση τους πρέπει να παρακολουθούνται οι πυκνότητες της κυκλοσπορίνης και να προσαρμόζεται ανάλογα η δοσολογία.

Digoxin/Διγοξίνη

Μερικά αντιβιοτικά της ομάδας των μακρολιδίων έχει αναφερθεί ότι επηρεάζουν, σε ορισμένους ασθενείς, το μικροβιακό μεταβολισμό της διγοξίνης στο έντερο. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αζιθρομυκίνη, συγγενές αντιβιοτικό της ομάδας των αζαλιδών και διγοξίνη, η δυνατότητα αύξησης των πυκνοτήτων της διγοξίνης πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη.

Ergot

Λόγω της θεωρητικής πιθανότητας εμφάνισης εργοτισμού δεν συνίσταται η ταυτόχρονη χρήση αζιθρομυκίνης με παράγωγα Ergot (βλέπε το 4.4 Ειδικές Προειδοποιήσεις και Ειδικές Προφυλάξεις κατά τη Χρήση).

Methylprednisolone/Μεθυλπρεδνιζολόνη

Σε μια μελέτη φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές, η αζιθρομυκίνη δεν προκάλεσε καμία σημαντική μεταβολή στην φαρμακοκινητική συμπεριφορά της μεθυλπρεδνιζολόνης.

Theophylline/Θεοφυλλίνη

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

Terfenadine/Τερφεναδίνη

Φαρμακοκινητικές μελέτες δεν έδειξαν κάποια αλληλεπίδραση ανάμεσα στην αζιθρομυκίνη και στην τερφεναδίνη. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά

αλληλεπίδρασης σε ασθενείς που ελάμβαναν αζιθρομυκίνη με τερφεναδίνη, όπου η πιθανότητα αντίστοιχης αλληλεπίδρασης δεν ήταν δυνατό να αποκλεισθεί εντελώς. Παρόλα αυτά, δεν υπήρξε συγκεκριμένη ένδειξη ότι τέτοια αλληλεπίδραση συνέβη.

Triazolam/Τριαζολάμη

Έχει παρατηρηθεί ότι σε ταυτόχρονη χορήγηση με αντιβιοτικά της ομάδας των μακρολιδίων αυξάνεται η βιοδιαθεσιμότητα της τριαζολάμης, με αποτέλεσμα την αύξηση της φαρμακολογικής της δράσης.

Coumarin-Type Oral Anticoagulants/Από του στόματος Κουμαρινικά Αντιπηκτικά

Σε φαρμακοκινητική μελέτη αλληλεπίδρασης, η αζιθρομυκίνη δεν μετέβαλλε το αντιπηκτικό αποτέλεσμα μιας απλής δόσης 15 mg βαρφαρίνης (warfarin), 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 προς την αζιθρομυκίνη, πρέπει να γίνεται συχνή παρακολούθηση του χρόνου προθρομβίνης στην παραπάνω περίπτωση.

Zidovudine/Ζιδοβουδίνη

Απλές δόσεις 1000 mg και πολλαπλές δόσεις 1200 ή 600 mg αζιθρομυκίνης δεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική της ζιδοβουδίνης στο πλάσμα ούτε την αποβολή αυτής ή του γλυκουρονικού μεταβολίτη της από τα ούρα. Ωστόσο, η χορήγηση αζιθρομυκίνης αύξησε τις συγκεντρώσεις της φωσφορυλιωμένης ζιδοβουδίνης, του κλινικώς δραστικού μεταβολίτη της, στα περιφερικά μονοπύρηνα. Η κλινική σημασία του ευρήματος αυτού δεν είναι σαφής, μπορεί όμως να αποδειχτεί ωφέλιμη για τους ασθενείς.

Didanosine/Διδανοσίνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση ημερήσιων δόσεων 1200 mg αζιθρομυκίνης με διδανοσίνη σε 6 άτομα που μελετήθηκε, δεν έδειξε να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της διδανοσίνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Rifabutin/Ριφαμπουτίνη

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

Ουδετεροπενία έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που βρίσκονταν υπό θεραπεία ταυτόχρονα με αζιθρομυκίνη και ριφαμπουτίνη. Αν και η ουδετεροπενία έχει συσχετιστεί με τη χρήση της ριφαμπουτίνης, δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση για τον συνδυασμό της με την αζιθρομυκίνη (βλέπε το 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Cisapride/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 (επιμήκυνση του QT διαστήματος, κοιλιακές αρρυθμίες, TORSADE DE POINTES). Δια τούτο να μη συγχορηγείται η σιζαπρίδη με τα φάρμακα αυτά.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Μελέτες αναπαραγωγής σε πειραματόζωα απέδειξαν ότι η αζιθρομυκίνη διέρχεται δια του πλακούντος αλλά δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι προκαλεί αυτή βλαπτική επίδραση επί του εμβρύου. Δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά την απέκκριση του φαρμάκου στο μητρικό γάλα. Η ασφάλεια χρήσης του φαρμάκου στην κύηση και τη γαλουχία δεν έχει καθορισθεί γι' αυτό και δεν θα πρέπει να χορηγείται σ' αυτές τις περιπτώσεις.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν ενδείξεις που να υποδεικνύουν ότι το RAZIMAX μπορεί να έχει επίδραση επί της ικανότητας του ασθενούς για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το RAZIMAX γίνεται καλώς ανεκτό με μικρή συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Γαστρεντερικό σύστημα: Ανορεξία, ναυτία, έμετοι/διάρροια (που σπανίως οδήγησαν σε αφυδάτωση), αλοιφοειδή κόπρανα, δυσπεψία, επιγαστρικά ενοχλήματα (πόνος/κολικός), δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα και σπάνια επίχρισμα της γλώσσας.

Ειδικές αισθήσεις: Διαταραχές της ακοής έχουν αναφερθεί μετά από χορήγηση μακρολιδίων. Υπήρξαν αναφορές διαταραχών ακοής που περιλαμβάνουν μείωση της ακουστικής ικανότητας, κώφωση και/ή εμβοές σε ορισμένους ασθενείς μετά από λήψη αζιθρομυκίνης. Πολλά από αυτά τα περιστατικά συσχετίζονται με παρατεταμένη χρήση υψηλών δόσεων σε ερευνητικές μελέτες. Τα περιστατικά εκείνα για τα οποία υπάρχουν πληροφορίες για την εξέλιξη τους (follow up), ήταν στην πλειοψηφία τους αναστρέψιμα.

Σπανίως έχουν αναφερθεί περιστατικά διαταραχών της γεύσης.

Ουροποιογεννητικό σύστημα: Διάμεσος νεφρίτις και οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Αιμοποιητικό σύστημα: Θρομβοκυτοπενία

Ήπαρ και χοληφόροι οδοί: Έχουν αναφερθεί διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας που περιλαμβάνουν ηπατίτιδα και χολοστατικό ίκτερο, όπως επίσης ελάχιστες περιπτώσεις ηπατικής νέκρωσης και ηπατικής ανεπάρκειας, οι οποίες σπάνια απέβησαν θανατηφόρες. Ωστόσο, δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση αυτών προς το φάρμακο.

Μυοσκελετικό σύστημα: Αρθραλγία

Ψυχιατρικές: Επιθετική συμπεριφορά, νευρικότητα, αλυσμός και άγχος

Αναπαραγωγικό σύστημα: Κολπίτιδα

Κεντρικό και Περιφερικό Νευρικό Σύστημα: Ζάλη/ίλιγγοι, σπασμοί (παρατηρούμενοι και με άλλα μακρολίδια), κεφαλαλγία, υπνηλία, παραισθησίες και υπερκινητικότητα.

Λευκά αιμοσφαίρια/RES: Παροδικά επεισόδια ελαφράς ουδετεροπενίας έχουν παρατηρηθεί ενίοτε σε κλινικές μελέτες παρότι η αιτιολογική συσχέτιση αυτών προς την αζιθρομυκίνη δεν έχει καθορισθεί.

Εξαρτήματα του δέρματος: Αλλεργικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν κνησμό, εξάνθημα, φωτοευαισθησία, οίδημα, κνίδωση και **αγγειοοίδημα**.

Σπανίως, έχουν παρουσιαστεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις που συμπεριλαμβάνουν το πολύμορφο ερύθημα, το σύνδρομο Stevens Johnson και την τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

Καρδιαγγειακό σύστημα: Αίσθημα παλμών και αρρυθμίες περιλαμβανομένης και της κοιλιακής ταχυκαρδίας (που παρατηρείται και με άλλα μακρολίδια) έχουν παρατηρηθεί παρότι δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση αυτών προς την αζιθρομυκίνη.

Γενικές: Αδυναμία έχει αναφερθεί παρότι δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση αυτής προς την αζιθρομυκίνη, μονιλίαση και αναφυλαξία (σπανίως θανατηφόρος) (βλέπε το 4.4 Ειδικές Προειδοποιήσεις και Ειδικές Προφυλάξεις κατά τη Χρήση).

4.9 Υπερδοσολογία

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ **Κωδικός ATC: J01FA10**

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η αζιθρομυκίνη είναι το πρώτο αντιβιοτικό της ομάδας που χαρακτηρίζονται χημικώς ως αζαλίδες. Χημικώς λαμβάνεται δια της προσθήκης ενός ατόμου αζώτου στο λακτονικό δακτύλιο της erythromycin A. Η χημική ονομασία της αζιθρομυκίνης είναι 9-deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin A. Το μοριακό της βάρος είναι 749.0.

Ο τρόπος δράσης της αζιθρομυκίνης συνίσταται στην αναστολή της σύνθεσης των πρωτεϊνών από τα μικρόβια κατόπιν ενώσεως με τη ριβοσωμιακή υπομονάδα 50s και παρεμποδίσεως της μετατοπίσεως των πεπτιδίων.

Η αζιθρομυκίνη παρουσιάζει δραστικότητα *in vitro* εναντίον μεγάλης ποικιλίας μικροοργανισμών περιλαμβανομένων και των ακολούθων:

Θετικοί κατά Gram αερόβιοι μικροοργανισμοί: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (ομάδα Α των β-αιμολυτικών στρεπτοκόκκων), *Streptococcus pneumoniae*, α-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι (ομάδα πρασινιζόντων στρεπτοκόκκων) και άλλα είδη στρεπτοκόκκων, καθώς και το *Corynebacterium diphtheriae*. Η αζιθρομυκίνη παρουσιάζει διασταυρούμενη αντίσταση με ανθεκτικά στην ερυθρομυκίνη θετικά κατά Gram στελέχη, περιλαμβανομένων του *Streptococcus faecalis* (εντερόκοκκος) και των περισσότερων στελεχών των ανθεκτικών στην μεθικιλίνη σταφυλοκόκκων.

Αρνητικά κατά Gram αερόβια μικρόβια: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, είδη *Acinetobacter*, είδη *Yersinia*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, είδη *Shigella*, είδη *Pasteurella*, *Vibrio cholerae* και *parahaemoliticus*, *Plesiomonas shigelloides*. Η δραστικότητα εναντίον των *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, ειδών *Enterobacter*, *Aeromonas hydrophila* και ειδών *Klebsiella* ποικίλλει και γ' αυτό πρέπει να γίνονται δοκιμασίες ευαισθησίας. Είδη *Proteus*, είδη *Serratia*, είδη *Morganella* και η *Pseudomonas aeruginosa*, είναι συνήθως ανθεκτικά στο αντιβιοτικό.

Αναερόβια μικρόβια: *Bacteroides fragilis* και είδη βακτηριδοειδών, *Clostridium perfringens*, είδη *Peptococcus* και είδη *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium necrophorum* και *Propionibacterium acnes*.

Μικροοργανισμοί υπεύθυνοι για τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα: Η αζιθρομυκίνη είναι δραστική εναντίον της *Chlamydia trachomatis* και εμφανίζει επίσης καλή δραστικότητα εναντίον των μικροοργανισμών *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoea* και *Haemophilus ducreyi*.

Άλλοι μικροοργανισμοί: *Borrelia burgdorferi* (παράγων της νόσου του Lyme), *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, είδη *Campylobacter* και *Listeria monocytogenes*.

5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

Μετά τη χορήγηση από το στόμα στον άνθρωπο η αζιθρομυκίνη κατανέμεται ευρέως στο σώμα και η βιοδιαθεσιμότητα αυτής είναι περίπου 37%. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της βιοδιαθεσιμότητας όταν τα δισκία RAZIMAX χορηγήθηκαν με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος. Ο απαιτούμενος χρόνος για την επίτευξη κορυφαίων πυκνοτήτων στο πλάσμα είναι 2-3 ώρες. Η τελική ημιπερίοδος αποβολής του φαρμάκου από το πλάσμα εκφράζει με ακρίβεια την ημιπερίοδο αποβολής αυτού από τους ιστούς, που είναι 2-4 ημέρες. Σε ηλικιωμένους εθελοντές (ηλικίας > 65 ετών) παρατηρήθηκε ελαφρά αύξηση των τιμών που περικλείονται υπό την καμπύλη πυκνοτήτων του ορού του αίματος 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.

Σε ασθενείς με ελαφρά νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης >40 ml/min) δεν υπάρχει ένδειξη σημαντικής μεταβολής της φαρμακοκινητικής της αζιθρομυκίνης στον ορό του αίματος σε σχέση με τους ασθενείς που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα όσον αφορά τη χρήση της αζιθρομυκίνης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια βαρύτερου βαθμού.

Σε ασθενείς με ελαφρά (κατηγορία Α) έως μέτρια (κατηγορία Β) ηπατοπάθεια, δεν υπάρχουν ενδείξεις σημαντικής μεταβολής της φαρμακοκινητικής της αζιθρομυκίνης στον ορό του αίματος σε σχέση με εκείνους που παρουσιάζουν φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Στους ασθενείς αυτούς η απέκκριση της αζιθρομυκίνης δια των ούρων εμφανίζεται αυξημένη, πιθανώς για να εξισορροπήσει τη μειωμένη ηπατική κάθαρση.

Φαρμακοκινητικές μελέτες απέδειξαν την ύπαρξη σημαντικά υψηλότερων πυκνοτήτων της αζιθρομυκίνης στους ιστούς σε σχέση με το πλάσμα (μέχρι 50 φορές μεγαλύτερες της μέγιστης παρατηρηθείσας πυκνότητας του φαρμάκου στο πλάσμα) γεγονός που υποδεικνύει ότι το φάρμακο δεσμεύεται σε μεγάλο ποσοστό από τους ιστούς. Οι πυκνότητες του φαρμάκου στους ιστούς όπως είναι οι πνεύμονες, οι αμυγδαλές και ο προστάτης υπερβαίνουν τις MIC₉₀ για τα πιθανά παθογόνα μετά τη χορήγηση μιας απλής δόσης του φαρμάκου 500 mg.

Περίπου 12% της χορηγηθείσας ενδοφλεβίως δόσης απεκκρίνεται στα ούρα σαν μητρικό φάρμακο σε διάστημα 3 ημερών, το δε μεγαλύτερο ποσοστό αυτού απεκκρίνεται τις πρώτες 24 ώρες. Πολύ ψηλές πυκνότητες του φαρμάκου υπό αναλλοίωτη μορφή 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 αποσύζευξη του σακχάρου κλαδινόζη. Η σύγκριση δια της χρησιμοποιήσεως χρωματογραφικών μεθόδων υψηλής πίεσης και μικροβιολογικών αναλυτικών μεθόδων προσδιορισμού των πυκνοτήτων στους ιστούς υποδεικνύει ότι οι μεταβολίτες δεν παίζουν κανένα ρόλο για την αντιμικροβιακή δραστηριότητα της αζιθρομυκίνης.

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

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Σε μελέτες πειραματόζωων με υψηλά δοσολογικά σχήματα, στις οποίες οι πυκνότητες του φαρμάκου στο αίμα ήταν 40 φορές υψηλότερες από τις αναμενόμενες πυκνότητες που παρατηρούνται στην κλινική πράξη, παρατηρήθηκε ότι η αζιθρομυκίνη προκαλεί αναστρέψιμη φωσφολιπίδωση κατά κανόνα χωρίς εμφανείς τοξικολογικές επιδράσεις. Δεν υπάρχει ένδειξη ότι η παραπάνω διαταραχή σχετίζεται με τη συνήθη χρήση της αζιθρομυκίνης στον άνθρωπο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Έκδοχα

Calcium Hydrogen Phosphate Anhydrous, Starch Pregelatinized, Crospovidone, Sodium Lauryl Sulfate, Magnesium Stearate. Σύνθεση επικάλυψης: Hypromellose, Titanium dioxide E 171, CI 77891, Lactose Monohydrate, Glycerol Triacetate.

6.2 Ασυμβατότητες

Ουδεμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία χαμηλότερη των 25° C. Φυλάξτε το φάρμακο μακριά από τα παιδιά.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί που περιέχει ένα blister PVC/PVDC/AL FOIL των 3,6, ή 9 δισκίων.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Τα δισκία καταπίνονται ολόκληρα.

6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας

RAFARM AEBE , Κορίνθου 12, Νέο Ψυχικό 154 51 Αθήνα.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας στην Κύπρο

RAFARM AEBE , Κορίνθου 12, Νέο Ψυχικό 154 51 Αθήνα.

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

34627/23-5-2007

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

81365/07/10-4-2008

7α. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΚΥΠΡΟΥ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

34627/23-5-2007

8α. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΥΠΡΟ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ