

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BEZANIN®

500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει διϋδρική αζιθρομυκίνη ισοδύναμη με 500 mg αζιθρομυκίνης
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το BEZANIN® ενδείκνυται για τη θεραπεία ήπιων έως μέτριας βαρύτητας λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος προκαλούμενων από ευαίσθητα στελέχη μικροοργανισμών, όπως οι :
Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού (όταν έχει απομονωθεί ή πιθανολογείται παθογόνο, ευαίσθητο *in vitro* στην αζιθρομυκίνη):

Οξείες βακτηριακές εξάρσεις χρόνιας βρογχίτιδας οφειλόμενες σε *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus parainfluenzae* ή *Streptococcus pneumoniae*.

Πνευμονία από την κοινότητα που οφείλεται σε *Chlamydomphila pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae* ή *Streptococcus pneumoniae* (για την πνευμονία βλέπε σημείωση στο τέλος της παραγράφου).

Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού:

Οξεία βακτηριακή παραρρινοκολπίτιδα που οφείλεται σε *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*.

Φαρυγγοαμυγδαλίτιδα που οφείλεται σε *Streptococcus pyogenes*.

Ειδικά, στην στρεπτοκοκκική αμυγδαλίτιδα πρέπει να χρησιμοποιείται ως εναλλακτική θεραπεία, σε ασθενείς στους οποίους δεν μπορεί να χορηγηθεί η θεραπεία πρώτης εκλογής. Η πενικιλίνη είναι το σύνηθες φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία της φαρυγγοαμυγδαλίτιδας που οφείλεται στον *Streptococcus pyogenes* περιλαμβανόμενης 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.

Ενδείκνυται επίσης για την θεραπεία των λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων και της μέσης ωτίτιδας.

Στις σεξουαλικά μεταδιδόμενες νόσους στον άνδρα και στη γυναίκα η αζιθρομυκίνη, ενδείκνυται για τη θεραπεία των μη επιπλεγμένων λοιμώξεων του γεννητικού συστήματος των οφειλομένων σε *Chlamydia trachomatis*. Η αζιθρομυκίνη 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, η αζιθρομυκίνη 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 η εξασθενημένοι ασθενείς ή

ασθενείς με συνυπάρχοντα σημαντικά προβλήματα υγείας τα οποία μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα αντίδρασής τους προς τη νόσο (περιλαμβανομένων της ανοσοκαταστολής ή της λειτουργικής ασπληνίας).

Για τη θεραπεία της πνευμονίας από την κοινότητα χρησιμοποιούνται συνήθως συνδυασμοί αντιβιοτικών (κυρίως β-λακτάμη με μακρολίδη). Σε κάθε περίπτωση πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες για την θεραπεία της πνευμονίας από την κοινότητα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η αζιθρομυκίνη πρέπει να χορηγείται μια φορά την ημέρα. Η χρονική περίοδος χορήγησης των δόσεων αναλόγως του είδους της λοίμωξης δίνεται παρακάτω.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία αζιθρομυκίνης είναι δυνατόν να λαμβάνονται μαζί ή ανεξάρτητα από την τροφή.

Χρήση σε ενήλικες και εφήβους (> 12 ετών)

Για τη θεραπεία σεξουαλικά μεταδιδόμενων νόσων, προκαλούμενων από το *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi* ή ευαίσθητα στελέχη της *Neisseria gonorrhoeae*, η δόση του φαρμάκου είναι 1000 mg λαμβανομένη ως εφάπαξ δόση από το στόμα.

Για όλες τις άλλες ενδείξεις στις οποίες χορηγείται η από του στόματος μορφή, η συνολική δόση είναι 1500 mg χορηγούμενη σε ημερήσιες δόσεις των 500 mg επί τρεις ημέρες. Σαν εναλλακτική θεραπεία η ίδια συνολική 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 2η ως και την 5η ημέρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η μέγιστη προτεινόμενη δόση για οποιαδήποτε θεραπεία σε παιδιά είναι 1500 mg. Γενικά η συνολική δόση σε παιδιά είναι 30 mg/kg. Για την θεραπεία της στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας πρέπει να ακολουθείται διαφορετικό δοσολογικό σχήμα, όπως περιγράφεται πιο κάτω σε ξεχωριστή παράγραφο.

Η συνολική δόση των 30 mg/kg πρέπει να χορηγείται ως ημερήσια δόση των 10 mg/kg για 3 ημέρες. Εναλλακτικά η ίδια δόση του φαρμάκου μπορεί να χορηγηθεί για 5 ημέρες σαν μια δόση των 10 mg/kg την πρώτη ημέρα και 5 mg/kg τις ημέρες 2 – 5.

Εναλλακτικά της παραπάνω δοσολογίας για την θεραπεία των παιδιών με οξεία μέση ωτίτιδα μπορεί να χορηγηθεί μία εφάπαξ δόση των 30 mg/kg.

Για τη στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα στα παιδιά η αζιθρομυκίνη όταν χορηγείται ως μια ημερήσια δόση των 10 mg/kg ή 20 mg/kg για 3 ημέρες έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική. Εντούτοις η ημερήσια δόση δεν πρέπει να ξεπεράσει τα 500 mg. Σε κλινικές μελέτες που συγκρίνουν τα δύο δοσολογικά σχήματα, παρατηρήθηκε παρόμοια κλινική αποτελεσματικότητα, αλλά η βακτηριολογική εκρίζωση ήταν εμφανώς μεγαλύτερη με ημερήσια δόση 20 mg/kg. Εντούτοις η

πενικιλίνη είναι το σύνθηες φάρμακο εκλογής για την θεραπεία της φαρυγγίτιδας που οφείλεται στον *Streptococcus pyogenes*, συμπεριλαμβανομένης και της προφύλαξης από ρευματικό πυρετό.

Τα δισκία αζιθρομυκίνης πρέπει να χορηγούνται μόνο σε παιδιά τα οποία ζυγίζουν περισσότερο από 45 kg.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους ασθενείς για τους οποίους απαιτείται να λάβουν θεραπεία αζιθρομυκίνης (βλέπε παράγραφο 5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες).

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (GFR 10-80 ml/min). Πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις όταν η αζιθρομυκίνη χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR <10 ml/min).

(Βλέπε παράγραφο 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση και 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες).

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Η αζιθρομυκίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. (Βλέπε παράγραφο 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

4.3 Αντενδείξεις

Η χρήση του προϊόντος αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στην αζιθρομυκίνη, την ερυθρομυκίνη, σε οποιοδήποτε αντιβιοτικό της ομάδας των μακρολιδίων ή των κετολιδίων, ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 (Κατάλογος εκδόχων).

Η ταυτόχρονη χορήγηση μακρολιδίων με σιζαπρίδη αντενδείκνυται.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όπως και με την ερυθρομυκίνη και τα άλλα μακρολίδια, έχουν αναφερθεί σπανίως σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, που συμπεριλαμβάνουν το αγγειοοίδημα και την αναφυλαξία (σπανίως μοιραία), δερματολογικές αντιδράσεις όπως οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP), σύνδρομο Stevens Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σπανίως θανατηφόρα) και αντίδραση στο φάρμακο με συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστηματικά συμπτώματα (DRESS).

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.

Σε περίπτωση αλλεργικής αντίδρασης, η χορήγηση του φαρμάκου πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται κατάλληλη θεραπεία. Οι γιατροί πρέπει να έχουν υπόψη ότι μετά τη διακοπή της συμπτωματικής θεραπείας τα αλλεργικά συμπτώματα ενδέχεται να επανεμφανιστούν.

Επειδή το ήπαρ είναι η κύρια οδός απέκκρισης της αζιθρομυκίνης, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο. Έχουν αναφερθεί με την χρήση της αζιθρομυκίνης περιστατικά κεραυνοβόλου ηπατίτιδας η οποία δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς που εμφανίζουν σημεία και συμπτώματα ηπατικής δυσλειτουργίας, όπως εξασθένιση, ίκτερο, σκουρόχρωμα ούρα, αιμορραγική διάθεση ή ηπατική εγκεφαλοπάθεια πρέπει να γίνονται οι ανάλογες εργαστηριακές εξετάσεις ελέγχου της ηπατικής λειτουργίας.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν παράγωγα της ερυσιβόδους όλυρας (Ergot), έχει παρουσιαστεί εργοτισμός όταν συνχορηγήθηκαν ορισμένα αντιβιοτικά της ομάδας των μακρολιδίων. Δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά την πιθανότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ των παραγώγων της ερυσιβόδους όλυρας και αζιθρομυκίνης. Εν τούτοις, λόγω της θεωρητικής πιθανότητας εμφάνισης

εργοτισμού δεν πρέπει να συγχωρηγείται η αζιθρομυκίνη με παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας.

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

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 ποικίλει 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 A και B που συμβάλλουν στην εμφάνιση 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 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 δύο 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 βαριές περιπτώσεις θα πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη χορήγησης υγρών και ηλεκτρολυτών. συμπληρωματικής χορήγησης πρωτεϊνών και θεραπείας δια αντιμικροβιακών φαρμάκων κλινικώς αποτελεσματικών επί κολίτιδας οφειλομένης στο *Clostridium difficile*.

Σε μέτριες ή βαριές 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*.

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR < 10 ml/min) έχει παρατηρηθεί αύξηση της συστηματικής έκθεσης στην αζιθρομυκίνη κατά 33% (βλέπε παράγραφο 5.2 **Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**).

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 άλλα μακρολίδια. Παρόμοιο αποτέλεσμα δεν μπορεί να αποκλεισθεί τελείως με την αζιθρομυκίνη σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο παρατεταμένης καρδιακής επαναπόλωσης (βλέπε παράγραφο 4.8 **Ανεπιθύμητες ενέργειες**), 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 Τάξης IA και III, σιζαπρίδη και τερφεναδίνη.
- Με ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις υποκαλιαιμίας και υπομαγνησιαιμίας.
- Με κλινικά σχετιζόμενη βραδυκαρδία, καρδιακή αρρυθμία ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια

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

Όσον αφορά τη θεραπεία της πνευμονίας, η αζιθρομυκίνη έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλής και αποτελεσματική μόνο για τη θεραπεία της πνευμονίας από την κοινότητα 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 επηρεάσουν την ικανότητα αντίδρασης των προς τη νόσο (περιλαμβανομένων της ανοσοκαταστολής ή της λειτουργικής ασπληνίας).

Για τη θεραπεία της πνευμονίας από τη κοινότητα χρησιμοποιούνται συνήθως συνδυασμοί αντιβιοτικών (κυρίως β-λακτάμη με μακρολίδη). Σε κάθε περίπτωση πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της πνευμονίας από τη κοινότητα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακευτικά προϊόντα 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 μέγιστες συγκεντρώσεις του στον ορό του αίματος μειώθηκαν κατά προσέγγιση 25%. Σε ασθενείς που λαμβάνουν παράλληλα αζιθρομυκίνη και αντιόξινα, τα φάρμακα δεν πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα.

Cetirizine/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.

Didanosine (Dideoxyinosine)/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.

Digoxin/Διγοξίνη και Colchicine /Κολχικίνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση μακρολιδικών αντιβιοτικών, συμπεριλαμβανομένης της αζιθρομυκίνης, με υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης, όπως η διγοξίνη και η κολχικίνη, έχει αναφερθεί ότι προκαλεί αυξημένα επίπεδα του υποστρώματος της P-γλυκοπρωτεΐνης στον ορό.

Συνεπώς, εάν χορηγηθούν ταυτόχρονα αζιθρομυκίνη και υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης,

όπως η διγοξίνη, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο αυξημένων συγκεντρώσεων διγοξίνης στον ορό.

Είναι απαραίτητη η κλινική παρακολούθηση, καθώς και πιθανώς η παρακολούθηση των επιπέδων της διγοξίνης στον ορό, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αζιθρομυκίνη και μετά τη διακοπή της.

Zidovudine/Ζιδοβουδίνη

Εφάπαξ 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 μονοπύρρηνα. 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 ή άλλων μακρολιδίων. Η επαγωγή ή η αδρανοποίηση του ηπατικού κυτοχρώματος P450 μέσω του συμπλέγματος κυτοχρώματος – μεταβολίτη δεν συμβαίνει με την αζιθρομυκίνη.

Ergot/ Αλκαλοειδή ερυσιβώδους όλυρας

Λόγω της θεωρητικής πιθανότητας εμφάνισης εργοτισμού δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση αζιθρομυκίνης με παράγωγα ερυσιβώδους όλυρας (βλέπε παράγραφο 4.4. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**).

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

Atorvastatin/Ατορβαστατίνη

Η συγχορήγηση 10 mg ατορβαστατίνης ημερησίως και 500 mg αζιθρομυκίνης ημερησίως δεν τροποποίησε τις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα (με βάση μέθοδο προσδιορισμού αναστολής της HMG CoA-αναγωγής).

Carbamazepine/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.

Cimetidine/Σιμετιδίνη

Σε φαρμακοκινητική μελέτη στην οποία εξετάστηκε 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

Coumarin-Type Oral Anticoagulants/Από του στόματος Κουμαρινικά Αντιπηκτικά

Σε φαρμακοκινητική μελέτη αλληλεπίδρασης, η αζιθρομυκίνη δεν μετέβαλλε το αντιπηκτικό αποτέλεσμα μιας εφάπαξ 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 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.

Cyclosporine/Κυκλοσπορίνη

Σε μια 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 η ταυτόχρονη χορήγησή τους, πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης και να προσαρμόζεται ανάλογα η δοσολογία.

Efavirenz/Εφαβιρένζη

Συγχορήγηση εφάπαξ ημερήσιας δόσης 600 mg αζιθρομυκίνης και 400 mg εφαβιρένζης για 7 ημέρες δεν έδειξε καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση. Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της αζιθρομυκίνης όταν συγχορηγείται με εφαβιρένζη.

Fluconazole/Φλουκοναζόλη

Η συγχορήγηση μίας εφάπαξ δόσης αζιθρομυκίνης 1200 mg δεν μετέβαλε την 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 ουσία δεν ήταν κλινικά σημαντική.

Indinavir/Ινδιναβίρη

Συγχορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 1200 mg αζιθρομυκίνης δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στην φαρμακοκινητική 800 mg ινδιναβίρης, χορηγούμενης τρεις φορές την ημέρα για 5 ημέρες. Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της αζιθρομυκίνης όταν συγχορηγείται με ινδιναβίρη.

Methylprednisolone/Μεθυλπρεδνιζολόνη

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

Midazolam/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 φαρμοκοδυναμική μιας εφάπαξ δόσης 15 mg μιδαζολάμης.

Nelfinavir/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 κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες και η προσαρμογή της δόσης δεν είναι απαραίτητη.

Rifabutin/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 (βλέπε παράγραφο 4.8. **Ανεπιθύμητες ενέργειες**).

Sildenafil/Σιλντεναφίλη

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

Terfenadine/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 δυνατόν να αποκλειστεί εντελώς. Παρόλα αυτά, δεν υπήρξε συγκεκριμένη ένδειξη ότι συνέβη τέτοια αλληλεπίδραση.

Theophylline/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.

Triazolam/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 την δεύτερη ημέρα δεν είχε σημαντική επίδραση σε κάποια φαρμακοκινητική μεταβλητή της τριαζολάμης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Trimethoprim-Sulphamethoxazole/ Τριμεθοπρίμη-Σουλφαμεθοξαζόλη

Συγχορήγηση του σταθερού συνδυασμού τριμεθοπρίμης / σουλφαμεθοξαζόλης (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.

Cisapride/Σιζαπρίδη

Η σιζαπρίδη μεταβολίζεται στο ήπαρ από το ένζυμο CYP 3A4. Επειδή τα μακρολίδια αναστέλλουν το ένζυμο αυτό, η συγχορήγηση 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). Δια τούτο να μη συγχορηγείται η σιζαπρίδη με τα φάρμακα αυτά.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Μελέτες αναπαραγωγής σε πειραματόζωα έχουν διεξαχθεί σε δόσεις που πλησιάζουν την μέτρια τοξική δόση για τη μητέρα. Σε αυτές τις μελέτες δε υπήρξαν ενδείξεις βλαπτικής επίδρασης της αζιθρομυκίνης επί του εμβρύου. Δεν υπάρχουν, ωστόσο, επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες. Επειδή οι μελέτες αναπαραγωγής σε πειραματόζωα δε δίνουν πάντα τη δυνατότητα πρόβλεψης της ανταπόκρισης στον άνθρωπο, η αζιθρομυκίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητη.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά την απέκκριση του φαρμάκου στο μητρικό γάλα. Όπως πολλά φάρμακα τα οποία εκκρίνονται στο μητρικό γάλα η αζιθρομυκίνη δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία γυναικών που θηλάζουν εκτός και εάν ο ιατρός πιστεύει ότι τα δυνητικά οφέλη δικαιολογούν τους δυνητικούς κινδύνους για το βρέφος.

4.7 Επίδραση 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 μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

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:

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Καντιντίαση, καντιντίαση του στόματος, λοίμωξη του κόλπου	Όχι συχνές
	Ψευδομεμβρώδης κολίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.4)	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λευκοπενία, ουδετεροπενία	Όχι συχνές
	Θρομβοπενία αιμολυτική αναμία	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αγγειοοίδημα, υπερευαισθησία	Όχι συχνές
	Αναφυλακτική αντίδραση (βλέπε παράγραφο 4.4)	Μη γνωστές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία	Συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Νευρική	Όχι συχνές
	Διέγερση	Σπάνιες -
	Επιθετικότητα, άγχος	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη, κεφαλαλγία, παραισθησία, δυσγευσία	Συχνές
	Υπαισθησία, υπνηλία, αϋπνία	Όχι συχνές

	Λιποθυμικό επεισόδιο, σπασμοί, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, ανοσμία, παροσμία Μυασθένεια gravis (βλέπε παράγραφο 4.4)	Μη γνωστές
Οφθαλμικές διαταραχές	Οπτική διαταραχή	Συχνές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Κώφωση	Συχνές
	Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, εμβοές	Όχι συχνές
	Τλιγγος	Σπάνιες
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών	Όχι συχνές
	Torsades de pointes (Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου) (βλέπε παράγραφο 4.4), αρρυθμία (βλέπε παράγραφο 4.4) περιλαμβανομένης της κοιλιακής ταχυκαρδίας	Μη γνωστές
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση	Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, κοιλιακό άλγος, ναυτία, μετεωρισμός	Πολύ συχνές
	Έμετος, δυσπεψία	Συχνές
	Γαστρίτιδα, δυσκοιλιότητα	Όχι συχνές
	Παγκρεατίτιδα, δυσχρωματισμός της γλώσσας	Μη γνωστές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ηπατίτιδα	Όχι συχνές
	Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική	Σπάνιες
	Ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.4)*, ηπατίτιδα κεραυνοβόλος, ηπατική νέκρωση, ίκτερος χολοστατικός	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα, κνησμός	Συχνές
	Σύνδρομο Stevens-Johnson, αντίδραση από φωτοευαισθησία, κνίδωση	Όχι συχνές
	Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP)	Σπάνιες
	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα	Μη γνωστές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	Συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Νεφρική ανεπάρκεια οξεία, νεφρίτιδα διάμεση	Μη γνωστές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Συχνές
	Θωρακικό άλγος, οίδημα, αίσθημα κακουχίας, εξασθένηση	Όχι συχνές
Εργαστηριακές παράμετροι	Αριθμός λεμφοκυττάρων μειωμένος, αριθμός ηωσινοφίλων αυξημένος, διττανθρακικά αίματος μειωμένα	Συχνές
	Ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, ουρία αίματος αυξημένη, κρεατινίνη αίματος αυξημένη, κάλιο αίματος μη φυσιολογικό	Όχι συχνές
	Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο (βλέπε παράγραφο 4.4)	Μη γνωστές

*η οποία σπανίως κατέληξε σε θάνατο

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:

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

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

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμικροβιακά, Μακρολίδια, Κωδικός ATC: J01FA10

Μηχανισμός δράσης

Η αζιθρομυκίνη είναι το πρώτο αντιβιοτικό μιας υποομάδας των μακρολιδίων, γνωστής ως αζαλίδες, και η οποία είναι χημικά διαφορετική από την ερυθρομυκίνη. Χημικώς λαμβάνεται από την προσθήκη 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 μηχανισμός δράσης της αζιθρομυκίνης συνίσταται στην αναστολή της πρωτεϊνοσύνθεσης των βακτηρίων μέσω σύνδεσής της με τη ριβοσωμιακή υπομονάδα 50s και παρεμπόδισης της μετατόπισης των πεπτιδίων χωρίς να επηρεάζει τη σύνθεση των πολυνουκλεοτιδίων.

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

Θετικά κατά Gram αερόβια βακτήρια: *Staphylococcus aureus*,

Streptococcus pyogenes (ομάδα A 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 αντοχή σε ανθεκτικά στην ερυθρομυκίνη θετικά κατά Gram στελέχη, περιλαμβανομένων του *Streptococcus faecalis* (εντερόκοκκος) και των περισσότερων στελεχών των ανθεκτικών στη μεθικιλίνη σταφυλοκόκκων.

Αρνητικά κατά Gram αερόβια βακτήρια: *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 δραστηριότητα της αζιθρομυκίνης εναντίον των *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, ειδών *Enterobacter*, *Aeromonas hydrophila* και ειδών *Klebsiella* ποικίλλει και γι' αυτό πρέπει να γίνονται δοκιμασίες ευαισθησίας. Είδη *Proteus*, είδη *Serratia*, είδη *Morganella* και η *Pseudomonas aeruginosa*, είναι συνήθως ανθεκτικά στο αντιβιοτικό.

Αναερόβια βακτήρια: *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 δραστηριότητα εναντίον των μικροοργανισμών *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae* και *Haemophilus ducreyi*.

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

Μηχανισμός ανάπτυξης αντοχής

Υπάρχουν δύο κύριοι παράγοντες που καθορίζουν την αντοχή του *Streptococcus pneumoniae* και *Streptococcus pyogenes* που έχουν απομονωθεί από κλινικά δείγματα.:

Τα γονίδια *mef* και *erm*. Το γονίδιο *mef* κωδικοποιεί μία αντλία ροής, η οποία μεσολαβεί στο μηχανισμό ανάπτυξης αντοχής μόνο στα μακρολίδια με 14-μελή και 15-μελή λακτονικό δακτύλιο. Το γονίδιο *mef* έχει περιγραφεί σε ποικιλία άλλων ειδών. Το γονίδιο *erm* κωδικοποιεί μία 23S-rRNA μεθυλτρανσφεράση, η οποία προσθέτει μεθυλικές ομάδες στην αδενίνη 2058 του 23S-rRNA (σύστημα αρίθμησης: με βάση το rRNA της *E.coli*). Το μεθυλιωμένο νουκλεοτίδιο βρίσκεται στην περιοχή V και έχει βρεθεί να αλληλεπιδρά εκτός από τα μακρολίδια και με τις λινκοζαμίδες και τη *streptogramin B*, έχοντας ως αποτέλεσμα ένα φαινότυπο γνωστό ως αντοχή MLS_B. Τα γονίδια *erm (B)* και *erm (A)* έχουν απομονωθεί από κλινικά δείγματα του *Streptococcus pneumoniae* και *Streptococcus pyogenes*. Η αντλία AcrAB-TolC στον *haemophilus influenzae* είναι υπεύθυνη για τις εγγενείς υψηλότερες τιμές ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) στα μακρολίδια.

Σε κλινικά στελέχη, μεταλλάξεις στο 23S-rRNA, ειδικό στα νουκλεοτίδια 2057-2059 ή 2611, στην περιοχή V, ή μεταλλάξεις σε ριβοσωμιακές πρωτεΐνες L4 ή L22, είναι σπάνιες.

Όρια MIC

Τα συνιστώμενα όρια ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης MIC (μg/ml) για την αζιθρομυκίνη είναι:

Haemophilus spp.: Ευαίσθητα (S) ≤ 4 χωρίς σύσταση για όρια ανθεκτικότητας* Στρεπτόκοκκοι συμπεριλαμβανομένων των *Streptococcus pneumoniae* και *Streptococcus pyogenes*: S≤0,5 Ανθεκτικά (R) ≥2

* Επί του παρόντος, η απουσία δεδομένων για ανθεκτικά στελέχη αποκλείει τον καθορισμό οποιαδήποτε 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.

Δεδομένα μικροβιολογικής ευαισθησίας

Ο επιπολασμός της επίκτητης αντοχής ενδέχεται να ποικίλει γεωγραφικά ή 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 εμπειρογνομόνων. Τα δεδομένα *in vitro* ευαισθησίας δεν συσχετίζονται πάντα με την κλινική αποτελεσματικότητα.

Συνήθη ευαίσθητα στελέχη

Αερόβια Gram-θετικά βακτήρια:

Staphylococcus aureus, *Streptococcus agalactiae*, στρεπτόκοκκοι (ομάδες C, F, G) και πρασινίζοντες στρεπτόκοκκοι (Viridans group Streptococci).

Αερόβια Gram-αρνητικά βακτήρια:

Bordetella pertussis, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae**[§], *Haemophilus parainfluenzae**, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis**, *Neisseria gonorrhoeae*.

Άλλα:

*Chlamyophila pneumoniae**, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae** και *Ureaplasma urealyticum*.

Είδη για τα οποία η επίκτητη αντοχή ενδέχεται να αποτελεί πρόβλημα:

Αερόβια Gram-θετικά βακτήρια:

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes**

Σημείωση: η αζιθρομυκίνη παρουσιάζει διασταυρούμενη αντοχή με Gram-θετικά στελέχη ανθεκτικά στην ερυθρομυκίνη.

Κληρονομικά ανθεκτικοί μικροοργανισμοί:

Enterobacteriaceae

Pseudomonas

* Είδη των οποίων η ευαισθησία έχει αποδειχθεί με κλινικές δοκιμές

§ Είδη με φυσική ενδιάμεση ευαισθησία

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση:

Μετά τη χορήγηση από το στόμα στον άνθρωπο η αζιθρομυκίνη κατανέμεται ευρέως στο σώμα και η βιοδιαθεσιμότητα αυτής είναι περίπου 37%.

Η χορήγηση καψακίων αζιθρομυκίνης μετά από ένα κύριο γεύμα μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα τουλάχιστον κατά 50%.

Ο απαιτούμενος χρόνος για την επίτευξη μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα είναι 2-3 ώρες

Κατανομή:

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

Φαρμακοκινητικές μελέτες στον άνθρωπο απέδειξαν την ύπαρξη σημαντικά υψηλότερων συγκεντρώσεων της αζιθρομυκίνης στους ιστούς σε σχέση με το πλάσμα (μέχρι 50 φορές μεγαλύτερες της μέγιστης συγκέντρωσης του φαρμάκου που παρατηρήθηκε στο πλάσμα) γεγονός που υποδεικνύει ότι το φάρμακο δεσμεύεται σε μεγάλο ποσοστό από τους ιστούς. Οι συγκεντρώσεις 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. Υψηλές συγκεντρώσεις αζιθρομυκίνης βρέθηκαν σε ιστούς του γεννητικού συστήματος της γυναίκας (“γυναικολογικό ιστό”) 96 ώρες μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 500 mg αζιθρομυκίνης.

Απέκκριση:

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 την χολή αποτελεί την κύρια οδό απομάκρυνσης για το αμετάβλητο φάρμακο μετά την από του στόματος χορήγηση. Πολύ υψηλές 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 κλαδινόζης. Η σύγκριση των αποτελεσμάτων της υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC) και του μικροβιολογικού προσδιορισμού στους ιστούς, υποδεικνύει ότι οι μεταβολίτες δεν παίζουν κανένα ρόλο στην αντιμικροβιακή δραστηριότητα της αζιθρομυκίνης.

Φαρμακοκινητική σε ειδικές ομάδες ασθενών

Ηλικιωμένοι:

Σε ηλικιωμένους 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.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια:

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

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια:

Σε ασθενείς με ήπια (κατηγορία A) έως μέτρια (κατηγορία B) ηπατική βλάβη 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, νωτιαία γάγγλια, ήπαρ, χοληδόχος κύστη, νεφρός, σπλήνας και/ή πάγκρεας) ποντικών, αρουραίων και σκύλων που έλαβαν πολλαπλές δόσεις αζιθρομυκίνης. Η

φωσφολιπίδωση έχει παρατηρηθεί σε όμοιο βαθμό και σε νεογέννητους αρουραίους και σκύλους. Η φωσφολιπίδωση φαίνεται να είναι αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας με αζιθρομυκίνη. Η σπουδαιότητα των ευρημάτων αυτών για τα πειραματόζωα και τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος των εκδόχων

starch maize pregelatinized, calcium phosphate dibasic, croscarmellose sodium, magnesium stearate, sodium lauryl sulfate.

Επικάλυψη: OPADRY II WHITE Y-30-18037, που αποτελείται από τα εξής:

lactose monohydrate, hypromellose 15 CPS, titanium dioxide E 171 CI 77891, triacetin (glycerol triacetate).

6.2 Ασυμβατότητες

Ουδεμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάγεται σε θερμοκρασία $\leq 25^{\circ}$ C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί που περιέχει ένα ή δύο blister PVC/PVDC/PE-αλουμινίου των 3 δισκίων των 500 mg και ένα φύλλο οδηγιών χρήσεως.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα δισκία καταπίνονται ολόκληρα

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας σε Ελλάδα και Κύπρο :

IASIS PHARMA

Λεωφ. Φυλής 137,

13451, Καματερό Αττικής, Ελλάδα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα :21693/17-9-2012

Κύπρος : 20894

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ελλάδα:

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 71293/29-11-2005

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 39495/10/25-4-2011

Κύπρος:

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14/1/2011

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18/6/2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ
05/2018