

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Azithromycin/Vocate

500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, 500mg/tab: διυδρική αζιθρομυκίνη ισοδύναμη με 500 mg αζιθρομυκίνης ανά δισκίο.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενδείκνυται για τη θεραπεία, ήπιας 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 *Chlamydophila 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 τη θεραπεία 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 σε ασθενείς με πνευμονία, οι οποίοι κρίνονται ακατάλληλοι για εξωνοσοκομειακή θεραπεία, από του στόματος, εξ αιτίας μετρίου βαθμού ή σοβαρής 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
- υπερήλικες ή 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 τη θεραπεία της πνευμονίας από την κοινότητα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

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

Ενήλικες και έφηβοι (> 12 ετών)

Για τη θεραπεία σεξουαλικά μεταδιδόμενων νόσων, προκαλούμενων από τα *Chlamydia trachomatis* και τον *Haemophilus ducreyi*, η δόση του φαρμάκου είναι 1000 mg λαμβανομένη ως μία δόση από το στόμα. Για ευαίσθητα στελέχη *Neisseria gonorrhoeae*, η συνιστώμενη δόση είναι 1000 mg ή 2000 mg αζιθρομυκίνης σε συνδυασμό με 250 mg ή 500 mg κεφτριαξόνης σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες θεραπευτικές οδηγίες. Για τους ασθενείς, οι οποίοι είναι αλλεργικοί στην πενικιλίνη και/ή στις κεφαλοσπορίνες, οι συνταγογράφοι ιατροί θα πρέπει να συμβουλευθούν τις τοπικές κατευθυντήριες θεραπευτικές οδηγίες.

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. Ως 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 2^η ως και την 5^η ημέρα.

Παιδιά

Η μέγιστη προτεινόμενη συνολική δόση για οποιαδήποτε θεραπεία σε παιδιά είναι 1500 mg.

Γενικά, η συνολική δόση σε παιδιά είναι 30 mg/kg. Για τη θεραπεία της στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας σε παιδιά, πρέπει να ακολουθείται διαφορετικό δοσολογικό σχήμα (βλ. παρακάτω).

Η συνολική δόση των 30 mg/kg πρέπει να χορηγείται ως μία ημερήσια δόση των 10 mg/kg για 3 ημέρες ή μπορεί να χορηγηθεί για 5 ημέρες με άπαξ ημερήσια δόση των 10 mg/kg την Ημέρα 1 και μετά 5 mg/kg τις Ημέρες 2-5.

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

Για τη στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα στα παιδιά, η αζιθρομυκίνη, όταν χορηγείται ως μία 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 αυτά 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 σύνηθες φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία της φαρυγγίτιδας που οφείλεται στον *Streptococcus pyogenes*, συμπεριλαμβανομένης και της προφύλαξης από τον ρευματικό πυρετό.

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Υπερήλικες ασθενείς

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

Ασθενείς με Νεφρική Δυσλειτουργία

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

Ασθενείς με Ηπατική Δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία χρησιμοποιείται η ίδια δόση με εκείνη των ενηλίκων ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. **παράγραφο 4.4**).

Η αζιθρομυκίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Τρόπος χορήγησης

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι δυνατόν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

4.3 Αντενδείξεις

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

Η ταυτόχρονη χορήγηση μακρολιδίων με σιζαπρίδη αντενδείκνυται.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπερευαισθησία

Όπως και με την ερυθρομυκίνη και τα άλλα μακρολίδια, έχουν αναφερθεί σπανίως σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, που συμπεριλαμβάνουν το αγγειοοίδημα και την αναφυλαξία (σπανίως θανατηφόρα), Δερματολογικές αντιδράσεις, που συμπεριλαμβάνουν την Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση (AGEP), το Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), την Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN) (σπανίως θανατηφόρα) και τη Φαρμακευτική Αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS). Μερικές από αυτές τις αντιδράσεις που προέκυψαν μετά από

χορήγηση αζιθρομυκίνης είχαν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υποτροπιάζόντων συμπτωμάτων, τα οποία απαιτούσαν μεγαλύτερη περίοδο παρακολούθησης και θεραπείας.

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

Ηπατοτοξικότητα

Επειδή το ήπαρ είναι η κύρια οδός απέκκρισης της αζιθρομυκίνης, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μη φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας, ηπατίτιδας (περιλαμβανομένης της κεραυνοβόλου ηπατίτιδας), χολοστατικού ίκτερου, ηπατικής νέκρωσης και ηπατικής ανεπάρκειας, μερικές από τις οποίες έχουν οδηγήσει σε θάνατο (βλ. παράγραφο 4.8). Κάποιοι ασθενείς ενδέχεται να είχαν προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή ενδέχεται να είχαν λάβει άλλα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα.

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

Βρεφική υπερτροφική πυλωρική στένωση (IHPS)

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

Παράγωγα της ερυσιβόδους όλυρας

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

Επιμόλυνση

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

Διάρροια οφειλόμενη σε *Clostridium difficile* (CDAD)

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

Το *C. difficile* παράγει τοξίνες Α και Β που συμβάλλουν στην εμφάνιση CDAD. 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 2 μήνες μετά τη χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων.

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

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

Νεφρική Δυσλειτουργία

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

Παράταση του διαστήματος QT

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

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

Μυασθένεια gravis

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

Θεραπεία της πνευμονίας

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 σε ασθενείς με πνευμονία, οι οποίοι κρίνονται ακατάλληλοι για εξωνοσοκομειακή θεραπεία από του στόματος εξαιτίας 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
- υπερήλικες ή 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 τη θεραπεία της πνευμονίας από την κοινότητα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντιόξινα: Σε φαρμακοκινητική μελέτη στην οποία εξετάσθηκε η επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης αντιόξινων και αζιθρομυκίνης, δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην ολική βιοδιαθεσιμότητα, παρότι οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό του αίματος μειώθηκαν κατά περίπου 24%. Σε ασθενείς που λαμβάνουν παράλληλα αζιθρομυκίνη και αντιόξινα, τα φάρμακα δεν πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα.

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

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

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

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

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

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

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

αζιθρομυκίνη μαζί με στατίνες.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Έχει παρατηρηθεί ουδετεροπενία σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία αζιθρομυκίνης και ριφαμπουτίνης. Αν και η ουδετεροπενία έχει συσχετιστεί με τη χρήση της ριφαμπουτίνης, δεν

έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση για τον συνδυασμό της με την αζιθρομυκίνη (βλ. παράγραφο 4.8).

Σιλντεναφίλη: Σε φυσιολογικούς υγιείς άρρενες εθελοντές, δεν υπήρχαν ενδείξεις επίδρασης της αζιθρομυκίνης (500 mg ημερησίως για 3 ημέρες) στην AUC και την 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 τέτοιας αλληλεπίδρασης δεν ήταν δυνατό να αποκλεισθεί εντελώς. Παρόλα αυτά, δεν υπήρξε συγκεκριμένη ένδειξη ότι συνέβη τέτοια αλληλεπίδραση.

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

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

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

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

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

Θηλασμός

Περιορισμένες πληροφορίες που είναι διαθέσιμες από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία υποδεικνύουν ότι η αζιθρομυκίνη είναι παρούσα στο ανθρώπινο γάλα σε μια εκτιμώμενη μέγιστη μέση ημερήσια δόση των 0,1 έως 0,7 mg/kg/ημέρα. Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες της αζιθρομυκίνης στα θηλάζοντα βρέφη.

Πρέπει να ληφθεί απόφαση εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα γίνει διακοπή/αποχή από τη θεραπεία με αζιθρομυκίνη λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ταξινόμηση ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

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

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

	Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)	Συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$)	Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$)	Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$)		Μη γνωστές
Λοιμώξεις και Παρασιτώσεις			Καντιντίαση Λοίμωξη του κόλπου Πνευμονία Μυκητιασική λοίμωξη Βακτηριακή λοίμωξη Φαρυγγίτιδα Γαστρεντερίτιδα Διαταραχή αναπνευστικού συστήματος Ρινίτιδα Καντιντίαση του στόματος			Ψευδομεμβρ ανώδης κολίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του Αιμοποιητικού και του Λεμφικού Συστήματος			Λευκοπενία Ουδετεροπενία Ηωσινοφιλία			Θρομβοπενία Αιμολυτική αναιμία
Διαταραχές του Ανοσοποιητικού Συστήματος			Αγγειοοίδημα Υπερευαισθησία			Αναφυλακτική ή αντίδραση (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του Μεταβολισμού και της Θρέψης			Ανορεξία			

Ψυχιατρικές Διαταραχές			Νευρική Αϋπνία	Διέγερση		Επιθετικότητα Άγχος Παραλήρημα Ψευδαισθηση
Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος		Κεφαλαλγία	Ζάλη Υπνηλία Δυσγευσία Παραισθησία			Λιποθυμικό επεισόδιο Σπασμοί Υπαισθησία Ψυχοκινητική ή υπερδραστηριότητα Ανοσμία Αγευσία Παροσμία Μυασθένεια gravis (βλ. παράγραφο 4.4)
Οφθαλμικές Διαταραχές			Οπτική διαταραχή			
Διαταραχές του Ωτός και του Λαβυρίνθου			Διαταραχή του ωτός Ήλιγγος			Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, περιλαμβανομένης της κώφωσης και/ή των εμβοών
Καρδιακές Διαταραχές			Αίσθημα παλμών			Torsades de pointes (Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου) (βλ. παράγραφο 4.4), Αρρυθμία (βλ. παράγραφο 4.4) περιλαμβανομένης της κοιλιακής ταχυκαρδίας Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο (βλ. παράγραφο 4.4)
Αγγειακές Διαταραχές			Έξαψη			Υπόταση
Διαταραχές του Αναπνευστικού Συστήματος, του			Δύσπνοια Επίσταξη			

Θώρακα και του Μεσοθωρακίου						
Διαταραχές του Γαστρεντερικού	Διάρροια	Έμετος Κοιλιακό άλγος Ναυτία	Δυσκοιλιότητα Μετεωρισμός Δυσπεψία Γαστρίτιδα Δυσφαγία Διάταση της κοιλίας Ξηροστομία Ερυγή Εξέλκωση του στόματος Υπερέκκριση σιέλου			Παγκρεατίτιδα Δυσχρωματισμός της γλώσσας
Διαταραχές του Ήπατος και των Χοληφόρων				Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική Ίκτερος χολοστατικός		Ηπατική ανεπάρκεια (η οποία σπανίως κατέληξε σε θάνατο) (βλ. παράγραφο 4.4) Ηπατίτιδα κεραυνοβόλος Ηπατική νέκρωση
Διαταραχές του Δέρματος και του Υποδόριου Ιστού			Εξάνθημα Κνησμός Κνίδωση Δερματίτιδα Ξηροδερμία Υπεριδρωσία	Αντίδραση από φωτοευαισθησία Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική ή Φλυκταίνωση (AGEP)*§ Φαρμακευτική Αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS)*§		Σύνδρομο Stevens-Johnson Τοξική επιδερμική νεκρόλυση Πολύμορφο ερύθημα
Διαταραχές του Μυοσκελετικού Συστήματος και του Συνδετικού Ιστού			Οστεοαρθρίτιδα Μυαλγία Οσφυαλγία Αυχνεαλγία			Αρθραλγία
Διαταραχές των Νεφρών και των Ουροφόρων Οδών			Δυσουρία Άλγος νεφρού			Νεφρική ανεπάρκεια οξεία Νεφρίτιδα διάμεση
Διαταραχές του Αναπαραγωγικού			Μητρορραγία Διαταραχή όρχεων			

Συστήματος και του Μαστού						
Γενικές Διαταραχές και Καταστάσεις της Οδού Χορήγησης			Οίδημα Εξασθένιση Αίσθημα κακουχίας Κόπωση Οίδημα προσώπου Θωρακικό άλγος Πυρεξία Άλγος Περιφερικό οίδημα			
Εργαστηριακές Παράμετροι		Αριθμός λεμφοκυττάρων μειωμένος Αριθμός ηωσινοφίλων αυξημένος Διττανθρακικά αίματος μειωμένα Βασεόφιλα λευκοκύτταρα αυξημένα Μονοκύτταρα αυξημένα Ουδετερόφιλα αυξημένα	Ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη Χολερυθρίνη αίματος αυξημένη Ουρία αίματος αυξημένη Κρεατινίνη αίματος αυξημένη Κάλιο αίματος μη φυσιολογικό Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη Χλωριούχα αυξημένα Γλυκόζη αυξημένη Αιμοπετάλια αυξημένα Αιματοκρίτης μειωμένος Διττανθρακικά αυξημένα Νάτριο μη φυσιολογικό			
Κακώσεις και δηλητηριάσεις			Επιπλοκή μετά από θεραπευτικό χειρισμό			

*ΑΕ που διαπιστώθηκε από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία

§Η κατηγορία συχνότητας της ΑΕ αντιπροσωπεύεται από το εκτιμώμενο ανώτερο όριο του 95% του διαστήματος εμπιστοσύνης που υπολογίζεται με τη χρήση του «Κανόνα των 3».

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 οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 213 2040380/337
Φαξ: + 30 210 6549585

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

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

Χειρισμός

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμικροβιακά, Μακρολίδια, Κωδικός ATC: J01FA10

Μηχανισμός δράσης

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

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

Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς

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

Μηχανισμοί εμφάνισης μικροβιακής αντοχής

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

Η πλέον συνηθισμένη ριβοσωμιακή 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 μεταλλαξιογόνες αλλαγές στα νουκλεοτίδια A2058 και A2059 και σε κάποιες άλλες θέσεις του 23S rRNA ή στη μεγάλη υποομάδα των ριβοσωμικών 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).

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 θεραπευτικού 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 μικροαραίωσης σε ζωμό ή αραίωσης σε άγαρ, με επώαση σε ατμοσφαιρικό αέρα, αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα.

Ερμηνευτικά Κριτήρια Ευαισθησίας του CLSI Βάσει Αραίωσης

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

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

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

Επώαση σε ατμοσφαιρικό αέρα.

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

Πηγή: CLSI, 2012. CLSI, 2010.

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

Επεξηγηματικά Κριτήρια του CLSI βάσει Διάχυσης Δίσκου

Οργανισμός	Διάμετρος ζώνης αναστολής δίσκου (mm)		
	Ευαίσθητο	Ενδιάμεσο	Ανθεκτικό
Είδη <i>Haemophilus</i>	≥12	-	-

Επεξηγηματικά Κριτήρια του CLSI βάσει Διάχυσης Δίσκου

Οργανισμός	Διάμετρος ζώνης αναστολής δίσκου (mm)		
	Ευαίσθητο	Ενδιάμεσο	Ανθεκτικό
<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.

Επώση σε ατμοσφαιρικό αέρα.

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

Πηγή: CLSI, 2012, CLSI, 2010.

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

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

Μικροδιάλυση σε ζωμό MIC	
Οργανισμός	Εύρος ελέγχου ποιότητας (mg/L αζιθρομυκίνης)
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	1-4
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,5-2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,06-0,25
Διάμετρος ζώνης αναστολής δίσκου (δίσκος 15 μg)	
Οργανισμός	Εύρος ελέγχου ποιότητας (mm)
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	13-21
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	21-26
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	19-25

Επώση σε ατμοσφαιρικό αέρα.

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

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>	≤0,5	>0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,25	>0,5

EUCAST = Ευρωπαϊκή Επιτροπή για την Εξέταση Αντιμικροβιακής Ευαισθησίας, MIC = Ελάχιστη Ανασταλτική Συγκέντρωση.

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.

Πλήρης διασταυρούμενη αντοχή υπάρχει μεταξύ του *Streptococcus pneumoniae*, των β- αιμολυτικών στρεπτόκοκκων της ομάδας A, του *Enterococcus faecalis* και του *Staphylococcus aureus*, συμπεριλαμβανομένου του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη *S. Aureus*, στην ερυθρομυκίνη, στην αζιθρομυκίνη, στα άλλα μακρολίδια και στις λινκοζαμίδες.

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.

Παθογόνα των οποίων η αντοχή μπορεί να αποτελεί πρόβλημα: με επιπολασμό της αντοχής ίσο ή μεγαλύτερο από 10% σε τουλάχιστον μία χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης

Πίνακας: Αντιμικροβιακό φάσμα azithromycin

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε συνέχεια της αξιολόγησης μελετών που διενεργήθηκαν σε παιδιά, η χρήση της αζιθρομυκίνης δε

συνιστάται για τη θεραπεία της ελονοσίας, ούτε ως μονοθεραπεία ούτε σε συνδυασμό με χλωροκίνη ή με φάρμακα που βασίζονται στην αρτεμισινίνη, καθώς δε διαπιστώθηκε μη κατωτερότητα έναντι των ανθελαιοσιακών φαρμάκων που συνιστώνται στη θεραπεία της μη επιπλεγμένης ελονοσίας.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

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

Κατανομή

Μελέτες σε πειραματόζωα απέδειξαν την ύπαρξη υψηλών συγκεντρώσεων αζιθρομυκίνης στα φαγοκύτταρα. Σε πειραματικά μοντέλα, υψηλότερες συγκεντρώσεις αζιθρομυκίνης ελευθερώνονται κατά τη διάρκεια ενεργού φαγοκύττωσης σε σχέση με μη διεγερθέντα φαγοκύτταρα. Στα μοντέλα πειραματόζωων 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 την MIC₉₀ (Ελάχιστη Ανασταλτική Συγκέντρωση) για τα πιθανά παθογόνα μετά τη χορήγηση μιας άπαξ δόσης του φαρμάκου 500 mg. Υψηλές συγκεντρώσεις αζιθρομυκίνης βρέθηκαν σε ιστούς του γεννητικού συστήματος της γυναίκας 96 ώρες μετά από άπαξ από του στόματος δόση 500 mg αζιθρομυκίνης.

Αποβολή

Ο τελικός χρόνος ημιζωής της αποβολής του φαρμάκου από το πλάσμα εκφράζει με ακρίβεια τον χρόνο ημιζωής της αποβολής του από τους ιστούς, που είναι 2-4 ημέρες. Περίπου 12% της δόσης που χορηγείται ενδοφλεβίως απεκκρίνεται στα ούρα σαν αμετάβλητο φάρμακο σε διάστημα 3 ημερών, το δε μεγαλύτερο ποσοστό αυτού απεκκρίνεται τις πρώτες 24 ώρες. Η απέκκριση της αζιθρομυκίνης από τη χολή αποτελεί την κύρια οδό απομάκρυνσης για το αμετάβλητο φάρμακο μετά την από του στόματος χορήγηση. Πολύ 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 των μικροβιολογικών αναλυτικών μεθόδων στους ιστούς, υποδεικνύει ότι οι μεταβολίτες δεν παίζουν κανένα ρόλο στην αντιμικροβιακή δραστηριότητα της αζιθρομυκίνης.

Φαρμακοκινητική σε ειδικές ομάδες ασθενών

Υπερήλικες

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

ομάδας ατόμων με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <10 ml/min) και της ομάδας ατόμων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Σύνθεση πυρήνα: Ασβέστιο φωσφορικό όξινο άνυδρο, Άμυλο αραβοσίτου προζελατινοποιημένο, κροσποβιδόνη, νάτριο λαουρυλοθειικό, μαγνήσιο στεατικό.

Σύνθεση επικάλυψης: Υπρομελλόζη, τιτανίου διοξείδιο (E171), λακτόζη μονοϋδρική, τριακετίνη.

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία έως 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κάθε κουτί περιέχει τρία ή έξι δισκία σε συσκευασία blister.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

VOCATE Φαρμακευτική ΑΕ

Γούναρη 150 166 74 Γλυφάδα - Αθήνα
ΤΗΛ.: 210-96 24 436
FAX: 210-96 46 582

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

44896/11/10-05-2012 (ορθή επανάληψη:15/4/2013)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Οκτωβρίου 2007
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 10 Μαΐου 2012

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ