



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ  
ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ  
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ  
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός  
www.eof.gr

Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων  
Τμήμα Έκδοσης Αδειών & Κωδ. Αποφάσεων  
Πληροφορίες: Ε. ΠΡΟΥΝΤΖΟΥ  
Τηλέφωνο: 213-2040000

ΑΘΗΝΑ, 12-11-2010

ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 77167

### ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

**ΘΕΜΑ:** Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **AZITHROMYCIN**, **Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 250MG/TAB, 500MG/TAB & 600MG/TAB, Καψάκιο, σκληρό 250MG/CAP, Κόνις για διάλυμα προς έγχυση 500MG/VIAL, Κόνις για πόσιμο εναιώρημα 200MG/5ML & Κοκκία παρατεταμένης αποδέσμευσης για παρασκευή πόσιμου εναιωρήματος 2,0G/BOTTLE.**

Έχοντες υπόψη:

- α) Τις διατάξεις της κοινής Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3 (α) 83657/2005 "Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων, που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση",
- β) Την υπ' αριθμ.: 43391/23-6-2010 Απόφαση Προέδρου ΕΟΦ (ΦΕΚ. 1052/Τεύχος Δεύτερο/12-7-2010) "Περί μεταβίβασης δικαιώματος υπογραφής από τον Πρόεδρο ΕΟΦ προς τους προϊσταμένους διευθύνσεων ΕΟΦ"
- γ) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ. Φ-201/21-5-2010.

### Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

1. Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που περιέχουν δραστικό συστατικό **AZITHROMYCIN** στη μορφή: **Κοκκία παρατεταμένης αποδέσμευσης για παρασκευή πόσιμου εναιωρήματος 2,0G/BOTTLE**, ορίζεται ως εξής:

#### ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (αζιθρομυκίνη)

#### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

#### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κοκκία παρατεταμένης αποδέσμευσης για παρασκευή ποσίμου εναιωρήματος 2g/bottle (dose)  
Μία φιάλη ανασυσταμένου εναιωρήματος περιέχει διυδρική αζιθρομυκίνη ισοδύναμη με 2,0 g αζιθρομυκίνης.  
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

#### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κοκκία παρατεταμένης αποδέσμευσης για παρασκευή ποσίμου εναιωρήματος.

#### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

##### 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

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 *Chlamydia 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 συνηθές φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία της φαρυγγοαμυγδαλίτιδας που οφείλεται στον *Streptococcus pyogenes*, περιλαμβανομένης και της προφύλαξης 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 αποτελεσματικότητά της αζιθρομυκίνης στην προφύλαξη από τον ρευματικό πυρετό.

**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 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
- 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 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.

#### 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Οι ασθενείς συνιστάται να λαμβάνουν τα κοκκία αζιθρομυκίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης με άδειο στομάχι (τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το γεύμα)- βλέπε παράγραφο 5.2

##### **Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Χρήση σε ενήλικες και εφήβους (>12 ετών):

Η συνιστώμενη δόση κοκκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης αζιθρομυκίνης σε ενήλικες και εφήβους είναι 2.0 g άπαξ.

Σε περίπτωση που προκληθεί έμετος στον ασθενή εντός 5 λεπτών από τη χορήγηση κοκκίων αζιθρομυκίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης θα πρέπει να ληφθεί μία δεύτερη δόση.

##### Παιδιά:

Τα κοκκία αζιθρομυκίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης δε συνιστώνται για παιδιά μικρότερα των 12 ετών.

##### 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 τα κοκκία αζιθρομυκίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης χορηγούνται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR <10 ml/min) (βλέπε παραγράφους 4.4 **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** και 5.2 **Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**).

#### Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αζιθρομυκίνης σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια δεν έχουν καθοριστεί στην περίπτωση των κοκκίων αζιθρομυκίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης. Με βάση μελέτες για τις φαρμακοτεχνικές μορφές άμεσης αποδέσμευσης δε 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.

#### **4.3. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ**

Η χρήση του προϊόντος αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στην αζιθρομυκίνη, την ερυθρομυκίνη ή 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 σισαπρίδη 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 αγγειοίδημα και την αναφυλαξία (σπανίως θανατηφόρα). Μερικές από αυτές τις αντιδράσεις που προέκυψαν μετά από χορήγηση αζιθρομυκίνης είχαν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υποτροπιάζοντων συμπτωμάτων τα οποία απαιτούσαν μεγαλύτερη περίοδο παρακολούθησης και θεραπείας.

Επειδή το ήπαρ είναι η κύρια οδός απέκκρισης της αζιθρομυκίνης, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο. Έχουν αναφερθεί με τη χρήση της αζιθρομυκίνης περιστατικά κεραυνοβόλου ηπατίτιδας η οποία δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή ηπατική ανεπάρκεια (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 ερυσιβώδους όλυρας (Ergot), έχει παρουσιαστεί εργοτισμός όταν συγχρηγήθηκαν ορισμένα αντιβιοτικά της ομάδας των μακρολιδίων. Δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά την πιθανότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ των παραγώγων της ερυσιβώδους όλυρας και αζιθρομυκίνης. Εν τούτοις, λόγω της θεωρητικής πιθανότητας εμφάνισης εργοτισμού, δεν πρέπει να συγχρηγείται η αζιθρομυκίνη με παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας.

Όπως και με οποιοδήποτε άλλο αντιβιοτικό, συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών για την ανάπτυξη σημείων επιλοίμωξης 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 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 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 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).

Τα κοκκία αζιθρομυκίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης για πόσιμο εναιώρημα περιέχουν ..... g σακχαρόζης. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, δυσασπορόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκειας σουκράσης (σακχαράσης)-ισομαλτάσης δε θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο. Τα κοκκία αζιθρομυκίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης για πόσιμο εναιώρημα περιέχουν ..... mg νατρίου. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που βρίσκονται σε ελεγχόμενη διαίτα νατρίου.

#### **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

##### Antacids/Αντιόξινα

Σε φαρμακοκινητική μελέτη στην οποία εξετάσθηκε 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

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 και διγοξίνη, η δυνατότητα αύξησης των συγκεντρώσεων της διγοξίνης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

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

##### Ergo/ 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-αναγωγάσης).

#### 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 μία 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 μία 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.

#### Cyclosporin/Κυκλοσπορίνη

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε ημερήσια από του στόματος δόση αζιθρομυκίνης 500 mg για 3 ημέρες και ακολούθως εφάπαξ δόση κυκλοσπορίνης 10 mg/kg οι απορρέουσες  $C_{max}$  και  $AUC_{0-5}$  της κυκλοσπορίνης βρέθηκαν να είναι σημαντικά αυξημένες. Συνεπώς, πρέπει να εξετάζεται με προσοχή η ταυτόχρονη χορήγηση των φαρμάκων αυτών. Εάν είναι απαραίτητη η ταυτόχρονη χορήγηση 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 κλινικώς σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση. Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της αζιθρομυκίνης όταν συγχορηγείται με εφαβιρένζη.

#### Fluconazole/Φλουκοναζόλη

Η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης αζιθρομυκίνης 1200 mg δεν μετέβαλε την φαρμακοκινητική μιας 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, οστόσο παρατηρήθηκε μία μείωση στη μέγιστη συγκέντρωση της αζιθρομυκίνης στο πλάσμα,  $C_{max}$ , (18%) η οποία δεν ήταν κλινικά σημαντική.

#### Indinavir/Ινδιναβίρη

Συγχορήγηση μιας 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 φαρμακοδυναμική 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 κλινικώς 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 (500 mg ημερησίως για 3 ημέρες) στην AUC και τη C<sub>max</sub> της σιλντεναφίλης ή του κύριου μεταβολίτη της.

#### Terfenadine/Τερφενανδίνη

Φαρμακοκινητικές μελέτες δεν έδειξαν στοιχεία κάποιας αλληλεπίδρασης ανάμεσα στην αζιθρομυκίνη και στην τερφενανδίνη. Έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά όπου η πιθανότητα αντίστοιχης αλληλεπίδρασης δεν ήταν δυνατό να αποκλεισθεί 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 επιπέδα θεοφυλλίνης στον ορό. Ως εκ τούτου, συνιστάται η μέτρηση των επιπέδων θεοφυλλίνης επί συγχορηγής αζιθρομυκίνης.

#### Triazolam/Τριαζολάμη

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

#### Trimethoprim-Sulfamethoxazole/Τριμεθοπρίμη-Σουλφαμεθοξαζόλη

Συγχορήγηση του σταθερού συνδυασμού τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης (160 mg/800 mg) επί 7 ημέρες, μαζί με 1200 mg αζιθρομυκίνης την 7<sup>η</sup> 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 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). Δια τούτο να μη συγχορηγείται η σιζαπρίδη με τα φάρμακα αυτά.

#### **4.6. Κύηση και γαλουχία**

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.

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 ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.0000$ ), 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 (παράγραφο 4.4)	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λευκοπενία, ουδετεροπενία	Όχι συχνές
	Θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία	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
	Ίλιγγος	Σπάνιες
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών	Όχι συχνές
	Torsades de pointes (Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου) (παράγραφο 4.4), αρρυθμία (παράγραφο 4.4) περιλαμβανομένης της κοιλιακής ταχυκαρδίας	Μη γνωστές
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση	Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, κοιλιακό άλγος, 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, χολοστατικός	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και υποδόριου ιστού	Εξάνθημα, κνησμός	Συχνές
	Σύνδρομο Stevens-Johnson, αντίδραση από φωτοευαισθησία, κνίδωση	Όχι συχνές
	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα	Μη γνωστές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και 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, εξασθένιση	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 (παράγραφο 4.4)	Μη γνωστές

\* η οποία σπάνιως κατέληξε σε θάνατο

#### 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 μίας 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 Α των β-αιμολυτικών στρεπτοκόκκων), *Streptococcus pneumoniae*, α-αιμολυτικοί στρεπτοκόκκοι (ομάδα πρσινιζόντων 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 μεθυκιλλίνη 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 *parahaemolyticus*, *Plesiomonas shigelloides*. Η δραστηριότητα 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), *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, είδη *Campylobacter* 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<sub>B</sub>. Τα γονίδια *erm(B)* και *erm(A)* έχουν απομονωθεί από κλινικά δείγματα του *Streptococcus pneumoniae* και του *Streptococcus pyogenes*.

Η αντλία AcrAB-ToIC στον *Haemophilus influenzae* είναι υπεύθυνη για τις εγγενείς υψηλότερες τιμές ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) στα μακρολίδια.

Σε κλινικά στελέχη, μεταλλάξεις στο 23S-rRNA, ειδικά 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 εμπειρογνομώνων.

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*<sup>§</sup>, *Haemophilus parainfluenzae*<sup>\*</sup>, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*<sup>\*</sup>, *Neisseria gonorrhoeae*.

##### Άλλα:

*Chlamydophila pneumoniae*<sup>\*</sup>, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*<sup>\*</sup> και *Ureaplasma urealyticum*.

#### Είδη για τα οποία η επίκτητη ανοχή ενδέχεται να αποτελεί πρόβλημα:

##### Αερόβια Gram-θετικά βακτήρια:

*Streptococcus pneumoniae*<sup>\*</sup>

*Streptococcus pyogenes*<sup>\*</sup>

Σημείωση: η αζιθρομικίνη παρουσιάζει διασταυρούμενη ανοχή με Gram-θετικά στελέχη ανθεκτικά στην ερυθρομικίνη.

##### Κληρονομικά ανθεκτικοί μικροοργανισμοί:

Enterobacteriaceae

*Pseudomonas*

\* Είδη των οποίων η ευαισθησία έχει αποδειχθεί με κλινικές δοκιμές

§ Είδη με φυσική ενδιάμεση ευαισθησία

#### 5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Τα κοκκία αζιθρομικίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης αποτελούν μορφή τροποποιημένης αποδέσμευσης, η οποία προσφέρει πλήρη αντιμικροβιακή θεραπεία με μία εφάπαξ από του στόματος δόση. Δεδομένα από διαφορετικές φαρμακοκινητικές μελέτες σε υγιείς ενήλικες έδειξαν ότι επιτυγχάνεται υψηλότερη μέγιστη συγκέντρωση ( $C_{max}$ ) και μεγαλύτερη συστηματική έκθεση στην αζιθρομικίνη (AUC) την ημέρα που λαμβάνεται η δόση, μετά από μία εφάπαξ χορήγηση κοκκίων αζιθρομικίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης, συγκριτικά με τη χορήγηση δόσης συμβατικών φαρμακοτεχνικών μορφών άμεσης αποδέσμευσης.

##### Απορρόφηση:

Τα κοκκία αζιθρομικίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι σχεδιασμένα, έτσι ώστε να απελευθερώνουν την αζιθρομικίνη με αργό ρυθμό στο λεπτό έντερο.

Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα των κοκκίων αζιθρομικίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης συγκρινόμενη με τη μορφή της αζιθρομικίνης σε φακελλίσκο είναι 83%. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό επιτυγχάνονται περίπου 2,5 ώρες αργότερα.

##### Επίδραση από τη συγχορήγηση γευμάτων

Όταν χορηγήθηκε δόση 2.0 g κοκκίων αζιθρομικίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε υγιή άτομα μετά από γεύμα με υψηλά λιπαρά, η μέγιστη συγκέντρωση στον ορό και η συστηματική έκθεση αζιθρομικίνης αυξήθηκαν κατά 115% και 23% αντίστοιχα. Η χορήγηση κανονικού γεύματος σε υγιή άτομα είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της μέγιστης συγκέντρωσης στον ορό κατά 119% χωρίς να επηρεάσει την συστηματική έκθεση στην αζιθρομικίνη.

Αποτελέσματα κλινικών μελετών δείχνουν ότι τα κοκκία αζιθρομικίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι καλύτερα ανεκτά όταν λαμβάνονται με άδειο στομάχι.

##### Κατανομή

Η σύνδεση αζιθρομικίνης με τις πρωτεΐνες εξαρτάται από τη συγκέντρωση, μειούμενη από 51% στα 0,02 μg/ml σε 7% στα 2,0 μg/ml. Μετά την από του στόματος χορήγηση η αζιθρομικίνη κατανέμεται ευρέως σε ολόκληρο το σώμα με φαινομενικό όγκο κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση, 31,1 l/kg

Οι συγκεντρώσεις της αζιθρομυκίνης στους ιστούς είναι μεγαλύτερες σε σχέση με τις αντίστοιχες στον ορό και στο πλάσμα. Η εκτεταμένη κατανομή φαρμάκων στους ιστούς συσχετίζεται ενδεχομένως με την κλινική τους δράση. Η αναντιμικροβιακή δράση της αζιθρομυκίνης εξαρτάται από το pH και εμφανίζεται να μειώνεται με τη μείωση του pH. Γι'αυτό το λόγο, υψηλές συγκεντρώσεις στους ιστούς δεν πρέπει να σχετίζονται ποσοτικά με την κλινική αποτελεσματικότητα της αζιθρομυκίνης.

#### **Μεταβολισμός**

Το μεγαλύτερο ποσό της αζιθρομυκίνης που βρίσκεται στη συστηματική κυκλοφορία αποβάλλεται αναλλοίωτο από τη χολή. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες *in vitro* και *in vivo* για την εκτίμηση του μεταβολισμού της αζιθρομυκίνης.

#### **Απέκκριση**

Η συγκέντρωση της αζιθρομυκίνης στον ορό μετά από εφάπαξ χορήγηση 2.0 g κοκκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης μειώνεται πολυφασικά με τελικό χρόνο ημιζωής τις 59 ώρες. Ο μεγάλος χρόνος ημιζωής οφείλεται στο μεγαλύτερο φαινόμενο όγκο κατανομής.

Η απέκκριση της αζιθρομυκίνης από τη χολή, κυρίως ως αναλλοίωτο φάρμακο, είναι η κύρια οδός απομάκρυνσής της. Μετά από μία εβδομάδα θεραπείας περίπου το 6 % της χορηγούμενης δόσης εμφανίζεται ως αναλλοίωτη αζιθρομυκίνη στα ούρα.

#### **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 AUC<sub>0-120</sub> (8,8 mg × hr/ml έναντι 11,7 mg × hr/ml), C<sub>max</sub> (1,0 mg/ml έναντι 1,6 mg/ml) και CL<sub>r</sub> (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 εκδόχων**

### **6.2. Ασυμβατότητες**

Ουδεμία γνωστή.

### **6.3. Διάρκεια ζωής**

### **6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

### **6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη**

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες προς το φαρμακοποιό:

Οδηγίες προς τους ασθενείς:

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

2. Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό AZITHROMYCIN στη μορφή: Κοκκία παρατεταμένης αποδέσμευσης για παρασκευή πόσιμου εναιωρήματος 2,0G/BOTTLE, ορίζεται ως εξής:

**ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ:  
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ**

- 1.1
- 1.2 **Σύνθεση** • Δραστική ουσία: Διυδρική αζιθρομυκίνη  
• Έκδοχα:
- 1.3 **Φαρμακοτεχνική μορφή:** Κοκκία παρατεταμένης αποδέσμευσης για παρασκευή πόσιμου εναιωρήματος 2g/bottle (dose)
- 1.4 **Περιεκτικότητα σε δραστική ουσία:** Διυδρική αζιθρομυκίνη ισοδύναμη με 2.0 g αζιθρομυκίνης.
- 1.5 **Περιγραφή-Συσκευασία:**
- 1.6 **Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:** Αντιβιοτικό
- 1.7 **Υπεύθυνος κυκλοφορίας:**
- 1.8 **Παρασκευαστής:**
- 1.9 **Συσκευαστές:**

**2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕ Ο ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΑΣ**

- 2.1 **Γενικές πληροφορίες:**  
Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» 2 g περιέχει αζιθρομυκίνη, ένα αντιβιοτικό φάρμακο. Τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων από μικρόβια.
- 2.2 **Ενδείξεις:**  
Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» 2 g 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 *Chlamydia 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.

**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 βαρέας 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 αντίδρασής τους 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 την κοινότητα.

### 2.3 Αντενδείξεις:

Το «**ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**» δεν πρέπει να χορηγείται 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 1.2 - Έκδοχα.

Η ταυτόχρονη χορήγηση μακρολιδίων με σισαπρίδη αντενδείκνυται.

### 2.4 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 θανατηφόρα). Μερικές από αυτές τις αντιδράσεις που προέκυψαν μετά από χορήγηση αζιθρομυκίνης είχαν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υποτροπιάζοντων συμπτωμάτων τα οποία απαιτούσαν μεγαλύτερη περίοδο παρακολούθησης και θεραπείας.

Επειδή το ήπαρ είναι η κύρια οδός απέκκρισης της αζιθρομυκίνης, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο. Έχουν αναφερθεί με τη χρήση της αζιθρομυκίνης περιστατικά κεραυνοβόλου ηπατίτιδας η οποία δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 2.8). 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 ερυσιβώδους όλυρας (Ergot), έχει παρουσιαστεί εργοτισμός όταν συγχρηγήθηκαν ορισμένα αντιβιοτικά της ομάδας των μακρολιδίων. Δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά την πιθανότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ των παραγώγων της ερυσιβώδους όλυρας και αζιθρομυκίνης. Εν τούτοις, λόγω της θεωρητικής πιθανότητας εμφάνισης εργοτισμού δεν πρέπει να συγχρηγείται η αζιθρομυκίνη με παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας.

Όπως και με οποιοδήποτε άλλο αντιβιοτικό, συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών για την ανάπτυξη σημείων επιλοίμωξης 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 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 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 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%.

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 2.8 **Ανεπιθύμητες ενέργειες**), επομένως απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία, εάν:

- εμφανίζετε συγγενή ή τεκμηριωμένη παράταση του διαστήματος QT
- επί του παρόντος λαμβάνετε θεραπεία με άλλες δραστικές ουσίες, οι οποίες είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, όπως αντιαρρυθμικά Τάξης IA και III, σιζαπρίδη και τερφεναδίνη
- παρουσιάζετε ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις υποκαλιαιμίας και υπομαγνησιαιμίας
- πάσχετε από 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.

Τα κοκκία αζιθρομυκίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης για πόσιμο εναιώρημα περιέχουν ... g σουκρόζης. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκειας σουκράσης (σακχαράσης)-ισομαλτάσης δε θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Τα κοκκία αζιθρομυκίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης για πόσιμο εναιώρημα περιέχουν ... mg νατρίου. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που βρίσκονται σε ελεγχόμενη διαίτα νατρίου.

## 2.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα:

### Antacids/Αντιόξινα

Σε φαρμακοκινητική μελέτη στην οποία εξετάσθηκε 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)/Διδανασίνη

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

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 και διγοξίνη, η δυνατότητα αύξησης των συγκεντρώσεων της διγοξίνης πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη.

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 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 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 2.4 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-αναγωγάσης).

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

Coumarin-Type Oral Anticoagulants/Από του στόματος Κουμαρινικά Αντιπηκτικά

Σε μία 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.

Cyclosporin/Κυκλοσπορίνη

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε ημερήσια από του στόματος δόση αζιθρομυκίνης 500 mg για 3 ημέρες και ακολούθως εφάπαξ δόση

κυκλοσπορίνης 10 mg/kg οι απορρέουσες C<sub>max</sub> και AUC<sub>0-5</sub> 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.

#### Efavirenz/Εφαβιρένζη

Συγχορήγηση εφάπαξ ημερήσιας δόσης 600 mg αζιθρομυκίνης και 400 mg εφαβιρένζης για 7 ημέρες δεν έδειξε καμία κλινικώς 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, οστώσω παρατηρήθηκε μία μείωση στη μέγιστη συγκέντρωση της αζιθρομυκίνης στο πλάσμα, C<sub>max</sub>, (18%) η οποία 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 φαρμακοδυναμική 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 κλινικώς 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 2.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

#### Sildenafil/Σιλντεναφίλη

Σε υγιείς άρρενες εθελοντές δεν υπήρχαν ενδείξεις επίδρασης της αζιθρομυκίνης (500 mg ημερησίως για 3 ημέρες) στην AUC και τη C<sub>max</sub> 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 αντιστοιχίας αλληλεπίδρασης δεν ήταν δυνατό να αποκλεισθεί 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 1η ημέρα και 250 mg τη 2η ημέρα με 0,125 mg τριαζολάμης τη δεύτερη ημέρα δεν είχε σημαντική επίδραση σε κάποια φαρμακοκινητική μεταβλητή της τριαζολάμης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

#### Trimethoprim-Sulfamethoxazole/Τριμεθοπρίμη-Σουλφαμεθοξαζόλη

Συγχορήγηση του σταθερού συνδυασμού τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης (160 mg/800 mg) επί 7 ημέρες, μαζί με 1200 mg αζιθρομυκίνης την 7η 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 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). Δια τούτο να μη συγχορηγείται η σιζαπρίδη με τα φάρμακα αυτά.

## 2.6 Δοσολογία:

Οι ασθενείς συνιστάται να λαμβάνουν τα κοκκία αζιθρομυκίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης με άδειο στομάχι (τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το γεύμα).

#### Χρήση σε ενήλικες και εφήβους (>12 ετών):

Η συνιστώμενη δόση κοκκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης αζιθρομυκίνης σε ενήλικες και εφήβους είναι 2.0 g άπαξ.

Ανασύσταση: προσθέστε 60 ml ύδατος και επανατοποθετήστε το καπάκι. Ανακινήστε καλά.

Χρησιμοποιήστε το εναιώρημα μέσα σε 12 ώρες μετά την ανασύστασή του. Ανακινήστε καλά πριν τη χρήση και πειείτε όλο το περιεχόμενο της φιάλης.

Σε περίπτωση που προκληθεί έμετος στον ασθενή εντός 5 λεπτών από τη χορήγηση κοκκίων αζιθρομυκίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης θα πρέπει να ληφθεί μία δεύτερη δόση.

#### Παιδιά

Τα κοκκία αζιθρομυκίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης δε συνιστώνται για παιδιά μικρότερα των 12 ετών.

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους ασθενείς για τους οποίους απαιτείται να λάβουν θεραπεία με αζιθρομυκίνη.

#### 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 τα κοκκία αζιθρομυκίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης χορηγούνται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR <10 ml/min).

#### Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αζιθρομυκίνης σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια δεν έχουν καθοριστεί στην περίπτωση των κοκκίων αζιθρομυκίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης. Με βάση μελέτες για τις φαρμακοτεχνικές μορφές άμεσης αποδέσμευσης δε 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.

## 2.7 Υπερδοσολογία - Αντιμετώπιση:

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

Τηλ Κέντρου Δηλητηριάσεων: 210 77 93 777, Αθήνα.

**2.8 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 ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.0000$ ), 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 (παράγραφο 2.4)	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού λεμφικού συστήματος	Λευκοπενία, ουδετεροπενία	Όχι συχνές
	Θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αγγειοοίδημα, υπερευαισθησία	Όχι συχνές
	Αναφυλακτική αντίδραση (βλέπε παράγραφο 2.4)	Μη γνωστές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία	Συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Νευρική κατάσταση	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 2.4)	Μη γνωστές
Οφθαλμικές διαταραχές	Οπτική διαταραχή	Συχνές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Κώφωση	Συχνές
	Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, εμβυσμός	Όχι συχνές
	Ίλιγγος	Σπάνιες
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών	Όχι συχνές
	Torsades de pointes (Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου) (παράγραφο 2.4), αρρυθμία (παράγραφο 2.4) περιλαμβανομένης της κοιλιακής ταχυκαρδίας	Μη γνωστές
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση	Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, κοιλιακό άλγος, 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 2.4)*, ηπατίτιδα κεραυνοβόλος, ηπατική νέκρωση, χολοστατικός	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα, κνησμός	Συχνές
	Σύνδρομο Stevens-Johnson, αντίδραση από φωτοευαισθησία, κνίδωση	Όχι συχνές
	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, διπτανθρακικά αίματος μειωμένα	Συχνές
	Ασπαρτική 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 (παράγραφο 2.4)	Μη γνωστές

\* η οποία σπανίως κατέληξε σε θάνατο

**2.9 Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής σε περίπτωση που παραλείψει να πάρει κάποια δόση:**  
Εάν πρέπει να λαμβάνετε το φάρμακο σε κανονικά χρονικά διαστήματα και παραλείψετε μία δόση, θα πρέπει να πάρετε τη δόση αυτή το ταχύτερο δυνατόν. Εάν, εν τούτοις, πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση μη λάβετε τη δόση που παραλείψατε, αλλά συνεχίστε κανονικά τη θεραπεία.

**2.10 Ημερομηνία λήξης του προϊόντος:**

Αναγράφεται στην εξωτερική και εσωτερική συσκευασία. Σε περίπτωση που η ημερομηνία αυτή έχει παρέλθει μην το χρησιμοποιήσετε.

**2.11 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος:**

**2.12 Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών:**

### 3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δεν θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευτεί το γιατρό σας.
- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανιστεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν το φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεστε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από το γιατρό

σας ή το φαρμακοποιό σας

- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.
- Για την ασφάλειά σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, γιατί η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να γίνει επιβλαβές για την υγεία σας
- Να μην κρατάτε φάρμακα που δεν τα χρειάζεστε πλέον ή που ήδη έχουν λήξει
- Για μεγαλύτερη ασφάλεια φυλάξτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

4. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Το φάρμακο αυτό χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή.

3. Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που περιέχουν δραστικό συστατικό **AZITHROMYCIN** στη μορφή: **Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 600MG/TAB**, ορίζεται ως εξής:

#### ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (αζιθρομυκίνη)

##### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

##### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Διυδρική αζιθρομυκίνη ισοδύναμη με 600 mg αζιθρομυκίνης ανά δισκίο  
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

Ενδείκνυται **μόνο** για την προφύλαξη έναντι της λοίμωξης από την ομάδα του *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC), μιας ευκαιριακής λοίμωξης η οποία συναντάται κυρίως σε HIV ασθενείς που βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο, είτε μόνο του είτε σε συνδυασμό με ριφαμπουτίνη

###### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η αζιθρομυκίνη 600 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία πρέπει να χορηγείται άπαξ εβδομαδιαίως.

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 την προφύλαξη έναντι των λοιμώξεων από MAC σε ασθενείς προσβεβλημένους από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), η δόση είναι 1200 mg, άπαξ εβδομαδιαίως.

###### Παιδιά

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αζιθρομυκίνης στην προφύλαξη της MAC λοίμωξης σε παιδιά δεν έχουν τεκμηριωθεί.

###### 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 το η

αζιθρομυκίνη χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR <10 ml/min) (Βλέπε παραγράφους 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). 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. Επειδή το ήπαρ είναι η κύρια οδός απέκκρισης της αζιθρομυκίνης, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο. Έχουν αναφερθεί με τη χρήση της αζιθρομυκίνης περιστατικά κεραυνοβόλου ηπατίτιδας η οποία δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή ηπατική ανεπάρκεια (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 ερυσιβώδους όλυρας (Ergot), έχει παρουσιαστεί εργοτισμός όταν συγχορηγήθηκαν ορισμένα αντιβιοτικά της ομάδας των μακρολιδίων. Δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά την πιθανότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ των παραγώγων της ερυσιβώδους όλυρας και αζιθρομυκίνης. Εν τούτοις, λόγω της θεωρητικής πιθανότητας εμφάνισης εργοτισμού δεν πρέπει να συγχορηγείται 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 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 < 10ml/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).

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

##### Antacids/Αντιόξινα

Σε φαρμακοκινητική μελέτη στην οποία εξετάσθηκε 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 συγχρόνηση πενήμερου 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 συγχρόνηση 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

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 και διγοξίνη, η δυνατότητα αύξησης των συγκεντρώσεων της διγοξίνης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

##### 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.

#### Εργο/ 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-αναγωγάσης).

#### 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 μία φαρμακοκινητική μελέτη στην οποία εξετάσθηκε η επίδραση επί της φαρμακοκινητικής της αζιθρομυκίνης μιας εφάπαξ δόσης σιμετιδίνης, που χορηγήθηκε 2 ώρες πριν από την αζιθρομυκίνη, δεν παρατηρήθηκε μεταβολή της φαρμακοκινητικής της αζιθρομυκίνης.

#### Coumarin-Type Oral Anticoagulants/Από του στόματος Κουμαρινικά Αντιπηκτικά

Σε μία 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.

#### Cyclosporin/Κυκλοσπορίνη

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε ημερήσια από του στόματος δόση αζιθρομυκίνης 500 mg για 3 ημέρες και ακολούθως εφάπαξ δόση κυκλοσπορίνης 10 mg/kg οι απορρέουσες  $C_{max}$  και  $AUC_{0-5}$  της κυκλοσπορίνης βρέθηκαν να είναι σημαντικά αυξημένες. Συνεπώς, πρέπει να εξετάζεται με προσοχή η ταυτόχρονη χορήγηση των φαρμάκων αυτών. Εάν είναι απαραίτητη η ταυτόχρονη χορήγηση 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 κλινικώς 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, οστόσο παρατηρήθηκε μία μείωση στη μέγιστη συγκέντρωση της αζιθρομυκίνης στο πλάσμα,  $C_{max}$ , (18%) η οποία 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

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

Nelfinavir/Νελφίναβιρη

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

Rifabutin/Ριφαμπουτίνη

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

Έχει παρατηρηθεί ουδετεροπενία σε ασθενείς υπό συγχωρηγούμενη 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 (500 mg ημερησίως για 3 ημέρες) στην AUC και τη C<sub>max</sub> 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 δυνατό να αποκλεισθεί 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 συγχωρήγηση θεοφυλλίνης και μακρολιδίων έχει συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα θεοφυλλίνης στον ορό. Ως εκ τούτου, συνιστάται η μέτρηση των επιπέδων θεοφυλλίνης επί συγχωρηγής αζιθρομυκίνης.

Triazolam/Τριαζολάμη

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

Trimethoprim-Sulfamethoxazole/Τριμεθοπρίμη-Σουλφαμεθοξαζόλη

Συγχωρήγηση του σταθερού συνδυασμού τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης (160 mg/800 mg) επί 7 ημέρες, μαζί με 1200 mg αζιθρομυκίνης την 7<sup>η</sup> 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 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). Δια τούτο να μη



συγχωρηγείται η σιζαπρίδη με τα φάρμακα αυτά.

#### 4.6 Κύηση και γαλουχία

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.

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 δυναμικά οφέλη δικαιολογούν τους δυναμικούς κινδύνους για το βρέφος.

#### 4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

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 ( $\geq 1/10.000, < 1/1.0000$ ), 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 αναιμία	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 κατάσταση	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
	Ίλιγγος	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
	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
	Ασπαρτική 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

#### 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 μίας 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.

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτη, οι ασθενείς που ελάμβαναν αζιθρομυκίνη είχαν λιγότερες από τις μισές πιθανότητες να εμφανίσουν MAC βακτηριαμία, σε σχέση με τους ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο (placebo). Η ετήσια αθροιστική συχνότητα εμφάνισης διάσπαρτης MAC νόσου ήταν 8,24% για τους ασθενείς υπό αζιθρομυκίνη και 20,22% στην ομάδα placebo.

Σε μία συγκριτική μελέτη, ο κίνδυνος ανάπτυξης MAC βακτηριαμίας στους ασθενείς που ελάμβαναν αζιθρομυκίνη ήταν μικρότερος από αυτόν που παρατηρήθηκε στους ασθενείς που ελάμβαναν ριφαμπουτίνη. Ο κίνδυνος των ασθενών που ελάμβαναν το συνδυασμό αζιθρομυκίνης και ριφαμπουτίνης να αναπτύξουν MAC βακτηριαμία ήταν περίπου ίσος με το ένα τρίτο του αντίστοιχου κινδύνου των ασθενών που ελάμβαναν κάθε φάρμακο ξεχωριστά. Η ετήσια αθροιστική συχνότητα εμφάνισης διάσπαρτης MAC νόσου ήταν 7,62% για τους ασθενείς υπό αζιθρομυκίνη, 15,25 % στην ομάδα της ριφαμπουτίνης και 2,75% στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε συνδυασμός των ανωτέρω παραγόντων.

Ωστόσο, οι ασθενείς που ελάμβαναν το συνδυασμό των φαρμάκων είχαν περισσότερες πιθανότητες να διακόψουν τη θεραπεία εξαιτίας πτωχής ανοχής.

Σε μελέτες προφύλαξης έναντι της λοιμώξης MAC, η συχνότητα άλλων βακτηριακών λοιμώξεων ήταν επίσης ελαττωμένη με την αζιθρομυκίνη.

Η αζιθρομυκίνη παρουσιάζει δραστηριότητα *in vitro* εναντίον μεγάλης ποικιλίας μικροοργανισμών, συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων:

Ευκαιριακά παθογόνα σχετιζόμενα με HIV λοιμώξεις: *Mycobacterium avium-intracellulare complex*, *Pneumocystis carinii* και *Toxoplasma gondii*.

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 αντίσταση με ανθεκτικά στην ερυθρομυκίνη θετικά κατά Gram στελέχη, περιλαμβανομένων του *Streptococcus faecalis* (εντερόκοκκος) και των περισσότερων στελεχών των ανθεκτικών στη μεθυκυλλίνη 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*, *Pleisiomonas shigelloides*.

Η δραστηριότητα της αζιθρομυκίνης έναντι 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 βακτηριοειδών, *Clostridium perfringens*, είδη *Peptococcus* και είδη *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium necrophorum* και *Propionibacterium acnes*.

Μικροοργανισμοί υπεύθυνοι για τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα: Η αζιθρομικίνη είναι δραστική εναντίον του *Chlamydia trachomatis* και εμφανίζει επίσης καλή δραστικότητα 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 *Campylobacter* και *Listeria monocytogenes*.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

### Απορρόφηση:

Μετά τη χορήγηση από το στόμα στον άνθρωπο, η αζιθρομικίνη κατανέμεται ευρέως στο σώμα και η βιοδιαθεσιμότητά της είναι περίπου 37%. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της βιοδιαθεσιμότητας όταν τα δισκία αζιθρομικίνης χορηγήθηκαν με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος. Ο απαιτούμενος χρόνος για την επίτευξη κορυφαίων πυκνοτήτων στο πλάσμα είναι 2-3 ώρες.

### Κατανομή:

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

Φαρμακοκινητικές μελέτες απέδειξαν την ύπαρξη σημαντικά υψηλότερων πυκνοτήτων της αζιθρομικίνης στους ιστούς σε σχέση με το πλάσμα (μέχρι 50 φορές μεγαλύτερες της μέγιστης παρατηρηθείσης 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 MIC<sub>90</sub> για τα πιθανά παθογόνα μετά τη χορήγηση μιας απλής δόσης του φαρμάκου 500 mg.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις που παρατηρήθηκαν στα περιφερικά λευκοκύτταρα, την εστία της MAC λοίμωξης, ήταν 140 µg/ml και παρέμειναν μεγαλύτερες των 32 µg/ml επί 60 περίπου ώρες μετά από τη χορήγηση μίας απλής, από του στόματος δόσης ίσης με 1200mg.

### Απέκκριση:

Ο τελικός χρόνος ημιζωής της αποβολής του φαρμάκου από το πλάσμα εκφράζει με ακρίβεια την ημιπερίοδο αποβολής αυτού 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 του αζιθρομικίνης 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 αζιθρομικίνης.

### 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 αζιθρομικίνης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (GFR 10-80 ml/min), δεν επηρεάστηκε μετά από εφάπαξ δόση 1,0 g αζιθρομικίνης άμεσης

αποδέσμευσης συγκριτικά με ασθενείς που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν στην  $AUC_{0-120}$  ( $8,8 \text{ mg} \times \text{hr/ml}$  έναντι  $11,7 \text{ mg} \times \text{hr/ml}$ ),  $C_{\text{max}}$  ( $1,0 \text{ mg/ml}$  έναντι  $1,6 \text{ mg/ml}$ ) και  $CL_r$  ( $2,3 \text{ ml/min/kg}$  έναντι  $0,2 \text{ ml/min/kg}$ ) μεταξύ της ομάδας ατόμων με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ( $GFR < 10 \text{ ml/min}$ ) και της ομάδας ατόμων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

#### **Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια:**

Σε ασθενείς με ήπια (κατηγορία Α) έως μέτρια (κατηγορία Β) 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 εκδόχων**

#### **6.2 Ασυμβατότητες** Ουδεμία γνωστή.

#### **6.3 Διάρκεια ζωής**

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **8 ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **9, ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

4. Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **ΑΖΙΘΡΟΜΥCΙΝ** για τη μορφή: **Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 600MG/TAB**, ορίζεται ως εξής:

#### **ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ**

1.1

1.2 **Σύνθεση** • Δραστική ουσία: Διυδρική αζιθρομυκίνη  
• Έκδοχα:

1.3 **Φαρμακοτεχνική μορφή:** Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

- 1.4 Περιεκτικότητα σε δραστική ουσία: 600mg ανά δισκίο.
- 1.5 Περιγραφή-Συσκευασία:
- 1.6 Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιβιοτικό.
- 1.7 Υπεύθυνος κυκλοφορίας:
- 1.8 Παρασκευαστής:

## 2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕ Ο ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΑΣ

### 2.1 Γενικές πληροφορίες:

Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» περιέχει αζιθρομυκίνη, ένα αντιβιοτικό φάρμακο. Τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων από μικρόβια.

### 2.2 Ενδείξεις:

Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ενδείκνυται **μόνο** για την προφύλαξη έναντι της λοίμωξης από την ομάδα του *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC), μίας ευκαιριακής λοίμωξης η οποία συναντάται κυρίως σε HIV ασθενείς που βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο, είτε μόνο του είτε σε συνδυασμό με ριφαμπουτίνη.

### 2.3 Αντενδείξεις:

Η χρήση του προϊόντος αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαίσθησία 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.

### 2.4 Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση:

#### 2.4.1 Γενικά:

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

Επειδή το ήπαρ είναι η κύρια οδός απέκκρισης της αζιθρομυκίνης, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο. Έχουν αναφερθεί με τη χρήση της αζιθρομυκίνης περιστατικά κεραυνοβόλου ηπατίτιδας η οποία δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 2.8). 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 ερυσιβώδους όλυρας (Ergot), έχει παρουσιαστεί εργοτισμός όταν συγχορηγήθηκαν ορισμένα αντιβιοτικά της ομάδας των μακρολιδίων. Δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά την πιθανότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ των παραγώγων της ερυσιβώδους όλυρας και αζιθρομυκίνης. Εν τούτοις, λόγω της θεωρητικής πιθανότητας εμφάνισης εργοτισμού δεν πρέπει να συγχορηγείται 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 ιστορικό 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 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 < 10ml/min) έχει παρατηρηθεί αύξηση της συστηματικής έκθεσης στην αζιθρομυκίνη κατά 33%.

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 2.8 **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 υπομαγνησaiμίας
- Με κλινικά σχετιζόμενη βραδυκαρδία, καρδιακή αρρυθμία ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια

Σε ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με αζιθρομυκίνη, έχουν αναφερθεί εξάρσεις των συμπτωμάτων της μυσσθένειας gravis και νέα εμφάνιση συνδρόμου μυσσθένειας (βλέπε παράγραφο 2.8).

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 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
- ηλικιωμένοι 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 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.

2.4.2 **Ηλικιωμένοι ασθενείς:** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους ασθενείς για τους οποίους απαιτείται να λάβουν θεραπεία αζιθρομυκίνης.

2.4.3 **Κύηση:** Η αζιθρομυκίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητη.

2.4.4 **Γαλουχία:** 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.

2.4.5 **Παιδιά:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αζιθρομυκίνης στην προφύλαξη της MAC λοίμωξης σε παιδιά δεν έχουν τεκμηριωθεί.

2.4.6 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και στον χειρισμό μηχανών: Το φάρμακο δεν επιδρά στην ικανότητα του ασθενούς για οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών.

2.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης Antacids/Αντιόξινα

Σε φαρμακοκινητική μελέτη στην οποία εξετάσθηκε 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)/Διδανασίνη

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

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 και διγοξίνη, η δυνατότητα αύξησης των συγκεντρώσεων της διγοξίνης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

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

Ergo/ Αλκαλοειδή ερυσιβώδους όλυρας

Λόγω της θεωρητικής πιθανότητας εμφάνισης εργοτισμού δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση αζιθρομυκίνης με παράγωγα ερυσιβώδους όλυρας (βλέπε παράγραφο 2.4 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-αναγωγάσης).

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



Coumarin-Type Oral Anticoagulants/Από του στόματος Κουμαρινικά Αντιπηκτικά

Σε μία 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.

Cyclosporin/Κυκλοσπορίνη

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε ημερήσια από του στόματος δόση αζιθρομυκίνης 500 mg για 3 ημέρες και ακολούθως εφάπαξ δόση κυκλοσπορίνης 10 mg/kg οι απορρέουσες C<sub>max</sub> και AUC<sub>0-5</sub> 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 κλινικώς 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, οστόσω παρατηρήθηκε μία μείωση στη μέγιστη συγκέντρωση της αζιθρομυκίνης στο πλάσμα, C<sub>max</sub>, (18%) η οποία 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 φαρμακοδυναμική 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 κλινικώς 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 2.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Sildenafil/Σιλντεναφίλη

Σε υγιείς άρρενες εθελοντές δεν υπήρχαν ενδείξεις επίδρασης της αζιθρομυκίνης (500 mg ημερησίως για 3 ημέρες) στην AUC και τη C<sub>max</sub> 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 δυνατό να αποκλεισθεί 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 1η ημέρα και 250 mg τη 2η ημέρα με 0,125 mg τριαζολάμης τη δεύτερη ημέρα δεν είχε σημαντική επίδραση σε κάποια φαρμακοκινητική μεταβλητή της τριαζολάμης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

#### Trimethoprim-Sulfamethoxazole/Τριμεθοπρίμη-Σουλφαμεθοξαζόλη

Συγχορήγηση του σταθερού συνδυασμού τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης (160 mg/800 mg) επί 7 ημέρες, μαζί με 1200 mg αζιθρομυκίνης την 7η 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 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). Δια τούτο να μη συγχορηγείται η σιζαπρίδη με τα φάρμακα αυτά.

#### 2.6 **Δοσολογία:**

Τα δισκία «**ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**» 600 μπορεί να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή και πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

**Ενήλικες:** Για την προφύλαξη έναντι των λοιμώξεων από MAC σε ασθενείς προσβεβλημένους από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), η δόση είναι 1200 mg, άπαξ εβδομαδιαίως.

Η ίδια δοσολογία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με ελαφρά έως μετρία ηπατική δυσλειτουργία και σε ασθενείς με ελαφρά νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης >40 ml/min).

**Παιδιά:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του «**ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**»<sup>®</sup> 600 στην προφύλαξη της MAC λοίμωξης σε παιδιά δεν έχουν τεκμηριωθεί.

#### 2.7 **Υπερδοσολογία - Αντιμετώπιση:**

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

#### 2.8 **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 ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.0000$ ), 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 αζιθρομικίνη 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 2.4)	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λευκοπενία, ουδετεροπενία	Όχι συχνές
	Θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αγγειοοίδημα, υπερευαισθησία	Όχι συχνές
	Αναφυλακτική αντίδραση (βλέπε παράγραφο 2.4)	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, αύπνια	Όχι συχνές
	Λιποθυμικό επεισόδιο, σπασμοί, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, ανοσμία, παροσμία	Μη γνωστές
	Μυασθένεια gravis (βλέπε παράγραφο 2.4)	
Οφθαλμικές διαταραχές	Οπτική διαταραχή	Συχνές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Κώφωση	Συχνές
	Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, εμβοές	Όχι συχνές
	Ίλιγγος	Σπάνιες
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών	Όχι συχνές
	Torsades de pointes (Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου) (βλέπε παράγραφο 2.4), αρρυθμία (βλέπε παράγραφο 2.4) 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 2.4)*, ηπατίτιδα κεραυνοβόλος, ηπατική νέκρωση, ίκτερος χολοστατικός	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα, κνησμός	Συχνές
	Σύνδρομο Stevens-Johnson, αντίδραση από φωτοευαισθησία,	Όχι συχνές

	κνίδωση	
	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, εξασθένιση	Όχι συχνές
Εργαστηριακές παράμετροι	Αριθμός λεμφοκυττάρων μειωμένος, αριθμός ηωσινοφίλων αυξημένος, διττανθρακικά αίματος μειωμένα	Συχνές
	Ασπαρτική 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 2.4)	Μη γνωστές

\* η οποία σπανίως κατέληξε σε θάνατο

**2.9 Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής σε περίπτωση που παραλείψει να πάρει κάποια δόση:**

Εάν παραλείψετε μία δόση, θα πρέπει να πάρετε τη δόση αυτή το ταχύτερο δυνατόν. Εάν, εν τούτοις, πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση μη λάβετε τη δόση που παραλείψατε, αλλά συνεχίστε κανονικά με την επόμενη.

**2.10 Ημερομηνία λήξης του προϊόντος:**

Αναγράφεται στην εξωτερική και εσωτερική συσκευασία. Σε περίπτωση που η ημερομηνία αυτή έχει παρέλθει μην το χρησιμοποιήσετε.

**2.11 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος:**

**2.12 Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών:**

**3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δεν θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευτεί το γιατρό σας.
- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανιστεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν το φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεστε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.
- Για την ασφάλειά σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, γιατί η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να γίνει επιβλαβές για την υγεία σας.

- Να μην κρατάτε φάρμακα που δεν τα χρειάζεστε πλέον ή που ήδη έχουν λήξει.  
- Για μεγαλύτερη ασφάλεια φυλάξτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

#### 4. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Το φάρμακο αυτό χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή.

5. Η Περίληψη-Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που περιέχουν δραστικό-συστατικό-**AZITHROMYCIN**- στη μορφή: Κόνις για διάλυμα προς έγχυση 500 MG/VIAL, ορίζεται ως εξής:

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση  
(αζιθρομυκίνη)

#### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

#### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500mg αζιθρομυκίνης (ως διυδρική αζιθρομυκίνη). Το διάλυμα που προκύπτει μετά την ανασύσταση περιέχει 100 mg/ml αζιθρομυκίνης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

#### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

#### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

##### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενδείκνυται για τη θεραπεία της εξωνοσοκομειακής πνευμονίας, που οφείλεται σε *Chlamydomphila pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moxarella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ή *Staphylococcus pneumoniae* σε ασθενείς που απαιτείται έναρξη θεραπείας ενδοφλέβια.

Ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία της φλεγμονώδους νόσου της πυέλου, που οφείλεται σε ευαίσθητα στελέχη μικροοργανισμών, συμπεριλαμβανομένων των *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Mycoplasma hominis*, σε ασθενείς που απαιτείται έναρξη θεραπείας ενδοφλέβια.

##### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Χρήση σε ενήλικες και εφήβους (> 12 ετών)

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

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

στόματος

#### Παιδιά

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

#### 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 ελαφρά έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (GFR 10-80 ml/min). Πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις όταν το η αζιθρομυκίνη χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR <10 ml/min) (βλέπε παραγράφους **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**).

#### Χορήγηση

Το προϊόν μετά την ανασύσταση και αραιώση χρησιμοποιείται μόνο για χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση. Δεν πρέπει να χορηγείται ως ταχεία εφάπαξ ενδοφλέβια ένεση ή ενδομυϊκή ένεση (**βλέπε παραγράφους 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση και 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**).

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

Η προετοιμασία του διαλύματος προς ενδοφλέβια έγχυση είναι η ακόλουθη:

#### **Ανασύσταση:**

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

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

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

#### **Αραίωση:**

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

#### Τελική συγκέντρωση διαλύματος

προς έγχυση (mg/ml)

#### Ποσότητα διαλύτη (ml)

1,0 mg/ml

500 ml

2,0 mg/ml

250 ml

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

#### **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 αγγειονευρωτικό οίδημα και την αναφυλαξία (σπανίως θανατηφόρος). Μερικές από αυτές τις αντιδράσεις που προέκυψαν μετά από χορήγηση αζιθρομυκίνης είχαν ως αποτέλεσμα την υποτροπή των συμπτωμάτων, μετά τη διακοπή της συμπτωματικής θεραπείας. Σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται μεγαλύτερη περίοδος παρακολούθησης και θεραπείας.

Επειδή το ήπαρ είναι η κύρια οδός απέκκρισης της αζιθρομυκίνης, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο. Έχουν αναφερθεί με τη χρήση της αζιθρομυκίνης περιστατικά κεραυνοβόλου ηπατίτιδας η οποία δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να πραγματοποιηθούν παρακλινικές εξετάσεις σε περιστατικά όπου εμφανίζονται σημεία και συμπτώματα ηπατικής δυσλειτουργίας, όπως εξασθένηση σχετιζόμενη με ίκτερο, σκουρόχρωμα ούρα, αιμορραγική διάθεση ή ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Σε ασθενείς που λαμβάνουν παράγωγα ερυσιβώδους όλυρας (Ergot), έχει παρουσιαστεί εργοτισμός όταν συγχωρηγήθηκαν συγχρόνως ορισμένα αντιβιοτικά της ομάδας των μακρολιδίων. Δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά την πιθανότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ ερυσιβώδους 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 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 δύο μήνες μετά τη χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων.

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 θεραπεία με αντιμικροβιακά φάρμακα, που είναι κλινικώς αποτελεσματικά επί κολίτιδος οφειλομένης στο *Clostridium difficile*.

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

Παράταση της καρδιακής επαναπόλωσης και του διαστήματος QT, η οποία προσδίδει κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακών αρρυθμιών και torsades de pointes (κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου), έχουν παρατηρηθεί σε θεραπεία με άλλα μακρολίδια. Ένα παρόμοιο αποτέλεσμα δεν μπορεί να αποκλεισθεί τελείως με την αζιθρομυκίνη σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο παρατεταμένης καρδιακής επαναπόλωσης (βλέπε παράγραφο 4.8 **Αντιθιθύμητες 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 μυσσθένειας gravis και νέα εμφάνιση συνδρόμου μυσσθένειας (Βλέπε παράγραφο 4.8).

#### Παιδιά

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

#### Ενδοφλέβια χορήγηση

Η ανασύσταση και η αραίωση της αζιθρομυκίνης, κόνεως για διάλυμα προς έγχυση, πρέπει να πραγματοποιείται κατά τις υποδείξεις και να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση για χρόνο όχι μικρότερο των 60 λεπτών. Το προϊόν δεν πρέπει να χορηγείται ως ταχεία εφάπαξ ενδοφλέβια ένεση ή ενδομυϊκή ένεση (βλέπε παραγράφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και παράγραφο 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός).

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Antacids/Αντιόξινα

Σε φαρμακοκινητική μελέτη στην οποία εξετάσθηκε 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 σε ποσοστό κατά προσέγγιση 25%. Σε ασθενείς που λαμβάνουν αμφότερα 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

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 και διγοξίνη, η δυνατότητα αύξησης των συγκεντρώσεων της διγοξίνης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

#### 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 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 ηπατικό σύστημα του 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-αναγωγάσης).

#### 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 μία φαρμακοκινητική μελέτη στην οποία εξετάσθηκε η επίδραση επί της φαρμακοκινητικής της αζιθρομυκίνης μιας εφάπαξ δόσης σιμετιδίνης, που χορηγήθηκε 2 ώρες πριν από την αζιθρομυκίνη, δεν παρατηρήθηκε μεταβολή της φαρμακοκινητικής της αζιθρομυκίνης.

#### Coumarin-Type Oral Anticoagulants/Από του στόματος Κουμαρινικά Αντιπηκτικά

Σε μία 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.

#### Cyclosporin/Κυκλοσπορίνη

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε ημερήσια από του στόματος δόση αζιθρομυκίνης 500 mg για 3 ημέρες και ακολούθως εφάπαξ δόση κυκλοσπορίνης 10 mg/kg οι απορρέουσες  $C_{max}$  και  $AUC_{0-5}$  της κυκλοσπορίνης βρέθηκαν να είναι σημαντικά αυξημένες. Συνεπώς, πρέπει να εξετάζεται με προσοχή η ταυτόχρονη χορήγηση των φαρμάκων αυτών. Εάν είναι απαραίτητη 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 κλινικώς 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 οποία 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 φαρμακοδυναμική 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 κλινικώς 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 (500 mg 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 δυνατό να αποκλεισθεί 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 συγχορηγής αζιθρομυκίνης.

Triazolam/Τριαζολάμη

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

Trimethoprim-Sulfamethoxazole/Τριμεθοπρίμη-Σουλφαμεθοξαζόλη

Συγχορήγηση του σταθερού συνδυασμού τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης (160 mg/800 mg) επί 7 ημέρες, μαζί με 1200mg αζιθρομυκίνης την 7<sup>η</sup> 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 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). Δια τούτο να μη συγχωρηγείται η σιζαπρίδη με τα φάρμακα αυτά

**4.6 Κύηση και γαλουχία**

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.

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 μηχανών**

Δεν υπάρχουν ενδείξεις που να υποδεικνύουν ότι η αζιθρομυκίνη μπορεί να έχει επίδραση επί της ικανότητας 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 ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.0000$ ), 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 αναιμία	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	Νευρικότητα	Όχι συχνές
	Διέγερση	Σπάνιες
	Επιθετικότητα, άγχος	Μη γνωστές

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη, κεφαλαλγία, παραισθησία, δυσγευσία	Συχνές
	Υπαισθησία, υπνηλία, αύπνια	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
	Ίλιγγος	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
	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	Άλγος της θέσης ένεσης*, φλεγμονή της θέσης ένεσης*, κόπωση	Συχνές
	Θωρακικό άλγος, οίδημα, αίσθημα κακουχίας, εξασθένιση	Όχι συχνές
Εργαστηριακές παράμετροι	Αριθμός λεμφοκυττάρων μειωμένος, αριθμός ηωσινοφίλων αυξημένος, διπτανθρακικά αίματος μειωμένα	Συχνές
	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, ουρία αίματος αυξημένη, κρεατινίνη αίματος	Όχι συχνές

	αυξημένη, κάλιο αίματος μη φυσιολογικό	
	Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο (βλέπε παράγραφο 4.4)	Μη γνωστές

\* μόνο για την κόνι για διάλυμα προς έγχυση

\*\* η οποία σπινίως κατέληξε σε θάνατο

#### 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 σύνθεσης των πρωτεϊνών από τα μικρόβια κατόπιν σύνδεσής της με τη ριβοσωμική 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 ακόλουθων:

Θετικοί κατά Gram αερόβιοι μικροοργανισμοί: *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 με ανθεκτικά στην ερυθρομυκίνη θετικά κατά Gram στελέχη, περιλαμβανομένων του *Streptococcus faecalis* (εντερόκοκκος) και των περισσοτέρων στελεχών των ανθεκτικών στη μεθυκιλλίνη 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 *parahaemolyticus*, *Plesiomonas shigelloides*. Η δραστηριότητα 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 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 δραστηρική 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), *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, είδη *Campylobacter* 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 αριθμησης 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<sub>B</sub>. Τα γονίδια *erm(B)* και *erm(A)* έχουν απομονωθεί από κλινικά δείγματα του *Streptococcus pneumoniae* και του *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, ειδικά 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*<sup>\*5</sup>, *Haemophilus parainfluenzae*<sup>\*</sup>, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*<sup>\*</sup>, *Neisseria gonorrhoeae*.

#### Άλλα:

*Chlamydomphila pneumoniae*<sup>\*</sup>, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*<sup>\*</sup> 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

<sup>s</sup> Είδη με φυσική ενδιάμεση ευαισθησία

#### **Κλινικά φαρμακολογικά-δεδομένα:**

##### **Θεραπεία εξωνοσοκομειακής πνευμονίας**

Σε μια ανοικτή, μη συγκριτική μελέτη, οι ασθενείς ελάμβαναν, για τη θεραπεία εξωνοσοκομειακής πνευμονίας, αζιθρομυκίνη σε ενδοφλέβια έγχυση (για 2 έως 5 ημέρες) ακολουθούμενη από αζιθρομυκίνη από του στόματος (ώστε να ολοκληρωθεί συνολική θεραπεία 7 έως 10 ημερών). Τα ποσοστά κλινικής επιτυχίας (ίση και βελτίωση) στις 10-14 ημέρες μετά τη θεραπεία ήταν 88% (74/84) και στις 4-6 εβδομάδες ήταν 86% (73/85) μεταξύ των κατάλληλων προς αξιολόγηση ασθενών.

Σε μια ανοικτή, τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη της αζιθρομυκίνης (ενδοφλεβίως ακολουθούμενη με από του στόματος θεραπεία) έναντι κεφουροξίμης (ενδοφλεβίως ακολουθούμενη με από του στόματος θεραπεία, με ερυθρομυκίνη όταν απαιτείτο) για την θεραπεία εξωνοσοκομειακής πνευμονίας, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο θεραπειών.

Οι δύο αυτές μελέτες έδειξαν ένα συνολικό ποσοστό ίσης για ασθενείς ορολογικά θετικούς για *Legionella pneumophila* ίσο με 84% (16/19). Επιπρόσθετα, σε μια ανοικτή, μη συγκριτική μελέτη, ασθενείς οι οποίοι είχαν διαγνωσθεί θετικοί για *Legionella pneumophila* (ορομάδα 1), χρησιμοποιώντας μία ειδική διαγνωστική μέθοδο αντιγόνου στα ούρα, αντιμετωπίστηκαν με ενδοφλέβια αζιθρομυκίνη την οποία ακολούθησε αζιθρομυκίνη από του στόματος. Στις 10-14 ημέρες, οι 16 από τους 17 ασθενείς που αξιολογήθηκαν είχαν κλινικά ιαθεί και στις 4-6 εβδομάδες και οι 20 από τους 20 ασθενείς που αξιολογήθηκαν είχαν κλινικά ιαθεί.

##### **Θεραπεία της φλεγμονώδους νόσου της πυέλου**

Τα αποτελέσματα μιας ανοιχτής μελέτης υποδηλώνουν ότι τρία θεραπευτικά σχήματα (αζιθρομυκίνη έναντι αζιθρομυκίνης/μετρονιδαζόλης έναντι δοξυκυκλίνης, μετρονιδαζόλης, κεφοξίνης και προβενεσιδης) ήταν συγκρίσιμα ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε ασθενείς με οξεία φλεγμονώδη νόσο της πυέλου. Σε μία άλλη ανοικτή, συγκριτική μελέτη σε ασθενείς με οξεία φλεγμονώδη νόσο της πυέλου, οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με ενδοφλέβια/από του στόματος χορήγηση αζιθρομυκίνης, έναντι ενδοφλέβιας αζιθρομυκίνης σε συνδυασμό με ενδοφλέβια/από του στόματος μετρονιδαζόλη, έναντι από του στόματος δοξυκυκλίνης σε συνδυασμό με ενδοφλέβια/από του στόματος αμοξυκιλλίνη με κλαβουλανικό οξύ. Αυτά τα θεραπευτικά σχήματα ήταν επίσης συγκρίσιμα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια. Τα δεδομένα από αυτές τις μελέτες έδειξαν ένα συνολικό ποσοστό κλινικής επιτυχίας (ιαθέντες και με βελτίωση ασθενείς)  $\geq 97\%$  σε όλες τις ομάδες, στο τέλος της θεραπείας, με ποσοστό εκρίζωσης των παθογόνων μικροοργανισμών  $\geq 96\%$ . Μετά από παρακολούθηση, ποσοστό  $\geq 90\%$  των παθογόνων είχαν εκριζωθεί.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### **Απορρόφηση/Κατανομή**

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

Σε ασθενείς με εξωνοσοκομειακή πνευμονία, οι οποίοι νοσηλεύθηκαν σε νοσοκομείο και

ελάμβαναν καθημερινά εφάπαξ ωριαίες ενδοφλέβιες εγχύσεις 500 mg αζιθρομυκίνης επί 2 έως 5 ημέρες, σε συγκεντρώσεις 2 mg/ml, το εύρος των μέσων μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα ( $C_{max} \pm S.D.$ ) που επιτεύχθηκε ήταν  $3,63 \pm 1,60 \mu\text{g/ml}$ , ενώ η ελάχιστη συκέντρωση ( $C_{trough}$ ) του 24ώρου ήταν  $0,20 \pm 0,15 \mu\text{g/ml}$  και η  $AUC_{24}$  ήταν  $9,60 \pm 4,80 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ .

Σε υγιείς εθελοντές οι οποίοι λάμβαναν 3ωρη ενδοφλέβια έγχυση 500 mg αζιθρομυκίνης σε συκέντρωση 1 mg/ml, οι τιμές της μέσης  $C_{max}$ , της ελάχιστης συκέντρωσης του 24ώρου και της  $AUC_{24}$ , ήταν αντίστοιχα  $1,14 \pm 0,14 \mu\text{g/ml}$ ,  $0,18 \pm 0,02 \mu\text{g/ml}$  και  $8,03 \pm 0,86 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ . Μελέτες σε πειραματόζωα απέδειξαν την ύπαρξη υψηλών συγκεντρώσεων αζιθρομυκίνης στα φαγοκύτταρα. Σε πειραματικά μοντέλα, υψηλότερες συγκεντρώσεις αζιθρομυκίνης ελευθερώνονται κατά τη διάρκεια ενεργού φαγοκυττάρωσης σε σχέση με μη διεγερθέντα φαγοκύτταρα. Στα μοντέλα πειραματοζώων αυτό έχει ως αποτέλεσμα να προκύπτουν υψηλές συγκεντρώσεις αζιθρομυκίνης στο σημείο της λοίμωξης.

Φαρμακοκινητικές μελέτες απέδειξαν την ύπαρξη σημαντικά υψηλότερων επιπέδων αζιθρομυκίνης στους ιστούς σε σχέση με το πλάσμα (μέχρι 50 φορές μεγαλύτερες της μέγιστης παρατηρηθείσας συκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα) γεγονός που υποδεικνύει ότι το φάρμακο δεσμεύεται σε μεγάλο ποσοστό από τους ιστούς. Οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στους ιστούς-στόχους όπως είναι οι πνεύμονες, οι αμυγδαλές και ο προστάτης υπερβαίνουν τις ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις ( $MIC_{90}$ ) για τα πιθανά παθογόνα μετά τη χορήγηση μιας εφάπαξ 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.

Παρατηρήθηκαν υψηλότερες συγκεντρώσεις αζιθρομυκίνης στους ιστούς απ'ότι στο πλάσμα. Οι υψηλές συγκεντρώσεις στους ιστούς δεν πρέπει να θεωρείται ότι συνδέονται ποσοτικά με την κλινική αποτελεσματικότητα. Η αντιμικροβιακή δράση της αζιθρομυκίνης είναι pH-εξαρτώμενη και φαίνεται να μειώνεται με την αύξηση του pH. Ωστόσο, η εκτεταμένη κατανομή του φαρμάκου στους ιστούς ενδέχεται να σχετίζεται με την κλινική αποτελεσματικότητα.

### **Μεταβολισμός/Απέκκριση**

Σε μία μελέτη πολλαπλών δόσεων σε 12 υγιείς εθελοντές χορηγώντας ένα ωριαίο ενδοφλέβιο δοσολογικό σχήμα 500 mg (1 mg/ml) επί πέντε ημέρες, το ποσοστό της χορηγηθείσας δόσης της αζιθρομυκίνης που απεκρίθηκε στα ούρα σε 24 ώρες ήταν περίπου 11% μετά την 1<sup>η</sup> δόση και 14% μετά την 5<sup>η</sup> δόση. Οι τιμές αυτές είναι μεγαλύτερες από το αναφερθέν ποσοστό 6% που απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα μετά από χορήγηση αζιθρομυκίνης από το στόμα. 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. Η απέκκριση από τη χολή αποτελεί την κύρια οδό απέκκρισης του αμετάβλητου φαρμάκου, μετά από χορήγηση από το στόμα.

Πολύ ψηλές συγκεντρώσεις του φαρμάκου υπό αμετάβλητη μορφή ανευρίσκονται στη χολή, μαζί με 10 μεταβολίτες που σχηματίζονται με N- και O-απομεθυλίωση, με υδροξυλίωση του δακτυλίου της δεσοζαμίνης και των άγλυκων δακτυλίων και με αποσύζευξη του σακχάρου κλαδινόζη. Η σύγκριση των συγκεντρώσεων στους ιστούς με τη χρησιμοποίηση της χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης και μικροβιολογικών αναλυτικών μεθόδων 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  $AUC_{0-120}$  ( $8,8 \text{ mg} \times \text{hr/ml}$  έναντι  $11,7 \text{ mg} \times \text{hr/ml}$ ),



C<sub>max</sub> (1,0 mg/ml έναντι 1,6 mg/ml) και CL<sub>r</sub> (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 Α) έως μέτρια (κατηγορία Β) 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. μάτια, γάγγλια της ραχιαίας ρίζας, ήπαρ, χοληδόχο κύστη, νεφρά, σπλήνα, και/ή πάγκρεας) ποντικών, αρουραίων και σκύλων στους οποίους χορηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις αζιθρομυκίνης. Έχει παρατηρηθεί φωσφολιπίδωση σε ανάλογη έκταση στους ιστούς νεογέννητων αρουραίων και σκύλων. Η επίδραση αυτή είναι αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας με αζιθρομυκίνη. Η σημασία του ευρήματος αυτού στα πειραματόζωα και στους ανθρώπους είναι άγνωστη

### **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

#### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### **6.2 Ασυμβατότητες**

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

#### **6.3 Διάρκεια ζωής**

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

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

Συγκεντρώσεις > 2 mg/ml πρέπει να αποφεύγονται.

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

Το ανασυσταθέν διάλυμα μπορεί να αραιωθεί με:

Φυσιολογικό ορό (0,9% χλωριούχο νάτριο)

½ Φυσιολογικό ορό (0,45% χλωριούχο νάτριο)

5% Δεξτρόζη σε ύδωρ

Διάλυμα Lactated Ringer's

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

5% Δεξτρόζη σε διάλυμα Lactated Ringer's

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

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

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

Το προϊόν μετά την ανασύσταση και αραιώση χρησιμοποιείται για χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση. Το προϊόν δεν πρέπει να χορηγείται ως ταχεία εφάπαξ ενδοφλέβια ένεση ή

ενδομυϊκή ένεση (βλέπε παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση και παράγραφο 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός).

- 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
- 8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
- 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
- 11. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

6. Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **AZITHROMYCIN** στη μορφή: Κόνις για διάλυμα προς έγχυση **500MG/VIAL**, ορίζεται ως εξής:

**ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ:  
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ**

- 1.1
- 1.2 **Σύνθεση**
  - Δραστική ουσία: Διυδρική αζιθρομυκίνη
  - Έκδοχα:
- 1.3 **Φαρμακοτεχνική μορφή:** Κόνις για διάλυμα προς έγχυση
- 1.4 **Περιεκ/τητα σε δραστική ουσία:** Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 mg Αζιθρομυκίνη  
Το διάλυμα που προκύπτει μετά την ανασύσταση περιέχει 100 mg/ml αζιθρομυκίνης
- 1.5 **Περιγραφή-Συσκευασία:**
- 1.6 **Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:** Αντιβιοτικό
- 1.7 **Υπεύθυνος κυκλοφορίας:**
- 1.8 **Παρασκευαστής:**  
**Συσκευαστής:**

**2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕ Ο ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΑΣ**

**2.1 Γενικές πληροφορίες:**

Το «**ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**» κόνις για διάλυμα προς έγχυση περιέχει αζιθρομυκίνη, ένα αντιβιοτικό φάρμακο. Τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων από μικρόβια.

**2.2 Ενδείξεις:**

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

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

ενδοφλέβια

### 2.3 Αντενδείξεις:

Το «ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» δεν πρέπει να χορηγείται 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 1.2 (Έκδοχα).

Η ταυτόχρονη χορήγηση μακρολιδίων με σιζαπρίδη αντενδείκνυται.

### 2.4 Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση:

#### Γενικά:

Όπως και με την ερυθρομυκίνη και τα άλλα μακρολίδια, έχουν αναφερθεί σπανίως σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, που συμπεριλαμβάνουν το αγγειονευρωτικό οίδημα και την αναφυλαξία-(σπανίως-θανατηφόρος). Μερικές από-αυτές τις αντιδράσεις που προέκυψαν μετά από χορήγηση αζιθρομυκίνης είχαν ως αποτέλεσμα την υποτροπή των συμπτωμάτων, μετά τη διακοπή της συμπτωματικής θεραπείας. Σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται μεγαλύτερη περίοδος παρακολούθησης και θεραπείας.

Επειδή το ήπαρ είναι η κύρια οδός απέκκρισης της αζιθρομυκίνης, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο. Έχουν αναφερθεί με τη χρήση της αζιθρομυκίνης περιστατικά κεραυνοβόλου ηπατίτιδας η οποία δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να πραγματοποιηθούν παρακλινικές εξετάσεις σε περιστατικά όπου εμφανίζονται σημεία και συμπτώματα ηπατικής δυσλειτουργίας, όπως εξασθένηση σχετιζόμενη με ίκτερο, σκουρόχρωμα ούρα, αιμορραγική διάθεση ή ηπατική εγκεφαλοπάθεια.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας (Ergot), έχει παρατηρηθεί εργοτισμός όταν συγχωρηγήθηκαν ορισμένα αντιβιοτικά της ομάδας των μακρολιδίων. Δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά την πιθανότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ των παραγώγων της ερυσιβώδους όλυρας και αζιθρομυκίνης. Εν τούτοις, λόγω της θεωρητικής πιθανότητας εμφάνισης εργοτισμού δεν πρέπει να 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 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 δύο μήνες μετά τη χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων.

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 θεραπεία με αντιμικροβιακά φάρμακα, που είναι κλινικώς αποτελεσματικά επί κολίτιδος οφειλομένης στο *Clostridium difficile*.

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

Παράταση της καρδιακής επαναπόλωσης και του διαστήματος QT, η οποία προσδίδει κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακών αρρυθμιών και torsades de pointes (κοιλιακή ταχυκαρδία δικην ριπιδίου), έχουν παρατηρηθεί σε θεραπεία με άλλα μακρολίδια. Ένα παρόμοιο αποτέλεσμα δεν μπορεί να αποκλεισθεί τελείως με την αζιθρομυκίνη σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο παρατεταμένης καρδιακής επαναπόλωσης (βλέπε παράγραφο 2.8 **Ανεπιθύμητες ενέργειες**), επομένως απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία, εάν:

- εμφανίζετε συγγενή ή τεκμηριωμένη παράταση του διαστήματος QT
- επί του παρόντος λαμβάνετε θεραπεία με άλλες δραστικές ουσίες, οι οποίες είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, όπως αντιαρρυθμικά Τάξης IA και III, σιζαπρίδη και τερφεναδίνη
- παρουσιάζετε ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις υποκαλιαιμίας και υπομαγνησιαιμίας
- πάσχετε από κλινικά σχετιζόμενη βραδυκαρδία, καρδιακή αρρυθμία ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια

Σε ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με αζιθρομυκίνη, έχουν αναφερθεί εξάρσεις των συμπτωμάτων της μυσσθένειας gravis και νέα εμφάνιση συνδρόμου μυσσθένειας.

#### Ενδοφλέβια χορήγηση

Η ανασύσταση και η αραιώση της αζιθρομυκίνης, κόνεως για διάλυμα προς έγχυση, πρέπει να πραγματοποιείται κατά τις υποδείξεις και να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση για χρόνο όχι μικρότερο των 60 λεπτών.

Το «ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» δεν πρέπει να χορηγείται ως ταχεία εφάπαξ ενδοφλέβια ένεση ή ενδομυϊκή ένεση. Πρέπει να αποφεύγεται η χρήση συγκεντρώσεων άνω των 2,0 mg/ml γιατί ενδεχομένως να εμφανιστούν τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης.

- 2.4.2** Ηλικιωμένοι ασθενείς: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους ασθενείς για τους οποίους απαιτείται να λάβουν θεραπεία αζιθρομυκίνης.
- 2.4.3** Κύηση: Η αζιθρομυκίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητη.
- 2.4.4** Γαλουχία: 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.
- 2.4.5** Παιδιά: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αζιθρομυκίνης, κόνεως για διάλυμα προς έγχυση, στη θεραπεία λοιμώξεων σε παιδιά δεν έχουν τεκμηριωθεί.
- 2.4.6** Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών: Το φάρμακο δεν φαίνεται να επιδρά στην ικανότητα του ασθενούς για οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανών.
- 2.5** **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:**

#### Antacids/Αντιόξινα

Σε φαρμακοκινητική μελέτη στην οποία εξετάσθηκε 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

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 και διγοξίνη, η δυνατότητα αύξησης των συγκεντρώσεων της διγοξίνης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

#### 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 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 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 2.4 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-αναγωγάσης).

#### 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 μία φαρμακοκινητική μελέτη στην οποία εξετάσθηκε η επίδραση επί της φαρμακοκινητικής της αζιθρομυκίνης μιας εφάπαξ δόσης σιμετιδίνης, που χορηγήθηκε 2 ώρες πριν από την αζιθρομυκίνη, δεν παρατηρήθηκε μεταβολή της φαρμακοκινητικής της αζιθρομυκίνης.

#### Coumarin-Type Oral Anticoagulants/Από του στόματος Κουμαρινικά Αντιπηκτικά

Σε μία 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.

#### Cyclosporin/Κυκλοσπορίνη

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε ημερήσια από του στόματος δόση αζιθρομυκίνης 500 mg για 3 ημέρες και ακολούθως εφάπαξ δόση κυκλοσπορίνης 10 mg/kg οι απορρέουσες C<sub>max</sub> και AUC<sub>0-5</sub> 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 κλινικώς 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, οπότε παρατηρήθηκε μία μείωση στη μέγιστη συγκέντρωση της αζιθρομυκίνης στο πλάσμα, C<sub>max</sub>, (18%) η οποία 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 φαρμακοδυναμική 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 κλινικώς 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 2.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες)

Sildenafil/Σιλντεναφίλη

Σε υγιείς άρρηνες εθελοντές δεν υπήρχαν ενδείξεις επίδρασης της αζιθρομυκίνης (500 mg ημερησίως για 3 ημέρες) στην AUC και τη C<sub>max</sub> 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 δυνατό να αποκλεισθεί 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 συγχορηγής αζιθρομυκίνης.

Triazolam/Τριαζολάμη

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

#### Trimethoprim-Sulfamethoxazole/Τριμεθοπρίμη-Σουλφαμεθοξαζόλη

Συγχορήγηση του σταθερού συνδυασμού τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης (160 mg/800 mg) επί 7 ημέρες, μαζί με 1200 mg αζιθρομυκίνης την 7η 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 σύγχρονη χορήγηση της σιζαπρίδης με τις ουσίες αυτές μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών του καρδιακού ρυθμού (παράταση του διαστήματος QTc, κοιλιακές αρρυθμίες, TORSADE-DE-POINTEs). Διὰ τούτο να μη συγχορηγείται η σιζαπρίδη με τα φάρμακα αυτά.

### **2.6 Δοσολογία:**

Η συνιστώμενη δόση του «ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» σε ενήλικες για τη θεραπεία της εξωνοσοκομειακής πνευμονίας, που οφείλεται στους ενδεικνυόμενους μικροοργανισμούς, είναι 500 mg ενδοφλεβίως, ως εφ'άπαξ ημερήσια δόση, για τουλάχιστον δύο ημέρες. Η ενδοφλέβια θεραπεία με αζιθρομυκίνη πρέπει να συνεχίζεται με θεραπεία από του στόματος, ως εφ'άπαξ ημερήσια δόση 500 mg, μέχρι να ολοκληρωθεί διάστημα θεραπείας 7 έως 10 ημερών.

Η συνιστώμενη δόση του «ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» σε ενήλικες για τη θεραπεία της φλεγμονώδους νόσου της πυέλου, που οφείλεται στους ενδεικνυόμενους μικροοργανισμούς, είναι 500 mg ενδοφλεβίως, ως εφ'άπαξ ημερήσια δόση, για μία ή δύο ημέρες. Η ενδοφλέβια θεραπεία με αζιθρομυκίνη πρέπει να συνεχίζεται με θεραπεία από του στόματος, ως εφ'άπαξ ημερήσια δόση 250 mg, μέχρι να ολοκληρωθεί διάστημα θεραπείας 7 ημερών. Ο κατάλληλος χρόνος αλλαγής της θεραπείας, στις παραπάνω ενδείξεις, από ενδοφλέβια σε θεραπεία από του στόματος κρίνεται από το γιατρό και σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς.

#### **Τρόπος χρήσης και χορήγησης:**

Το «ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» μετά την ανασύσταση και αραιώση χρησιμοποιείται μόνο για χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση. Το «ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» δεν πρέπει να χορηγείται ως ταχεία εφ'άπαξ ενδοφλέβια ένεση ή ενδομυϊκή ένεση.

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

Συγκεντρώσεις > 2 mg/ml πρέπει να αποφεύγονται.

Το περιεχόμενο του φιαλιδίου πρέπει να ανασυσταθεί με 4,8 ml στείρου ύδατος για ενέσιμα (αζιθρομυκίνη 100 mg/ml). Για τη χορήγηση, ο απαιτούμενος όγκος του ανασυσταθέντος διαλύματος προστίθεται σε ένα συμβατό διάλυμα έγχυσης ώστε να παρέχει διάλυμα αζιθρομυκίνης συγκέντρωσης από 1,0 mg έως 2,0 mg/ml. Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να εξετάζονται οπτικά για την παρουσία ξένων σωματιδίων πριν τη χορήγηση. Αν είναι εμφανής η παρουσία ξένων σωματιδίων στο ανασυσταθέν υγρό, το διάλυμα του φαρμάκου πρέπει να απορρίπτεται.

Το ανασυσταθέν διάλυμα μπορεί να αραιωθεί με:

Φυσιολογικό ορό (0,9% χλωριούχο νάτριο),

½ Φυσιολογικό ορό (0,45% χλωριούχο νάτριο),

5% Δεξτρόζη σε ύδωρ,

Διάλυμα Lactated Ringer's,

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

Δεξτρόζη σε διάλυμα Lactated Ringer's,

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

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

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

### 2.7 Υπερδοσολογία - Αντιμετώπιση:

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας απαιτείται η εφαρμογή γενικών συμπτωματικών και υποστηρικτικών μέτρων θεραπείας, ανάλογα με την περίπτωση  
Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων: 210 77 93 777, Αθήνα.

### 2.8 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 ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.0000$ ), 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 2.4)	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λευκοπενία, ουδετεροπενία	Όχι συχνές
	Θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αγγειοοίδημα, υπερευαισθησία	Όχι συχνές
	Αναφυλακτική αντίδραση (βλέπε παράγραφο 2.4)	Μη γνωστές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία	Συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Νευρικότητα	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 2.4)	Μη γνωστές
Οφθαλμικές διαταραχές	Οπτική διαταραχή	Συχνές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Κώφωση	Συχνές
	Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, εμβοές	Όχι συχνές
	Ίλιγγος	Σπάνιες
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών	Όχι συχνές
	Torsades de pointes (Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου) (βλέπε παράγραφο 2.4), αρρυθμία (βλέπε παράγραφο 2.4) 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 2.4)**, 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
	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	Άλγος της θέσης ένεσης*, φλεγμονή της θέσης ένεσης*, κόπωση	Συχνές
	Θωρακικό άλγος, οίδημα, αίσθημα κακουχίας, εξασθένιση	Όχι συχνές
Εργαστηριακές παράμετροι	Αριθμός λεμφοκυττάρων μειωμένος, αριθμός ηωσινοφίλων αυξημένος, διπτανθρακικά 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 2.4)	Μη γνωστές

\* μόνο για την κόνι για διάλυμα προς έγχυση

\*\* η οποία σπανίως κατέληξε σε θάνατο

- 2.9** Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής σε περίπτωση που παραλείψει να πάρει κάποια δόση:  
Εάν πρέπει να λαμβάνετε το φάρμακο σε κανονικά χρονικά διαστήματα και παραλείψετε μία δόση, θα πρέπει να πάρετε τη δόση αυτή το ταχύτερο δυνατόν. Εάν, εν τούτοις, πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση μη λάβετε τη δόση που παραλείψατε, αλλά συνεχίστε κανονικά τη θεραπεία.
- 2.10** **Ημερομηνία λήξης του προϊόντος:**  
Αναγράφεται στην εξωτερική και εσωτερική συσκευασία.  
Σε περίπτωση που η ημερομηνία αυτή έχει παρέλθει μην το χρησιμοποιήσετε
- 2.11** **Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος:**

2.12 Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών χρήσης.

### 3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δεν θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευτεί το γιατρό σας.  
- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανιστεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.  
- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν το φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεστε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.  
- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.  
- Για την ασφάλειά σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.  
- Να μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, γιατί η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να το καταστήσουν επιβλαβές για την υγεία σας.  
- Να μην κρατάτε φάρμακα που δεν τα χρειάζεστε πλέον ή που ήδη έχουν λήξει.  
- Για μεγαλύτερη ασφάλεια φυλάξτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

### 4. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Το φάρμακο αυτό χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή.

7. Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που περιέχουν δραστικό συστατικό **AZITHROMYCIN** για τις μορφές - περιεκτικότητες: **Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 250MG/TAB & 500MG/TAB, Καψάκιο, σκληρό 250MG/CAP & Κόνις για πόσιμο εναιώρημα 200MG/5ML** ορίζεται ως εξής:

#### ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

(αζιθρομυκίνη)

#### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

#### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

250 mg καψάκια σκληρά: διυδρική αζιθρομυκίνη ισοδύναμη με 250 mg αζιθρομυκίνης ανά καψάκιο

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα: διυδρική αζιθρομυκίνη 209,64 mg ισοδύναμη με 200 mg/5ml αζιθρομυκίνης.

250mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: διυδρική αζιθρομυκίνη ισοδύναμη με 250mg αζιθρομυκίνης ανά δισκίο.

500mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: διυδρική αζιθρομυκίνη ισοδύναμη με 500mg αζιθρομυκίνης ανά δισκίο.

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

#### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκια, σκληρά.

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

#### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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 *Chlamydomydia 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 σύνθηρες 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 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 οφειλόμενων 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 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 αντίδρασής τους 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 την κοινότητα.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Η χορήγηση του καψακίου αμέσως μετά από κανονικό γεύμα μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του τουλάχιστον κατά 50%. Ως εκ τούτου, κάθε δόση του φαρμάκου πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 1 ώρα προ ή 2 ώρες μετά τη λήψη τροφής.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και η κόνις για πόσιμο εναιώρημα 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 τα *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi* ή ευαίσθητα στελέχη της *Neisseria gonorrhoeae*, η δόση του φαρμάκου είναι 1000 mg λαμβανόμενη 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.

Παιδιά:

Η μέγιστη προτεινόμενη 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 πρέπει να ακολουθείται διαφορετικό δοσολογικό σχήμα όπως περιγράφεται πιο κάτω σε ξεχωριστή παράγραφο.

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

Εναλλακτικά της παραπάνω δοσολογίας, για τη 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 μία ημερήσια δόση των 10mg/kg ή 20mg/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 20mg/kg. Εντούτοις η πενικιλίνη είναι το σύνηθες φάρμακο εκλογής για την θεραπεία της φαρυγγίτιδας που οφείλεται στον *Streptococcus pyogenes*, συμπεριλαμβανομένης και της προφύλαξης από το ρευματικό πυρετό.

Για παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 15 kg, η ποσότητα του χορηγούμενου εναιωρήματος αζιθρομυκίνης πρέπει να μετρηθεί με τη μέγιστη δυνατή ακρίβεια. Για παιδιά που ζυγίζουν 15 kg ή περισσότερο, το εναιώρημα αζιθρομυκίνης θα πρέπει να χορηγηθεί σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα:

<b>ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ ΑΖΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗΣ <u>Συνολική θεραπευτική δόση 30mg/kg</u></b>			
<b>Βάρος (kg)</b>	<b>Αγωγή 3 (τριών) ημερών</b>	<b>Αγωγή 5 (πέντε) ημερών</b>	<b>Μέγεθος φιάλης(mg)</b>
< 15	10 mg/kg μια φορά ημερησίως τις ημέρες 1-3.	10 mg/kg την 1 <sup>η</sup> ημέρα, στη συνέχεια 5 mg/kg μια φορά ημερησίως τις ημέρες 2-5.	600
15-25	200 mg (5 ml) μια φορά ημερησίως τις ημέρες 1-3.	200 mg (5 ml) την 1 <sup>η</sup> ημέρα, στη συνέχεια 100 mg (2.5 ml) μια φορά ημερησίως τις μέρες 2-5	600
26-35	300 mg (7.5 ml) μια φορά ημερησίως τις ημέρες 1-3.	300 mg (7.5 ml) την 1 <sup>η</sup> ημέρα, στη συνέχεια 150 mg (3.75 ml) μια φορά ημερησίως τις μέρες 2-5	900
36-45	400 mg (10 ml) μια φορά ημερησίως τις ημέρες 1-3	400 mg (10 ml) την 1 <sup>η</sup> ημέρα, στη συνέχεια 200 mg (5 ml) μια φορά ημερησίως τις ημέρες 2-5	1200
> 45	Δοσολογία ενηλίκων.	Δοσολογία ενηλίκων.	1500

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 παραγράφους 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). Μερικές από αυτές τις αντιδράσεις που προέκυψαν μετά από χορήγηση αζιθρομυκίνης είχαν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υποτροπιάζοντων συμπτωμάτων τα οποία απαιτούσαν μεγαλύτερη περίοδο παρακολούθησης και θεραπείας. Επειδή το ήπαρ είναι η κύρια οδός απέκκρισης της αζιθρομυκίνης, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο. Έχουν αναφερθεί με τη χρήση της αζιθρομυκίνης περιστατικά κεραυνοβόλου ηπατίτιδας η οποία δύσκολα μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς που εμφανίζουν σημεία και συμπτώματα ηπατικής δυσλειτουργίας, όπως εξασθένηση, 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 ερυσιβώδους όλυρας (Ergot), έχει παρουσιαστεί εργοτισμός όταν συγχρηγήθηκαν ορισμένα αντιβιοτικά της ομάδας των μακρολιδίων. Δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά την πιθανότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ των παραγώγων της ερυσιβώδους όλυρας και αζιθρομυκίνης. Εν τούτοις, λόγω της θεωρητικής πιθανότητας εμφάνισης εργοτισμού δεν πρέπει να συγχρηγείται η αζιθρομυκίνη με παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας.

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 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 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 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 < 10ml/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 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
- ηλικιωμένοι 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 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.

Προσοχή στους διαβητικούς ασθενείς: 5 ml ανασυσταμένου εναιωρήματος περιέχουν .....g σακχαρόζης.

Η κόνις αζιθρομυκίνης για πόσιμο εναιώρημα 200mg/5ml περιέχει σακχαρόζη ( .....g / 5 ml ανασυσταμένου εναιωρήματος). Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, δυσασπορόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκειας σουκράσης (σακχαράσης)- ισομαλτάσης δε θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

#### **4.5 Αλληλεπίδρασεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

##### Antacids/Αντιόξινα

Σε φαρμακοκινητική μελέτη στην οποία εξετάσθηκε 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

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 και διγοξίνη, η δυνατότητα αύξησης των συγκεντρώσεων της διγοξίνης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

#### 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 μονοπύρηνια. 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.

#### Ergo/ 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 500mg 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 μία φαρμακοκινητική μελέτη στην οποία εξετάσθηκε η επίδραση επί της φαρμακοκινητικής της αζιθρομυκίνης μιας εφάπαξ δόσης σιμετιδίνης, που χορηγήθηκε 2 ώρες πριν από την αζιθρομυκίνη, δεν παρατηρήθηκε μεταβολή της φαρμακοκινητικής της αζιθρομυκίνης.

#### Coumarin-Type Oral Anticoagulants/Από του στόματος Κουμαρινικά Αντιπηκτικά

Σε μία 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

Cyclosporin/Κυκλοσπορίνη

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε ημερήσια από του στόματος δόση αζιθρομυκίνης 500 mg για 3 ημέρες και ακολούθως εφάπαξ δόση κυκλοσπορίνης 10 mg/kg οι απορρέουσες  $C_{max}$  και  $AUC_{0-5}$  της κυκλοσπορίνης βρέθηκαν να είναι σημαντικά αυξημένες. Συνεπώς, πρέπει να εξετάζεται με προσοχή η ταυτόχρονη χορήγηση των φαρμάκων αυτών. Εάν είναι απαραίτητη 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 κλινικώς 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, οστώσω παρατηρήθηκε μία μείωση στη μέγιστη συγκέντρωση της αζιθρομυκίνης στο πλάσμα,  $C_{max}$ , (18%) η οποία 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 φαρμακοδυναμική μιας εφάπαξ δόσης 15 mg μιδαζολάμης.

Nelfinavir/Νελφιναβίρη

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

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 (500 mg 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 δυνατό να αποκλεισθεί 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<sup>η</sup> ημέρα και 250 mg τη 2<sup>η</sup> ημέρα με 0,125 mg τριαζολάμης τη δεύτερη ημέρα δεν είχε σημαντική επίδραση σε κάποια φαρμακοκινητική μεταβλητή της τριαζολάμης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

#### Trimethoprim-Sulfamethoxazole/Τριμεθοπρίμη-Σουλφαμεθοξαζόλη

Συγχορήγηση του σταθερού συνδυασμού τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης (160 mg/800 mg) επί 7 ημέρες, μαζί με 1200 mg αζιθρομυκίνης την 7<sup>η</sup> 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 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). Δια τούτο να μη συγχορηγείται η σιζαπρίδη με τα φάρμακα αυτά.

### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

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.

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 μηχανών**

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 αζιθρομικίνη 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 αναιμία	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	Νευρικότητα	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 υπερδραστικότητα, 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
	Ίλιγγος	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,	Όχι συχνές

	κνίδωση 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, εξασθένιση	Όχι συχνές
Εργαστηριακές παράμετροι	Αριθμός λεμφοκυττάρων μειωμένος, αριθμός ηωσινοφίλων αυξημένος, διπτανθρακικά αίματος μειωμένα	Συχνές
	Ασπार्टική 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

#### 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 μίας 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 δραστικότητα *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 πρασιζόντων 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 περισσοτέρων 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 *parahaemolyticus*, *Plesiomonas shigelloides*. Η δραστηριότητα 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 βακτηριοειδών, *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), *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, είδη *Campylobacter* 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<sub>B</sub>. Τα γονίδια *erm(B)* και *erm(A)* έχουν απομονωθεί από κλινικά δείγματα του *Streptococcus pneumoniae* και του *Streptococcus pyogenes*. Η αντλία AcrAB-ToiC στον *Haemophilus influenzae* είναι υπεύθυνη για τις εγγενείς υψηλότερες τιμές ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) στα μακρολίδια. Σε κλινικά στελέχη, μεταλλάξεις στο 23S-rRNA, ειδικά 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*<sup>\*5</sup>, *Haemophilus parainfluenzae*<sup>\*</sup>, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*<sup>\*</sup>, *Neisseria gonorrhoeae*.

**Άλλα:**

*Chlamyophila pneumoniae*<sup>\*</sup>, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*<sup>\*</sup> και *Ureaplasma urealyticum*.

**Είδη για τα οποία η επίκτητη ανοχή ενδέχεται να αποτελεί πρόβλημα:**

**Αερόβια Gram-θετικά βακτήρια:**

*Streptococcus pneumoniae*<sup>\*</sup>  
*Streptococcus pyogenes*<sup>\*</sup>

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

**Κληρονομικά ανθεκτικοί μικροοργανισμοί:**

Enterobacteriaceae  
*Pseudomonas*

\* Είδη των οποίων η ευαισθησία έχει αποδειχθεί με κλινικές δοκιμές

<sup>5</sup> 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 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 2-3 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 MIC<sub>90</sub> 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 του 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 AUC<sub>0-120</sub> (8,8 mg × hr/ml έναντι 11,7 mg × hr/ml), C<sub>max</sub> (1,0 mg/ml έναντι 1,6 mg/ml) και CL<sub>r</sub> (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 νεογννήτους 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 εκδόχων**

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ουδεμία γνωστή.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

## 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

8. Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό AZITHROMYCIN για τη μορφή: **Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 250mg/tab**, ορίζεται ως εξής:

### ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ

- 1.1
- 1.2 **Σύνθεση** • Δραστική ουσία: Διυδρική αζιθρομυκίνη  
• Έκδοχα:
- 1.3 **Φαρμακοτεχνική μορφή:** Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
- 1.4 **Περιεκτ/τα σε δραστική ουσία:** 250 mg ανά δισκίο.
- 1.5 **Περιγραφή-Συσκευασία:**
- 1.6 **Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:** Αντιβιοτικό.
- 1.7 **Υπεύθυνος κυκλοφορίας:**
- 1.8 **Παρασκευαστής/Συσκευαστής:**

## 2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕ Ο ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΑΣ

- 2.1 **Γενικές πληροφορίες:**  
Το «**ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**» περιέχει αζιθρομυκίνη, ένα αντιβιοτικό φάρμακο. Τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων από μικρόβια.
- 2.2 **Ενδείξεις:**  
Το «**ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**» 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.

Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων και την οξεία μέση ωτίτιδα. Στις σεξουαλικά μεταδιδόμενες νόσους στον άνδρα και στη γυναίκα το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» ενδείκνυται για τη θεραπεία των μη επιπλεγμένων λοιμώξεων του γεννητικού συστήματος των οφειλομένων σε *Chlamydia trachomatis*. Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» 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, το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» 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 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 αντίδρασής τους 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 την κοινότητα.

### 2.3 Αντενδείξεις:

Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» δεν πρέπει να χορηγείται 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 1.2 (Έκδοχα).

Η ταυτόχρονη χορήγηση μακρολιδίων με σιζαπρίδη αντενδείκνυται.

### 2.4 Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση:

#### 2.4.1 Γενικά:

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

Επειδή το ήπαρ είναι η κύρια οδός απέκκρισης της αζιθρομυκίνης, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο. Έχουν αναφερθεί με τη χρήση της αζιθρομυκίνης περιστατικά κεραυνοβόλου ηπατίτιδας η οποία δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 2.8). Σε ασθενείς που εμφανίζουν σημεία και συμπτώματα ηπατικής δυσλειτουργίας, όπως εξασθένηση, 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 ερυσιβώδους όλυρας (Ergot), έχει παρουσιαστεί εργοτισμός όταν συγχρηγήθηκαν ορισμένα αντιβιοτικά της ομάδας των μακρολιδίων. Δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά την πιθανότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ των παραγώγων της ερυσιβώδους όλυρας και αζιθρομυκίνης. Εν τούτοις, λόγω της θεωρητικής πιθανότητας εμφάνισης



εργοσιμού 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 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 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 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 < 10ml/min) έχει παρατηρηθεί αύξηση της συστηματικής έκθεσης στην αζιθρομυκίνη κατά 33%.

Παράταση της καρδιακής επαναπόλωσης και του διαστήματος QT, η οποία ενέχει κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακών αρρυθμιών και torsades de pointes (κοιλιακή ταχυκαρδία δικην ριτιδίου), 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 2.8 **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 μυσσθένειας gravis και νέα εμφάνιση συνδρόμου μυσσθένειας (βλέπε παράγραφο 2.8).

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 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 μικροβιαίμια
- ασθενείς απαιτούντες εισαγωγή σε νοσοκομείο
- ηλικιωμένοι 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 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.

#### 2.4.2 Ηλικιωμένοι:

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους ασθενείς για τους οποίους απαιτείται να λάβουν θεραπεία αζιθρομυκίνης.

#### 2.4.3 Κύηση:

Η αζιθρομυκίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητη.

#### 2.4.4 Γαλουχία:

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 δυναμικά οφέλη δικαιολογούν τους δυναμικούς κινδύνους για το βρέφος.

#### 2.4.5 Παιδιά:

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

#### 2.4.6 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και στον χειρισμό μηχανών:

Το φάρμακο δεν φαίνεται να επιδρά στην ικανότητα του ασθενούς για οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανών.

### 2.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά 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

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 και διγοξίνη, η δυνατότητα αύξησης των συγκεντρώσεων της διγοξίνης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

#### 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 αποδeixτεί 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.

#### Ergo/ Αλκαλοειδή ερυσιβώδους όλυρας

Λόγω της θεωρητικής πιθανότητας εμφάνισης εργοτισμού δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση αζιθρομυκίνης με παράγωγα ερυσιβώδους όλυρας (βλέπε παράγραφο 2.4 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 μία φαρμακοκινητική μελέτη στην οποία εξετάσθηκε η επίδραση επί της φαρμακοκινητικής της αζιθρομυκίνης μιας εφάπαξ δόσης σιμετιδίνης, που χορηγήθηκε 2 ώρες πριν από την αζιθρομυκίνη, δεν παρατηρήθηκε μεταβολή της φαρμακοκινητικής της αζιθρομυκίνης.

#### Coumarin-Type Oral Anticoagulants/Από του στόματος Κουμαρινικά Αντιπηκτικά

Σε μία 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.

#### Cyclosporin/Κυκλοσπορίνη

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε ημερήσια από του στόματος δόση αζιθρομυκίνης 500 mg για 3 ημέρες και ακολούθως εφάπαξ δόση κυκλοσπορίνης 10 mg/kg οι απορρέουσες C<sub>max</sub> και AUC<sub>0-5</sub> 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 κλινικώς 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, οστόσω παρατηρήθηκε μία μείωση στη μέγιστη συγκέντρωση της αζιθρομυκίνης στο πλάσμα, C<sub>max</sub>, (18%) η οποία δεν ήταν κλινικά σημαντική.

#### Indinavir/Ινδιναβίρη

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

#### Nelfinavir/Νελφίναβίρη

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

#### Rifabutin/Ριφαμπουτίνη

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

Έχει παρατηρηθεί ουδετεροπενία σε ασθενείς υπό συγχωρηγούμενη 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 2.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

#### Sildenafil/Σιλντεναφίλη

Σε υγιείς άρρενες εθελοντές δεν υπήρχαν ενδείξεις επίδρασης της αζιθρομυκίνης (500 mg ημερησίως για 3 ημέρες) στην AUC και τη C<sub>max</sub> 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 δυνατό να αποκλεισθεί 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 συγχωρήγηση θεοφυλλίνης και μακρολιδίων έχει συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα θεοφυλλίνης στον ορό. Ως εκ τούτου, συνιστάται η μέτρηση των επιπέδων θεοφυλλίνης επί συγχωρηγής αζιθρομυκίνης.

#### Triazolam/Τριαζολάμη

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

#### Trimethoprim-Sulfamethoxazole/Τριμεθοπρίμη-Σουλφαμεθοξαζόλη

Συγχωρήγηση του σταθερού συνδυασμού τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης (160 mg/800 mg) επί 7 ημέρες, μαζί με 1200 mg αζιθρομυκίνης την 7η 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 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). Δια τούτο να μη συγχωρηγείται η σιζαπρίδη με τα φάρμακα αυτά.

### 2.6 Δοσολογία:

Το «Όνομα προϊόντος» πρέπει να χορηγείται μία φορά την ημέρα.

Τα δισκία «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» μπορεί να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή και πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

Χρήση σε ενήλικες και εφήβους (> 12 ετών): Για τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα η δόση είναι 1000 mg του φαρμάκου λαμβανόμενη σαν απλή δόση από το στόμα. Για όλες-τις άλλες ενδείξεις η ολική δόση είναι 1500 mg χορηγούμενη σε ημερήσιες δόσεις 500 mg για 3 ημέρες.

Σαν εναλλακτική θεραπεία η ίδια ολική δόση του φαρμάκου μπορεί να χορηγηθεί σε διάστημα 5 ημερών ως εξής: 500 mg την πρώτη ημέρα και 250 mg ημερησίως από την 2η έως και την 5η ημέρα της θεραπείας.

### 2.7 Υπερδοσολογία - Αντιμετώπιση:

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

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων: 210 77 93 777, Αθήνα.

### 2.8 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 ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.0000$ ), 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 αζιθρομικίνη 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 2.4)	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λευκοπενία, ουδετεροπενία	Όχι συχνές
	Θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αγγειοοίδημα, υπερευαισθησία	Όχι συχνές
	Αναφυλακτική αντίδραση (βλέπε παράγραφο 2.4)	Μη γνωστές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία	Συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Νευρικότητα	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 2.4)	Μη γνωστές
Οφθαλμικές διαταραχές	Οπτική διαταραχή	Συχνές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Κώφωση	Συχνές
	Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, εμβοές	Όχι συχνές
	Ίλιγγος	Σπάνιες
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών	Όχι συχνές
	Torsades de pointes (Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου) (βλέπε παράγραφο 2.4), αρρυθμία (βλέπε παράγραφο 2.4) 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 2.4)*, 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
	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
Έρευνες	Αριθμός λεμφοκυττάρων μειωμένος, αριθμός ηωσινοφίλων αυξημένος, διπτανθρακικά αίματος μειωμένα	Συχνές
	Ασπαρτική 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 2.4)	Μη γνωστές

\* η οποία σπανίως κατέληξε σε θάνατο

2 9 **Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής σε περίπτωση που παραλείψει να πάρει κάποια δόση:**

Εάν πρέπει να λαμβάνετε το φάρμακο σε κανονικά χρονικά διαστήματα και παραλείψετε μία δόση, θα πρέπει να πάρετε τη δόση αυτή το ταχύτερο δυνατόν. Εάν, εν τούτοις, πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση μη λάβετε τη δόση που παραλείψατε, αλλά συνεχίστε κανονικά τη θεραπεία.

2 10 **Ημερομηνία λήξης του προϊόντος:**

Αναγράφεται στην εξωτερική και εσωτερική συσκευασία. Σε περίπτωση που η ημερομηνία αυτή έχει παρέλθει μην το χρησιμοποιήσετε.

2 11 **Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος:**

2.12 **Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών:**

3. **ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δεν θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευτεί το γιατρό σας.
- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανιστεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν το φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεστε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.
- Για την ασφάλειά σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Να μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, γιατί η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να το καταστήσουν επιβλαβές για την υγεία σας.
- Να μην κρατάτε φάρμακα που δεν τα χρειάζεστε πλέον ή που ήδη έχουν λήξει.
- Για μεγαλύτερη ασφάλεια φυλάξτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

4. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Το φάρμακο αυτό χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή.

9. Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **AZITHROMYCIN** για τη μορφή: **Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 500mg/tab**, ορίζεται ως εξής:

**ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ:  
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ**

1.1

- 1.2 **Σύνθεση**
- Δραστική ουσία: Διυδρική αζιθρομυκίνη
  - Έκδοχα.

- 1.3 **Φαρμακοτεχνική μορφή:** Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
- 1.4 **Περιεκτικότητα σε δραστική ουσία:** 500 mg ανά δισκίο.
- 1.5 **Περιγραφή-Συσκευασία:**
- 1.6 **Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:** Αντιβιοτικό.
- 1.7 **Υπεύθυνος κυκλοφορίας:**
- 1.8 **Παρασκευαστής/Συσκευαστής:**

## 2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕ Ο ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΑΣ

### 2.1 Γενικές πληροφορίες:

Το «'ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» περιέχει αζιθρομυκίνη, ένα αντιβιοτικό φάρμακο. Τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων από μικρόβια.

### 2.2 Ενδείξεις:

Το «'ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» 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.

Το «'ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων και την οξεία μέση ωτίτιδα.

Στις σεξουαλικά μεταδιδόμενες νόσους στον άνδρα και στη γυναίκα το «'ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» ενδείκνυται για τη θεραπεία των μη επιπλεγμένων λοιμώξεων του γεννητικού συστήματος των οφειλομένων σε *Chlamydia trachomatis*. Το «'ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» 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, το «'ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» 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 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 αντίδρασής τους 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 την κοινότητα.

### 2.3 Αντενδείξεις:

Το «**ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**» δεν πρέπει να χορηγείται 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 1.2 (Έκδοχα).

Η ταυτόχρονη χορήγηση μακρολιδίων με σιζαπρίδη αντενδείκνυται.

### 2.4 Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση:

#### 2.4.1 Γενικά:

Όπως και με την ερυθρομυκίνη και τα άλλα μακρολίδια, έχουν αναφερθεί σπανίως σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, που συμπεριλαμβάνουν το αγγειοοίδημα και την αναφυλαξία (σπανίως μοιραία). 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. Επειδή το ήπαρ είναι η κύρια οδός απέκκρισης της αζιθρομυκίνης, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο. Έχουν αναφερθεί με τη χρήση της αζιθρομυκίνης περιστατικά κεραυνοβόλου ηπατίτιδας η οποία δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 2.8). 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 ερυσιβώδους όλυρας (Ergot), έχει παρουσιαστεί εργοτισμός όταν συγχρηγήθηκαν ορισμένα αντιβιοτικά της ομάδας των μακρολιδίων. Δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά την πιθανότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ των παραγώγων της ερυσιβώδους όλυρας και αζιθρομυκίνης. Εν τούτοις, λόγω της θεωρητικής πιθανότητας εμφάνισης εργοτισμού δεν πρέπει να συγχρηγείται η αζιθρομυκίνη με παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας.

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 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 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 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 < 10ml/min) έχει παρατηρηθεί αύξηση της συστηματικής έκθεσης στην αζιθρομυκίνη κατά 33%.

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 2.8 **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 2.8).

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 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 ενδοσοκομειακά 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 αντίδρασής τους 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.

#### 2.4.2 Ηλικιωμένοι ασθενείς:

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους ασθενείς για τους οποίους απαιτείται να λάβουν θεραπεία αζιθρομυκίνης.

#### 2.4.3 Κύηση:

Η αζιθρομυκίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητη.

#### 2.4.4 Γαλουχία:

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.

#### 2.4.5 Παιδιά:

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

2.4.6 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και στον χειρισμό μηχανών.

Το φάρμακο δεν φαίνεται να επιδρά στην ικανότητα του ασθενούς για οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανών.

## 2.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:

### Antacids/Αντιόξινα

Σε φαρμακοκινητική μελέτη στην οποία εξετάσθηκε 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

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 και διγοξίνη, η δυνατότητα αύξησης των συγκεντρώσεων της διγοξίνης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

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

### Ergo/ Αλκαλοειδή ερυσιβώδους όλυρας

Λόγω της θεωρητικής πιθανότητας εμφάνισης εργοτισμού δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση αζιθρομυκίνης με παράγωγα ερυσιβώδους όλυρας (βλέπε παράγραφο 2.4 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 μία 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 μία 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.

#### Cyclosporin/Κυκλοσπορίνη

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε ημερήσια από του στόματος δόση αζιθρομυκίνης 500 mg για 3 ημέρες και ακολούθως εφάπαξ δόση κυκλοσπορίνης 10 mg/kg οι απορρέουσες  $C_{max}$  και AUC<sub>0-5</sub> 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.

#### Efavirenz/Εφαβιρένζη

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

#### Fluconazole/Φλουκοναζόλη

Η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης αζιθρομυκίνης 1200 mg δεν μετέβαλε την φαρμακοκινητική μιας 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, οστόσο παρατηρήθηκε μία μείωση στη μέγιστη συγκέντρωση της αζιθρομυκίνης στο πλάσμα,  $C_{max}$ , (18%) η οποία δεν ήταν κλινικά σημαντική.

#### Indinavir/Ινδιναβίρη

Συγχορήγηση μιας 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 φαρμακοδυναμική 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 κλινικώς 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 2.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

#### Sildenafil/Σιλντεναφίλη

Σε υγιείς άρρενες εθελοντές δεν υπήρχαν ενδείξεις επίδρασης της αζιθρομυκίνης (500 mg ημερησίως για 3 ημέρες) στην AUC και τη C<sub>max</sub> 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 δυνατό να αποκλεισθεί 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 συγχορηγής αζιθρομυκίνης.

#### Triazolam/Τριαζολάμη

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

#### Trimethoprim-Sulfamethoxazole/Τριμεθοπρίμη-Σουλφαμεθοξαζόλη

Συγχορήγηση του σταθερού συνδυασμού τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης (160 mg/800 mg) επί 7 ημέρες, μαζί με 1200 mg αζιθρομυκίνης την 7η 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 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). Δια τούτο να μη συγχορηγείται η σιζαπρίδη με τα φάρμακα αυτά.

### **2.6 Δοσολογία:**

Το «Όνομα προϊόντος» πρέπει να χορηγείται μία φορά την ημέρα.

Τα δισκία «ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» μπορεί να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή και πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

Ενήλικες: Για τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα η δόση είναι 1000 mg του φαρμάκου λαμβανόμενη σαν απλή δόση από το στόμα. Για όλες τις άλλες ενδείξεις η ολική δόση είναι 1500 mg χορηγούμενη σε ημερήσιες δόσεις 500 mg για 3 ημέρες. Σαν εναλλακτική θεραπεία η ίδια ολική δόση του φαρμάκου μπορεί να χορηγηθεί σε διάστημα 5 ημερών ως εξής: 500 mg την πρώτη ημέρα και 250 mg ημερησίως από την 2η έως και την 5η ημέρα της θεραπείας.

**2.7 Υπερδοσολογία - Αντιμετώπιση:**

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας απαιτείται η εφαρμογή γενικών συμπτωματικών και υποστηρικτικών μέτρων θεραπείας, ανάλογα με την περίπτωση.  
Τηλ Κέντρου Δηλητηριάσεων: 210 77 93 777, Αθήνα

**2.8 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 2.4)	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λευκοπενία, ουδετεροπενία	Όχι συχνές
	Θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αγγειοοίδημα, υπερευαισθησία	Όχι συχνές
	Αναφυλακτική αντίδραση (βλέπε παράγραφο 2.4)	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 2.4)	Μη γνωστές
Οφθαλμικές διαταραχές	Οπτική διαταραχή	Συχνές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Κώφωση	Συχνές
	Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, εμβοές	Όχι συχνές
	Ίλιγγος	Σπάνιες
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών	Όχι συχνές
	Torsades de pointes (Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου) (βλέπε παράγραφο 2.4), αρρυθμία (βλέπε παράγραφο 2.4) περιλαμβανομένης της κοιλιακής ταχυκαρδίας	Μη γνωστές
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση	Μη γνωστές
Διαταραχές του	Διάρροια, κοιλιακό άλγος, ναυτία,	Πολύ συχνές

γαστρεντερικού	μετεωρισμός	
	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 2.4)*, 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
	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, εξασθένιση	Όχι συχνές
Εργαστηριακές παράμετροι	Αριθμός λεμφοκυττάρων μειωμένος, αριθμός ηωσινοφίλων αυξημένος, διττανθρακικά αίματος μειωμένα	Συχνές
	Ασπαρτική 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 2.4)	Μη γνωστές

\* η οποία σπανίως κατέληξε σε θάνατο

- 2.9 **Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής σε περίπτωση που παραλείψει να πάρει κάποια δόση:**  
Εάν πρέπει να λαμβάνετε το φάρμακο σε κανονικά χρονικά διαστήματα και παραλείψετε μία δόση, θα πρέπει να πάρετε τη δόση αυτή το ταχύτερο δυνατόν. Εάν, εν τούτοις, πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση μη λάβετε τη δόση που παραλείψατε, αλλά συνεχίστε κανονικά τη θεραπεία.
- 2.10 **Ημερομηνία λήξης του προϊόντος:**  
Αναγράφεται στην εξωτερική και εσωτερική συσκευασία. Σε περίπτωση που η ημερομηνία αυτή έχει παρέλθει μην το χρησιμοποιήσετε.
- 2.11 **Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος:**
- 2.12 **Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών:**

### 3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δεν θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευτεί το γιατρό σας.
- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανιστεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν το φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεστε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.
- Για την ασφάλειά σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Να μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, γιατί η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να το καταστήσουν επιβλαβές για την υγεία σας.
- Να μην κρατάτε φάρμακα που δεν τα χρειάζεστε πλέον ή που ήδη έχουν λήξει.
- Για μεγαλύτερη ασφάλεια φυλάξτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

4. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ: Το φάρμακο αυτό χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή.

10. Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό AZITHROMYCIN για τη μορφή: Καψάκια, σκληρά 250 mg/cap, ορίζεται ως εξής:

#### ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ

1.1

1.2 **Σύνθεση** • Δραστική ουσία: Διυδρική αζιθρομυκίνη  
• Έκδοχα:

1.3 **Φαρμακοτεχνική μορφή:** Καψάκια, σκληρά.

1.4 **Περιεκτικότητα σε δραστική ουσία:** 250 mg αζιθρομυκίνης ανά καψάκιο.

1.5 **Περιγραφή-Συσκευασία:**

1.6 **Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:** Αντιβιοτικό

1.7 **Υπεύθυνος κυκλοφορίας:**

1.8 **Παρασκευαστής/Συσκευαστής:**

#### 2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕ Ο ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΑΣ

2.1 **Γενικές πληροφορίες:**

Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» περιέχει αζιθρομυκίνη, ένα αντιβιοτικό φάρμακο. Τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων από μικρόβια.

2.2 **Ενδείξεις:**

Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» 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 *Chlamydia 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 παραρρινικολπίτιδα 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.

Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων και την οξεία μέση ωτίτιδα.

Στις σεξουαλικά μεταδιδόμενες νόσους στον άνδρα και στη γυναίκα το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» ενδείκνυται για τη θεραπεία των μη επιπλεγμένων λοιμώξεων του γεννητικού συστήματος των οφειλόμενων σε *Chlamydia trachomatis*. Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» 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, το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» 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 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 αντίδρασής τους 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 την κοινότητα.

### 2.3 Αντενδείξεις:

Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» δεν πρέπει να χορηγείται 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 1.2 (Έκδοχα).

Η ταυτόχρονη χορήγηση μακρολιδίων με σιζαπρίδη αντενδείκνυται.

### 2.4 Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση:

#### 2.4.1 Γενικά:

Όπως και με την ερυθρομυκίνη και τα άλλα μακρολίδια, έχουν αναφερθεί σπανίως σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, που συμπεριλαμβάνουν το αγγειοοίδημα 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. Επειδή το ήπαρ είναι η κύρια οδός απέκκρισης της αζιθρομυκίνης, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο. Έχουν αναφερθεί με τη χρήση της αζιθρομυκίνης περιστατικά κεραυνοβόλου ηπατίτιδας η οποία δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 2.8). 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 ερυσιβώδους όλυρας (Ergot), έχει παρουσιαστεί εργοτισμός όταν συγχρηγήθηκαν ορισμένα αντιβιοτικά της ομάδας των μακρολιδίων. Δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά την πιθανότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ των παραγώγων της ερυσιβώδους όλυρας και αζιθρομυκίνης. Εν τούτοις, λόγω της θεωρητικής πιθανότητας εμφάνισης εργοτισμού δεν πρέπει να συγχρηγείται η αζιθρομυκίνη με παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας.

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 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 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 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 < 10ml/min) έχει παρατηρηθεί αύξηση της συστηματικής έκθεσης στην αζιθρομυκίνη κατά 33%.

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 2.8 **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 μυσσθένειας gravis και νέα εμφάνιση συνδρόμου μυσσθένειας (Βλέπε παράγραφο 2.8).

Όσον αφορά τη θεραπεία της πνευμονίας, η αζιθρομυκίνη έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλής και αποτελεσματική μόνο για τη θεραπεία της πνευμονίας από την κοινότητα ελαφρώς 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
- ηλικιωμένοι 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 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.

#### 2.4.2 Ηλικιωμένοι ασθενείς:

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους ασθενείς για τους οποίους απαιτείται να λάβουν θεραπεία αζιθρομυκίνης

#### 2.4.3 Κύηση:

Η αζιθρομυκίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητη.

#### 2.4.4 Γαλουχία:

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.

#### 2.4.5 Παιδιά:

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

#### 2.4.6 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και στον χειρισμό μηχανών:

Το φάρμακο δεν φαίνεται να επιδρά στην ικανότητα του ασθενούς για οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανών.

### 2.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:

#### Antacids/Αντιόξινα

Σε φαρμακοκινητική μελέτη στην οποία εξετάσθηκε 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

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 και διγοξίνη, η δυνατότητα αύξησης των συγκεντρώσεων της διγοξίνης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

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 2.4 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-αναγωγάσης).

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

Coumarin-Type Oral Anticoagulants/Από του στόματος Κουμαρινικά Αντιπηκτικά

Σε μία 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.

#### Cyclosporin/Κυκλοσπορίνη

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε ημερήσια από του στόματος δόση αζιθρομυκίνης 500 mg για 3 ημέρες και ακολούθως εφάπαξ δόση κυκλοσπορίνης 10 mg/kg οι απορρέουσες C<sub>max</sub> και AUC<sub>0-5</sub> 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 κλινικώς 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, οστώσως παρατηρήθηκε μία μείωση στη μέγιστη συγκέντρωση της αζιθρομυκίνης στο πλάσμα, C<sub>max</sub>, (18%) η οποία 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 φαρμακοδυναμική 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 κλινικώς 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 2.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

#### Sildenafil/Σιλντεναφίλη

Σε υγιείς άρρενες εθελοντές δεν υπήρχαν ενδείξεις επίδρασης της αζιθρομυκίνης

(500 mg ημερησίως για 3 ημέρες) στην AUC και τη C<sub>max</sub> 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 δυνατό να αποκλεισθεί 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 συγχρόνηση θεοφυλλίνης και μακρολιδίων έχει συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα θεοφυλλίνης στον ορό. Ως εκ τούτου, συνιστάται η μέτρηση των επιπέδων θεοφυλλίνης επί συγχρόνησης αζιθρομυκίνης.

#### Triazolam/Τριαζολάμη

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

#### Trimethoprim-Sulfamethoxazole/Τριμεθοπρίμη-Σουλφαμεθοξαζόλη

Συγχρόνηση του σταθερού συνδυασμού τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης (160 mg/800 mg) επί 7 ημέρες, μαζί με 1200 mg αζιθρομυκίνης την 7η 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 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). Δια τούτο να μη συγχωρηγείται η σιζαπρίδη με τα φάρμακα αυτά.

### 2.6 Δοσολογία:

Το «Όνομα προϊόντος» πρέπει να χορηγείται μία φορά την ημέρα.

Τα καψάκια καταπίνονται ολόκληρα.

Κάθε δόση του φαρμάκου πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 1 ώρα προ ή 2 ώρες μετά τη λήψη τροφής.

Ενήλικες: Για τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα η δόση είναι 1000 mg του φαρμάκου λαμβανόμενη σαν απλή δόση από το στόμα. Για όλες τις άλλες ενδείξεις η ολική δόση είναι 1500 mg χορηγούμενη σε ημερήσιες δόσεις 500 mg για 3 ημέρες. Σαν εναλλακτική θεραπεία η ίδια ολική δόση του φαρμάκου μπορεί να χορηγηθεί σε διάστημα 5 ημερών ως εξής: 500 mg την πρώτη ημέρα και 250 mg ημερησίως από την 2η έως και την 5η ημέρα της θεραπείας.

### 2.7 Υπερδοσολογία - Αντιμετώπιση:

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

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων: 210 77 93 777, Αθήνα.

### 2.8 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 ( $\geq 1/10.000, < 1/1.0000$ ), 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 2.4)	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λευκοπενία, ουδετεροπενία	Όχι συχνές
	Θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αγγειοοίδημα, υπερευαισθησία	Όχι συχνές
	Αναφυλακτική αντίδραση (βλέπε παράγραφο 2.4)	Μη γνωστές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία	Συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Νευρική κατάσταση	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 2.4)	Μη γνωστές
Οφθαλμικές διαταραχές	Οπτική διαταραχή	Συχνές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Κώφωση	Συχνές
	Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, εμβοές	Όχι συχνές
	Ίλιγγος	Σπάνιες
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών	Όχι συχνές
	Torsades de pointes (Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου) (βλέπε παράγραφο 2.4), αρρυθμία (βλέπε παράγραφο 2.4) 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 2.4)*, ηπατίτιδα κεραυνοβόλος, ηπατική νέκρωση,	Μη γνωστές

	ίκτηρος χολοστατικός	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα, κνησμός	Συχνές
	Σύνδρομο Stevens-Johnson, αντίδραση από φωτοευαισθησία, κνίδωση	Όχι συχνές
	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, εξασθένιση	Όχι συχνές
Εργαστηριακές παράμετροι	Αριθμός λεμφοκυττάρων μειωμένος, αριθμός ηωσινοφίλων αυξημένος, διπτανθρακικά αίματος μειωμένα	Συχνές
	Ασπαρτική 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

**2.9 Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής σε περίπτωση που παραλείπει να πάρει κάποια δόση:**

Εάν πρέπει να λαμβάνετε το φάρμακο σε κανονικά χρονικά διαστήματα και παραλείψετε μία δόση, θα πρέπει να πάρετε τη δόση αυτή το ταχύτερο δυνατόν. Εάν, εν τούτοις, πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση μη λάβετε τη δόση που παραλείψατε, αλλά συνεχίστε κανονικά τη θεραπεία.

**2.10 Ημερομηνία λήξης του προϊόντος:**

Αναγράφεται στην εξωτερική και εσωτερική συσκευασία. Σε περίπτωση που η ημερομηνία αυτή έχει παρέλθει μην το χρησιμοποιήσετε.

**2.11 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος:**

**2.12 Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών:**

**3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δεν θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευτεί το γιατρό σας.
- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανιστεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν το φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεστε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε



- θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν
- Για την ασφάλειά σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
  - Να μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, γιατί η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να το καταστήσουν επιβλαβές για την υγεία σας.
  - Να μην κρατάτε φάρμακα που δεν τα χρειάζεστε πλέον ή που ήδη έχουν λήξει
  - Κρατείστε όλα τα φάρμακα μακριά από τα παιδιά.

4. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Το φάρμακο αυτό χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή.

11. Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι-υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.

**Κοινοποίηση:**

Ετ. PFIZER HELLAS A.E  
ΜΕΣΟΓΕΙΩΝ 243  
154 51 Ν. ΨΥΧΙΚΟ

Η ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΔΥΕΠ

Δρ. Α. ΚΟΥΤΣΟΥΚΗ

**Αποδέκτες για ενέργεια :**

2. ΓΕΕΘΑ/ΔΥΓ  
Λ. Μεσογείων 136  
155 61 Αθήνα
3. Υπ. Εργασίας Απασχόλησης & Κοινωνικής Προστασίας  
Γενική Γραμματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων  
Δ/ση Ασφάλισης Ασθένειας & Μητρότητας  
Σταδίου 29, 101 10 Αθήνα  
(με την παράκληση ενημέρωσης των Ασφαλιστικών Ταμείων που παρέχουν Υγειονομική Περίθαλψη)
4. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο  
Πλουτάρχου 3, 106 75 Αθήνα  
(με την παράκληση ενημέρωση των τοπικών Ιατρικών Συλλόγων της χώρας).
5. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών  
Κορύζη 6, 117 43 Αθήνα
6. Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Σύλλογο  
Πειραιώς 134 & Αγαθημέρου  
118 54 Αθήνα  
(με την παράκληση ενημέρωσης των τοπικών Φαρμακευτικών Συλλόγων της χώρας)
7. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών  
Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων  
Μιχαλακοπούλου 99, 115 27 Αθήνα
8. ΙΚΑ-Φαρμ/κή Υπηρεσία  
Αγ.Κων/νου 8, 102 41 Αθήνα
9. ΟΓΑ Κλάδος Φαρμακευτικής Περίθαλψης  
Πατησίων 30, 106 77 Αθήνα
10. Οίκος Ναύτου Πειραιώς  
Κ.Παλαιολόγου 15  
185 35 Πειραιάς
11. Οίκος Ναύτου Αθήνας  
Γλαύστωνος 2 & Πατησίων  
106 77 Αθήνα
12. Κέντρο Δηλητηριάσεων  
Νοσοκομείο Παίδων "Π. & Α. Κυριακού"  
115 27 Γουδί  
ΣΦΕΕ  
Λ. Κηφισίας 280 & Αγρινίου 3  
152 32 Χαλάνδρι Αττικής

ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ ΔΕΣΠΟΙΝΑ  
Διοικητικός ΕΟΦ

14. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας  
Λάμψα 7, 115 24 Αμπελόκηποι, Αθήνα
15. Σύλλογο Αντ/πων Φαρμακευτικών Ειδών & Ειδικοτήτων  
Οδός Τατοΐου  
18ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας  
146 10 Ν. ΕΡΥΘΡΑΙΑ
16. Δελτίο Αγορανομίας  
Πανεπιστημίου 42, 106 79 Αθήνα
17. ΤΕΒΕ – Φαρμακευτικές Υπηρεσίες  
Αγ. Κωνσταντίνου 5  
103 51 ΑΘΗΝΑ
18. Μη μέλη Συλλόγων  
(όπως ο πίνακας)

**ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:**

1. Δ/ση Αξιολόγησης Προϊόντων  
Γραμματεία Α' τμήματος Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων
2. Δ/ση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων  
Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
3. Γραμματεία Δευτεροβάθμιου Επιστημονικού Συμβουλίου

ΕΠ/εγκ./2010