

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:

Azibactron®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

- Κάθε δισκίο 250mg περιέχει 262,02mg Azithromycin dihydrate που αντιστοιχεί σε 250mg Azithromycin.
- Κάθε δισκίο 500mg περιέχει 524,04mg Azithromycin dihydrate που αντιστοιχεί σε 500mg Azithromycin.

Azithromycin Dihydrate: C₃₈H₇₂N₂O₁₂H₂O

9-Deoxo-9a-aza-9a-methyl-9a-homeoerythromycin A

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Azibactron® ενδείκνυται για τη θεραπεία λοιμώξεων προκαλούμενων από ευαίσθητους μικροοργανισμούς, όπως οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος περιλαμβανομένης της βρογχίτιδας και της πνευμονίας – μόνο επί απομονώσεως παθογόνου, ευαίσθητου *in vitro* στην αζιθρομικίνη (για την πνευμονία βλέπε τη σημείωση στο τέλος των ενδείξεων), των λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων, της μέσης ωτίτιδας και των λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος περιλαμβανομένης της ιγμορίτιδας, της φaryγγίτιδας και της αμυγδαλίτιδας. Ειδικά στη στρεπτοκοκκική αμυγδαλίτιδα πρέπει να χρησιμοποιείται ως εναλλακτική θεραπεία, σε ασθενείς στους οποίους δεν μπορεί να χορηγηθεί η θεραπεία πρώτης επιλογής. Η πενικιλίνη είναι το σύνθετο φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία της φaryγγίτιδας που οφείλεται στον *Streptococcus pyogenes* περιλαμβανομένης και της προφυλάξεως από το ρευματικό πυρετό. Η αζιθρομικίνη είναι γενικά αποτελεσματική για την εκρίζωση των στρεπτοκόκκων από το στοματοφάρυγγα, αλλά δεν υπάρχουν επί του παρόντος δεδομένα που να κατοχυρώνουν την αποτελεσματικότητα της αζιθρομικίνης στην προφύλαξη από το ρευματικό πυρετό.

Στις σεξουαλικώς μεταδιδόμενες νόσους στον άνδρα και στη γυναίκα το Azibactron® ενδείκνυται για τη θεραπεία των μη επιπλεγμένων λοιμώξεων του γεννητικού συστήματος των οφειλομένων σε *Chlamydia trachomatis*. Ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία του μαλακού έλκους που οφείλεται στον *Haemophilus ducreyi* στους άνδρες. Λόγω του μικρού αριθμού γυναικών που έλαβαν μέρος στις κλινικές μελέτες, η αποτελεσματικότητα της αζιθρομικίνης στη θεραπεία του μαλακού έλκους στις γυναίκες, δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς. Επίσης ενδείκνυται για τη θεραπεία των μη επιπλεγμένων λοιμώξεων του γεννητικού συστήματος που οφείλονται σε μη πολυανθεκτικά στελέχη της *Neisseria gonorrhoeae*. Στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να αποκλεισθούν συνυπάρχουσες λοιμώξεις οφειλόμενες στο *Treponema pallidum*. ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Η αζιθρομικίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται επί ασθενών με πνευμονία, οι οποίοι κρίνονται ακατάλληλοι για εξωνοσοκομειακή θεραπεία από του στόματος, εξ αιτίας μετρίου βαθμού ή βαρείας λοίμωξης ή λόγω ύπαρξης οποιουδήποτε από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου:

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Azibactron® πρέπει να χορηγείται άπαξ ημερησίως. Η χρονική περίοδος χορήγησης των δόσεων επί λοιμώξεως δίνεται παρακάτω. Τα δισκία αζιθρομικίνης είναι δυνατόν να λαμβάνονται μαζί με την τροφή.

Ενήλικες (άνω των 16 ετών)

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

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

Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Η αυτή δοσολογία όπως και επί ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία μπορεί να χρησιμοποιηθεί επί ελαφρών νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης >40ml/min). Δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά τη χρήση της αζιθρομικίνης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια βαρύτερου βαθμού. (Βλέπε το 4.4, Ειδικές Προειδοποιήσεις και Ειδικές Προφυλάξεις κατά τη Χρήση).

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

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

4.3 Αντενδείξεις

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

4.4 Ειδικές Προειδοποιήσεις και Ειδικές Προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όπως και με την ερυθρομικίνη και τα άλλα μακρολίδια, έχουν αναφερθεί σπάνιες σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις που συμπεριλαμβάνουν το αγγειονευρωτικό οίδημα και την αναφυλαξία (σπάνιως μοιραία). Μερικές απ' αυτές τις αντιδράσεις που προέκυψαν μετά από χορήγηση αζιθρομικίνης είχαν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υποτροπιάζοντων συμπτωμάτων τα οποία απαιτούσαν μεγαλύτερη περίοδο παρακολούθησης και θεραπείας. Δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά τη χρήση της αζιθρομικίνης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <40 ml/min.

Επειδή το ήπαρ είναι το κύριο απεκκριτικό όργανο για την αζιθρομικίνη το Azibactron® δεν

πρέπει να χρησιμοποιείται από ασθενείς με σοβαρή ηπατοπάθεια.

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

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

Όσον αφορά τη θεραπεία της πνευμονίας, η αζιθρομικίνη έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλής και αποτελεσματική μόνο για τη θεραπεία της εξωνοσοκομειακής πνευμονίας ελαφράς βαρύτητας που οφείλεται στον *Streptococcus pneumoniae* ή στον *Haemophilus influenzae*, σε ασθενείς που κρίνονται κατάλληλοι για εξωνοσοκομειακή θεραπεία από του στόματος. Η αζιθρομικίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται επί ασθενών με πνευμονία, οι οποίοι κρίνονται ακατάλληλοι για εξωνοσοκομειακή θεραπεία από του στόματος εξ αιτίας μετρίου βαθμού ή βαρείας λοίμωξης ή λόγω ύπαρξης οποιουδήποτε από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου:

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

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

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

Σε μέτριες ή βαρείς περιπτώσεις θα πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη χορήγησης υγρών και ηλεκτρολυτών, συμπληρωματικής χορήγησης πρωτεΐνων και θεραπείας δια αντιμικροβιακών φαρμάκων κλινικώς αποτελεσματικών επί κολίτιδος οφειλομένης στο *Clostridium difficile*.

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 αζιθρομικίνης, δεν παρατηρήθηκε επίδραση την ολική βιοδιαθεσιμότητα του αντιβιοτικού παρότι οι κορυφαίες πυκνότητες αυτού στον ορό του αίματος μειώθηκαν σε ποσοστό μέχρι και 30%. Σε ασθενείς που λαμβάνουν αμψότερα αζιθρομικίνη και αντιόξινα, τα φάρμακα δεν πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα.

Carbamazepine/Καρβαμαζεπίνη

Σε μια μελέτη φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική επίδραση στα επίπεδα συγκέντρωσης της καρβαμαζεπίνης ή του δραστικού μεταβολίτη της στο πλάσμα σε ασθενείς που ελάμβαναν ταυτόχρονα αζιθρομικίνη.

Cimetidine/Σιμετιδίνη

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

Cyclosporin/Κυκλοσπορίνη

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

Digoxin/Διγοξίνη

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

Ergot

Λόγω της θεραπευτικής πιθανότητας εμφάνισης εργοτισμού δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση αζιθρομικίνης με παράγωγα Ergot (βλέπε το 4.4., Ειδικές Προειδοποιήσεις και Ειδικές Προφυλάξεις κατά τη Χρήση).

Methylprednisolone/Μεθυλπρεδνιζολόνη

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

Theophylline/Θεοφυλλίνη

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

Tefenadine/Τεφεναδίνη

Φαρμακοκινητικές μελέτες δεν έδειξαν κάποια αλληλεπίδραση ανάμεσα στην αζιθρομικίνη και στην τεφεναδίνη. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά αλληλεπίδρασης σε ασθενείς που ελάμβαναν αζιθρομικίνη με τεφεναδίνη, όπου η πιθανότητα αντίστοιχης αλληλεπίδρασης δεν ήταν δυνατό να αποκλεισθεί εντελώς. Παρόλα αυτά, δεν υπήρξε συγκεκριμένη ένδειξη ότι τέτοια αλληλεπίδραση συνέβη.

Triazolam/Τριαζολάμη

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

Coumarin – Type Oral Anticoagulants/Από του στόματος Κουμαρινικά Αντιπηκτικά

Σε φαρμακοκινητική μελέτη αλληλεπίδρασης, η αζιθρομικίνη δεν μετέβαλε το αντιπηκτικό αποτέλεσμα μιας απλής δόσης 15 mg βαρφαρίνης (warfarin), η οποία χορηγήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά υπήρξαν αναφορές ενίσχυσης του αντιπηκτικού αποτελέσματος μετά από συγχρηγή αζιθρομικίνης με από του στόματος κουμαρινικά αντιπηκτικά. Παρόλο που δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση προς την αζιθρομικίνη, πρέπει να γίνεται συχνή παρακολούθηση του χρόνου προθρομβίνης στην παρα-

πάνω περίπτωση.

Zidovudine/Ζιδοβουδίνη

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

Didanosine/Διδανασίνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση ημερησίως δόσεων 1200 mg αζιθρομικίνης με διδανασίνη σε 6 άτομα που μελετήθηκε, δεν έδειξε να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της διδανασίνης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Rifabutin/Ριφαμπουτίνη

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

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

Cisapride-Σιζαπριδίνη

Η σιζαπριδίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ από το ένζυμο CYP 3A4. Επειδή τα μακρολίδια αναστέλλουν το ένζυμο αυτό, η σύγχρονη χορήγηση της σιζαπριδίνης με τις ουσίες αυτές μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών του καρδιακού ρυθμού (επιμήκυνση του QT διαστήματος, κοιλιακές αρρυθμίες, TORSADE DE POINTES). Δια τούτο να μη συγχωρηγείται η σιζαπριδίνη με τα φάρμακα αυτά.

4.6 Κύηση και γαλουχία

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

4.7 Επίδραση στην ικανότητα και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το Azibactron® γίνεται καλώς ανεκτό με μικρή συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Γαστρεντερικό σύστημα: Ανορεξία, ναυτία, έμετοι/διάρροια (που σπανίως οδήγησε σε αφυδάτωση), αλοιφοειδή κόπρανα, δυσπεψία, επιγαστρικά ενόχληματα (πόνος/κολικός), δυσκοιλιότητα, μετωρισμός, ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα και σπάνια επιχρίσματα της γλώσσας. Ειδικές αισθήσεις: Διαταραχές της ακοής έχουν αναφερθεί μετά από χορήγηση μακρολιδίων. Υπήρξαν αναφορές διαταραχών ακοής που περιλαμβάνουν μείωση της ακουστικής ικανότητας, κώφωση και/ή εμβόες σε ορισμένους ασθενείς μετά από λήψη αζιθρομικίνης. Πολλά από αυτά τα περιστατικά συσχετίζονται με παρατεταμένη χρήση υψηλών δόσεων σε ερευνητικές μελέτες. Τα περιστατικά εκείνα για τα οποία υπάρχουν πληροφορίες για την εξέλιξη τους (follow up), ήταν στην πλειοψηφία τους αναστρέψιμα.

Σπανίως έχουν αναφερθεί περιστατικά διαταραχών της γεύσης.

Ουροοινογεννητικό σύστημα: Διάμεσος νεφρίτις και οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Αιμοποιητικό σύστημα: Θρομβοκυτοπενία

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

Μυοσκελετικό σύστημα: Αρθραλγία.

Ψυχιατρικές: Επιθετική συμπεριφορά, νευρική κούραση, αλυσμός και άγχος.

Αναπαραγωγικό σύστημα: Κολπίτιδα.

Κεντρικό και Περιφερικό Νευρικό σύστημα: Ζάλη/ίλιγγοι, σπασμοί (παρατηρούμενοι και με άλλα μακρολίδια), κεφαλαλγία, υπηλγία, παραισθησίες και υπερικνιτικότητα. Λευκά αιμοσφαίρια / RES: Παροδικά επεισόδια ελαφράς ουδετεροπενίας έχουν παρατηρηθεί ενίοτε σε κλινικές μελέτες παρότι η αιτιολογική συσχέτιση αυτών προς την αζιθρομικίνη δεν έχει καθορισθεί.

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

Σπανίως, έχουν παρουσιαστεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις που συμπεριλαμβάνουν το πολύμορφο ερύθημα, το σύνδρομο Stevens Johnson και την τοξική επιδερμική νεκρόλυση. Καρδιαγγειακό σύστημα: Αίσθημα παλμών και αρρυθμίες περιλαμβανομένης και της κοιλιακής ταχυκαρδίας (που παρατηρείται και με άλλα μακρολίδια) έχουν παρατηρηθεί παρότι δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση αυτών προς την αζιθρομικίνη.

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

4.9 Υπερδοσολογία

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν μετά τη λήψη δόσεων του φαρμάκου μεγαλύτερων των συνιστώμενων, ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν μετά τη λήψη των συνήθων δόσεων. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας απαιτείται η εφαρμογή γενικών συμπτωματικών και υποστηρικτικών μέτρων θεραπείας, ανάλογα με την περίπτωση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: J01FA10

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η αζιθρομικίνη είναι το πρώτο αντιβιοτικό της ομάδας που χαρακτηρίζονται χημικά ως αζαλίδες. Χημικά λαμβάνεται δια της προσθήκης ενός ατόμου αζώτου στο λακτονικό δακτύλιο της erythromycin A. Η χημική ονομασία της αζιθρομικίνης είναι 9-deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homeoylthromycin A. Το μοριακό της βάρος είναι 749.0

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

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

Θετικό κατά Gram αερόβιοι μικροοργανισμοί: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (ομάδα A των β-αιμολυτικών στρεπτοκόκκων), *Streptococcus pneumoniae*, α-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο (ομάδα πρσινοζώντων στρεπτοκόκκων) και άλλα είδη στρεπτοκόκκων, καθώς και το *Corynebacterium diphtheriae*. Η αζιθρομικίνη παρουσιάζει διασταυρούμενη αντίσταση με ανθεκτικά στην ερυθρομικίνη θετικά κατά Gram στελέχη, περιλαμβανομένων των *Streptococcus faecalis* (εντερόκοκκος) και των περισσότερων στελεχών των ανθεκτικών στη μεθικιλίνη σταφυλοκόκ-

κων.

Αρνητικά κατά Gram αερόβια μικρόβια: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, είδη *Acinetobacter*, είδη *Yersinia*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, είδη *Shigella*, είδη *Pasteurella*, *Vibrio cholerae* και *parahaemoliticus*, *Plesiomonas shigelloides*. Η δραστικότητα εναντίον των *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, ειδών *Enterobacter*, *Aeromonas hydrophila* και ειδών *Klebsiella* ποικίλλει και 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 βακτηριδιοειδών, *Clostridium perfringens*, είδη *Peptococcus* και είδη *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium necrophorum* και *Propionibacterium acnes*. **Μικροοργανισμοί υπεύθυνοι για τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα:** Η αζιθρομικίνη είναι δραστική εναντίον της *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), *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, είδη *Campylobacter* και *Listeria monocytogenes*.

5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

Μετά τη χορήγηση από το στόμα στον άνθρωπο η αζιθρομικίνη καταναίεται ευρέως στο σώμα και η βιοδιαθεσιμότητα αυτής είναι περίπου 37%. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της βιοδιαθεσιμότητας όταν τα δισκία Azibactron® χορηγήθηκαν με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος. Ο απαιτούμενος χρόνος για την επίτευξη κορυφαίων πυκνοτήτων στο πλάσμα είναι 2-3 ώρες. Η τελική ημιεπιζωοτική αποβολή του φαρμάκου από το πλάσμα εκφράζει με ακρίβεια την ημιεπιζωοτική αποβολή αυτού από τους ιστούς, που είναι 2-4 ημέρες. Σε ηλικιωμένους εθελοντές (ηλικίας >65 ετών) παρατηρήθηκε ελαφρά αύξηση των τιμών που περιλαμβάνονται υπό την καμπύλη πυκνοτήτων του ορού του αίματος μετά θεραπεία 5 ημερών σε σχέση με νέους εθελοντές (ηλικίας <40 ετών), αλλά η αύξηση αυτή δεν θεωρείται κλινικά σημαντική και ως εκ τούτου δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του φαρμάκου.

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

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

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

Περίπου 12% της χορηγηθείσας ενδοφλέβιας δόσης απεκκρίνεται στα ούρα σαν μητρικό φάρμακο σε διάστημα 3 ημερών, το δε μεγαλύτερο ποσοστό αυτού απεκκρίνεται τις πρώτες 24 ώρες. Πολύ ψηλές πυκνότητες του φαρμάκου υπό αναλλοίωτη μορφή ανευρίσκονται στη χολή, μαζί με 10 μεταβολίτες που σχηματίζονται με N- και O-απομεθυλίωση, με υδροξυλίωση του δακτύλιου της δεσοζαμίνης και των αγλυκονικών δακτύλιων και με αποσύνθεση του σακχάρου κλαδινόζη. Η σύγκριση δια της χρησιμοποιήσεως χρωματογραφικών μεθόδων υψηλής πίεσης και μικροβιολογικών αναλυτικών μεθόδων προσδιορισμού των πυκνοτήτων στους ιστούς υποδεικνύει ότι οι μεταβολίτες δεν παίζουν κανένα ρόλο για την αντιμικροβιακή δραστηριότητα της αζιθρομικίνης. Μελέτες σε πειραματόζωα απέδειξαν την ύπαρξη υψηλών πυκνοτήτων αζιθρομικίνης στα φαγοκύτταρα. Σε πειραματικά μοντέλα, υψηλότερες πυκνότητες αζιθρομικίνης ελευθερώνονται κατά τη διάρκεια ενεργού φαγοκύτωσης σε σχέση με τα διεγερθέντα φαγοκύτταρα. Στα μοντέλα πειραματόζωων αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να προκύπτουν υψηλές πυκνότητες αζιθρομικίνης στο σημείο της λοίμωξης.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Έκδοχα:

Έκδοχα: Starch Maize Pregelatinized, Calcium Phosphate Dibasic, Croscarmellose Sodium, Magnesium Stearate, Sodium Lauryl Sulfate
Σύνθεση επικάλυψης: Opadry II White Y-30-18037
Σύνθεση Opadry II White: Lactose Monohydrate, Hypromellose 15cP, Titanium Dioxide E 171, Cl 77891, Triacetin (Glycerol triacetate)

6.2 Ασυμβατότητες:

Ουδεμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής:

24 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:

Να φυλάγεται σε θερμοκρασία <25°C

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:

Δισκία 250 mg: Κουτί που περιέχει 6 δισκία των 250mg σε blister (BLIST 1X6)

Δισκία 500 mg: Κουτί που περιέχει 3 δισκία των 500mg σε blister (BLIST 1X3)

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού:

Τα δισκία καταπίνονται ολόκληρα.

6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:

PROTON PHARMA A.E. ΑΝΩΝΥΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΤΑΙΡΙΑ,

Αχαΐας 4 και Τροχώνιας 145 64 Ν. Κηφισιά, Αττική, Τηλ.: 210-6254175, Fax: 210-6254190,

e-mail: proton@protonpharma.gr.

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

α) Azibactron® 250mg: 71277/29-11-2005

β) Azibactron® 500mg: 71278/29-11-2005

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ: 29/11/2005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: -