

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**ZITHROMAX**

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση  
(αζιθρομυκίνη)

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ZITHROMAX

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 mg 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 *Chlamydophila 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 πύελου, 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 πύελου, 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 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. Το **ZITHROMAX** 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.

<u>Τελική συγκέντρωση διαλύματος προς έγχυση (mg/ml)</u>	<u>Ποσότητα διαλύτη (ml)</u>
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 εξασθένιση σχετιζόμενη με ίκτερο, σκουρόχρωμα ούρα, αιμορραγική διάθεση ή ηπατική εγκεφαλοπάθεια.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν παράγωγα ερυσιβόδους όλυρας (Ergot), έχει παρουσιαστεί εργοτισμός όταν συγχρηγήθηκαν συγχρόνως ορισμένα αντιβιοτικά της ομάδας των μακρολιδίων. Δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά την πιθανότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ ερυσιβόδους 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 αξιθρομυκίνης, 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 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 αξιθρομυκίνης 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 αξιθρομυκίνη 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 υπομαγνησaiμίας
- Με κλινικά σχετιζόμενη βραδυκαρδία, καρδιακή αρρυθμία ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια

Σε ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με αξιθρομυκίνη, έχουν αναφερθεί εξάρσεις των συμπτωμάτων της μυασθένειας gravis και νέα εμφάνιση συνδρόμου μυασθένειας (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 ZITHROMAX 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 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 σε ποσοστό κατά προσέγγιση 25%. Σε ασθενείς που λαμβάνουν αμφοτέρα 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 μονοπύρηνα. 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-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  $AUC_{0-5}$  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 κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση. Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της αζιθρομυκίνης όταν συγχορηγείται με εφαβιρένζη.

#### Fluconazole/Φλουκοναζόλη

Η συγχορήγηση μίας εφάπαξ δόσης αζιθρομυκίνης 1200 mg δεν μετέβαλε την φαρμακοκινητική μίας εφάπαξ δόσης φλουκοναζόλης 800 mg. Η συνολική ποσότητα του φαρμάκου που φθάνει στην κυκλοφορία και ο χρόνος ημιζωής της αζιθρομυκίνης δεν μεταβλήθηκαν από τη συγχορήγηση φλουκοναζόλης, ωστόσο παρατηρήθηκε μία μείωση

στη μέγιστη συγκέντρωση της αζιθρομυκίνης στο πλάσμα,  $C_{max}$ , (18%) η 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 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 δεν 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 δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία γυναικών που θηλάζουν εκτός και εάν ο ιατρός πιστεύει ότι τα δυνατικά 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
	<i>Ψευδομεμβρώδης κολίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.4)</i>	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λευκοπενία, ουδετεροπενία	Όχι συχνές
	<i>Θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία</i>	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αγγειοοίδημα, υπερευαισθησία	Όχι συχνές
	<i>Αναφυλακτική αντίδραση (βλέπε παράγραφο 4.4)</i>	Μη γνωστές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία	Συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Νευρική	Όχι συχνές
	Διέγερση	Σπάνιες
	<i>Επιθετικότητα, άγχος</i>	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη, κεφαλαλγία, παραισθησία, δυσγευσία	Συχνές
	Υπαισθησία, υπνηλία, αϋπνία	Όχι συχνές
	<i>Λιποθυμικό επεισόδιο, σπασμοί, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, ανοσμία, παροσμία</i>	Μη γνωστές
	<i>Μυασθένεια gravis (βλέπε παράγραφο 4.4)</i>	
Οφθαλμικές διαταραχές	Οπτική διαταραχή	Συχνές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Κώφωση	Συχνές
	Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, εμβοές	Όχι συχνές
	Ύλιγγος	Σπάνιες
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών	Όχι συχνές
	<i>Torsades de pointes (Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου) (βλέπε παράγραφο 4.4), αρρυθμία (βλέπε παράγραφο 4.4)</i>	Μη γνωστές
	<i>περιλαμβανομένης της κοιλιακής ταχυκαρδίας</i>	
Αγγειακές διαταραχές	<i>Υπόταση</i>	Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, κοιλιακό άλγος, ναυτία, μετεωρισμός	Πολύ συχνές
	Έμετος, δυσπεψία	Συχνές
	Γαστρίτιδα, δυσκοιλιότητα	Όχι συχνές
	<i>Παγκρεατίτιδα, δυσχρωματισμός της γλώσσας</i>	Μη γνωστές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ηπατίτιδα	Όχι συχνές
	Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική	Σπάνιες

	<i>Ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.4)**, ηπατίτιδα κεραυνοβόλος, ηπατική νέκρωση, ίκτερος χολοστατικός</i>	Μη γνωστές
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	Εξάνθημα, κνησμός	Συχνές
	Σύνδρομο Stevens-Johnson, αντίδραση από φωτοευαισθησία, κνίδωση	Όχι συχνές
	<i>Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα</i>	Μη γνωστές
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	Αρθραλγία	Συχνές
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	<i>Νεφρική ανεπάρκεια οξεία, νεφρίτιδα διάμεση</i>	Μη γνωστές
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	Άλγος της θέσης ένεσης*, φλεγμονή της θέσης ένεσης*, κόπωση	Συχνές
	Θωρακικό άλγος, οίδημα, αίσθημα κακουχίας, εξασθένιση	Όχι συχνές
<b>Εργαστηριακές παράμετροι</b>	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
	<i>Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο (βλέπε παράγραφο 4.4)</i>	Μη γνωστές

\* μόνο για την κόνι για διάλυμα προς έγχυση

\*\* 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 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 ριβοσωμιακή υπομονάδα 50s και παρεμποδίσεως της μετατοπίσεως των πεπτιδίων χωρίς να επηρεάζει τη σύνθεση των πολυνουκλεοτιδίων.

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

Θετικοί κατά Gram αερόβιοι μικροοργανισμοί: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (ομάδα A των β-αιμολυτικών στρεπτοκόκκων), *Streptococcus pneumoniae*, α-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι (ομάδα πρασινίζόντων 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 δραστική εναντίον της *Chlamydia trachomatis* και εμφανίζει επίσης καλή δραστηριότητα εναντίον των μικροοργανισμών *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae* και *Haemophilus ducreyi*.

Άλλοι μικροοργανισμοί: *Borrelia burgdorferi* (παράγων της νόσου του Lyme), *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, είδη *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-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 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>s</sup>, *Haemophilus parainfluenzae*\*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*\*, *Neisseria gonorrhoeae*.

### Άλλα:

*Chlamydophila pneumoniae*\*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*\* και *Ureaplasma urealyticum*.

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

**Αερόβια Gram-θετικά βακτήρια:**

*Streptococcus pneumoniae*\*

*Streptococcus pyogenes*\*

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

**Κληρονομικά ανθεκτικοί μικροοργανισμοί:**

Enterobacteriaceae

*Pseudomonas*

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

<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 (ίαση 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 ίασης 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 πύελου**

Τα αποτελέσματα μιας ανοιχτής μελέτης υποδηλώνουν ότι τρία θεραπευτικά σχήματα (αζιθρομυκίνη έναντι αζιθρομυκίνης/μετρονιδαζόλης έναντι δοξυκυκλίνης, μετρονιδαζόλης, κεφοξίνης και προβενεσίδης) ήταν συγκρίσιμα ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε ασθενείς με οξεία φλεγμονώδη νόσο της πύελου. Σε μία άλλη ανοικτή, συγκριτική μελέτη σε ασθενείς με οξεία φλεγμονώδη νόσο της πύελου, 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 αμοξυκιλίνη 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 συγκέντρωση ( $C_{trough}$ ) 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 συγκέντρωση 1 mg/ml, οι τιμές της μέσης  $C_{max}$ , της ελάχιστης συγκέντρωσης 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 πειραματόζωων 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 παρατηρηθείσης συγκέντρωσης 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 απεκκρίθηκε 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 κλαδινοζή. 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<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. 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 νεογνών 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

Κιτρικό οξύ  
Νατρίου υδροξειδίου

## 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

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση: 36 μήνες

Ανασυσταθέν συμπυκνωμένο διάλυμα (σύμφωνα με τις οδηγίες) είναι χημικά και φυσικά σταθερό για 24 ώρες όταν φυλαχτεί σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

Εντούτοις, από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες αποθήκευσης πριν τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 έως 8°C, εκτός αν η ανασύσταση/αραίωση έχουν λάβει χώρα σε ελεγχόμενες και τεκμηριωμένα άσηπτες συνθήκες.

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το ZITHROMAX κόνις για διάλυμα προς έγχυση φέρεται σε κυτίο που περιέχει ένα σωληνοειδές, διαφανές, γυάλινο φιαλίδιο τύπου I των 10 ml, πωματισμένο με ελαστικό πάμα βουτυλίου, χρώματος γκρι και ασφαλισμένο με ασφάλεια αλουμινίου.

## 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 εγχύνεται 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**

PFIZER HELLAS A.E.,

Λ. Μεσογείων 243,

154 51 Ν.Ψυχικό

Τηλ.: 210 67 85 800

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

44411/5-11-2009

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

22-05-2002/5-11-2009

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

12-11-2010