

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZITHROPLUS (αζιθρομυκίνη)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:

ZITHROPLUS

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

Διυδρική αζιθρομυκίνη ισοδύναμη με 600 mg αζιθρομυκίνης ανά δισκίο

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ZITHROPLUS ενδείκνυται, είτε μόνο του είτε σε συνδυασμό με ριφαμπουτίνη, για την προφύλαξη έναντι της λοίμωξης από την ομάδα του *Mycobacterium avhimi-intracelhdare* (MAC), μίας ευκαιριακής λοίμωξης η οποία συναντάται κυρίως σε HIV ασθενείς που βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το ZITHROPLUS πρέπει να χορηγείται άπαξ εβδομαδιαίως.

Τα δισκία αζιθρομυκίνης είναι δυνατόν να λαμβάνονται μαζί με την τροφή.

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.

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 ελαφράς νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 40 ml/min.) Δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά τη χρήση της αζιθρομυκίνης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια βαρύτερου βαθμού.

(Βλέπε Ειδικές Προειδοποιήσεις και Ειδικές Προφυλάξεις κατά τη Χρήση, Κεφάλαιο 4.4).

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Η ίδια δοσολογία όπως και επί ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία μπορεί να

χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ελαφρά έως μετρία ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια δεν πρέπει να χορηγείται αζιθρομυκίνη. (Βλέπε Ειδικές Προειδοποιήσεις και Ειδικές Προφυλάξεις κατά τη χρήση, Κεφάλαιο 4.4).

Παιδιά

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αζιθρομυκίνης στην προφύλαξη της MAC λοίμωξης σε παιδιά < 16 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

4.3 Αντενδείξεις

Η χρήση του προϊόντος αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων στην αζιθρομυκίνη ή σε οιοδήποτε αντιβιοτικό της ομάδας των μακρολιδίων. Σοβαρή ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια.

Ταυτόχρονη χορήγηση με σιζαπρίδη. Παιδιά ηλικίας κάτω των 16 ετών.

4.4 Ειδικές Προειδοποιήσεις και Ειδικές 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 μοιραία). Μερικές από αυτές τις αντιδράσεις που προέκυψαν μετά από χορήγηση αζιθρομυκίνης είχαν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υποτροπιάζοντων συμπτωμάτων μετά τη διακοπή της συμπτωματικής θεραπείας, τα οποία απαιτούσαν μεγαλύτερη περίοδο παρακολούθησης και θεραπείας.

Δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά τη χρήση της αζιθρομυκίνης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <40 mL/min.

Επειδή το ήπαρ είναι το κύριο απεκκριτικό όργανο για την αζιθρομυκίνη, το ZITHROPLUS δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατοπάθεια.

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

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

Η ψευδομεμβρανώδης κολίτις έχει αναφερθεί επί χρήσεως σχεδόν όλων των αντιμικροβιακών παραγόντων και η βαρύτητα της μπορεί να κυμαίνεται από ελαφρά έως επαπειλούσα 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 παχέως εντέρου και είναι δυνατόν να επιτρέψει την υπερανάπτυξη κλωστριδίων. Μελέτες υποδεικνύουν ότι βασικό αίτιο της κολίτιδας από

αντιβίωση είναι μια τοξίνη που παράγεται από το *Clostridium difficile*.

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 βαρείες περιπτώσεις θα πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη χορήγησης υγρών και ηλεκτρολυτών, συμπληρωματικής χορήγησης πρωτεϊνών και θεραπείας δια αντιμικροβιακών φαρμάκων κλινικώς αποτελεσματικών επί κολίτιδος οφειλομένης στο *Clostridium difficile*.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντιόξινα

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη στην οποία εξετάσθηκε η επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης αντιόξινων και αζιθρομυκίνης, δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην ολική βιοδιαθεσιμότητα του αντιβιοτικού, παρότι οι κορυφαίες πυκνότητες του στον ορό του αίματος μειώθηκαν σε ποσοστό μέχρι και 30%. Σε ασθενείς που λαμβάνουν και αζιθρομυκίνη και αντιόξινα, τα φάρμακα δεν θα πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα.

Καρβαμαζεπίνη

Σε μία 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 αζιθρομυκίνη.

Σιμετιδίνη

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

Κυκλοσπορίνη

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

Σιζαπρίδη

Η σιζαπρίδη μεταβολίζεται στο ήπαρ από το ένζυμο CYP 3 A4. Επειδή τα μακρολίδια αναστέλλουν το ένζυμο αυτό, η σύγχρονη χορήγηση της σιζαπρίδης με τις ουσίες αυτές να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών του καρδιακού ρυθμού (επιμήκυνση του QT διαστήματος, κοιλιακές αρρυθμίες, TORSADE DE POINTES). Δια τούτου να μη συγχορηγείται η σιζαπρίδη με το ZITHROPLUS

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, συγγενές αντιβιοτικό της ομάδας των αζαλιδών και διγοξίνη η πιθανότητα αύξησης των πυκνοτήτων της διγοξίνης πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη.

Εργοταμίνη

Λόγω της θεωρητικής πιθανότητας εμφάνισης εργοτισμού δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση της αζιθρομυκίνης με παράγωγα της εργοταμίνης (βλέπε Ειδικές Προειδοποιήσεις και Ειδικές Προφυλάξεις κατά τη Χρήση/Κεφ. 4.4).

Μεθυλπρεδνιζολόνη

Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές, η αζιθρομυκίνη δεν προκάλεσε καμία σημαντική μεταβολή στην φάρμακο κινητική συμπεριφορά της μεθυλπρεδνιζολόνης.

Θεοφυλλίνη

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

Τερφεναδίνη

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

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.

Από του στόματος Κουμαρινικά Αντιπηκτικά

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη αλληλεπίδρασης, η αζιθρομυκίνη δεν μετέβαλλε το αντιπηκτικό αποτέλεσμα μιας απλής δόσης 15 mg βαρφαρίνης, η οποία χορηγήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Μετά τη κυκλοφορία του φαρμάκου υπήρξαν αναφορές ενίσχυσης του αντιπηκτικού αποτελέσματος μετά από συγχορήγηση αζιθρομυκίνης με από του στόματος κουμαρινικά αντιπηκτικά.

Παρόλο που δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση προς την αζιθρομυκίνη, πρέπει να γίνεται συχνή παρακολούθηση του χρόνου προθρομβίνης στην παραπάνω περίπτωση.

Ζιδοβουδίνη

Απλές δόσεις 1000 mg και πολλαπλές δόσεις 1200 ή 600 mg αζιθρομυκίνης εεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική της ζιδοβουδίνης στο πλάσμα ούτε την αποβολή αυτής ή του γλυκουρονικού μεταβολίτη της από τα ούρα. **Ωστόσο, η χορήγηση** αζιθρομυκίνης αύξησε τις συγκεντρώσεις της φωσφορυλιωμένης ζιδοβουδίνης, του κλινικώς δραστικού μεταβολίτη της, στα περιφερικά **μονοπύρνα**. Η **κλινική** σημασία του ευρήματος αυτού δεν είναι

σαφής, μπορεί όμως **να** αποδειχτεί ωφέλιμη για τους ασθενείς.

Διδανοσίνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση ημερήσιων δόσεων 1200 mg αζιθρομυκίνης **με** διδανοσίνη σε 6 άτομα που μελετήθηκε, δεν έδειξε να επηρεάζει τη φάρμακο κινητική της διδανοσίνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Ριφαμπουτίνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση αζιθρομυκίνης με ριφαμπουτίνη δεν επηρέασε **τις** συγκεντρώσεις των εν λόγω φαρμάκων στον **ορό** του αίματος. Ουδετεροπενία έχει παρατηρηθεί **σε** ασθενείς **που** βρίσκονταν **ταυτόχρονα** υπό θεραπεία με αζιθρομυκίνη και ριφαμπουτίνη. **Αν** και η ουδετεροπενία έχει συσχετιστεί με τη χρήση της ριφαμπουτίνης, δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση για τον συνδυασμό της με την αζιθρομυκίνη (βλέπε το 4.8, Ανεπιθύμητες ενέργειες).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Μελέτες αναπαραγωγής σε πειραματόζωα απέδειξαν ότι η αζιθρομυκίνη διέρχεται δια του πλακούντος, αλλά δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι προκαλεί βλαπτική επίδραση στο έμβρυο. Δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά την απέκκριση του φαρμάκου στο μητρικό γάλα. Η ασφάλεια της χρήσης του φαρμάκου στην κύηση και τη γαλουχία δεν έχει τεκμηριωθεί. Το ZITHROPLUS θα πρέπει να χορηγείται στην κύηση ή το θηλασμό μόνον όταν δεν υπάρχουν επαρκείς εναλλακτικές θεραπείες.

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 μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η αζιθρομυκίνη γίνεται καλώς ανεκτή με μικρή συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Γαστρεντερικό σύστημα: Ανορεξία, ναυτία, έμετοι/ διάρροια (που σπανίως οδήγησαν σε αφυδάτωση), αλοιφοειδή κόπρανα, δυσπεψία, επιγαστρικά ενοχλήματα (πόνος/κολικός). δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα και σπάνια επίχρισμα 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 εμβοές σε ορισμένους ασθενείς μετά από λήψη αζιθρομυκίνης. 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. Ουροποιογεννητικό 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, νευρικότητα, αλυσμός και άγχος

Αναπαραγωγικό σύστημα: Κολπίτιδα

Κεντρικό και Περιφερικό Νευρικό σύστημα Ζάλη/ίλιγγοι, σπασμοί (παρατηρούμενοι και με άλλα μακρολίδια), κεφαλαλγία, υπνηλία, παραισθησίες και υπερκινητικότητα.

Λευκά αιμοσφαίρια/RES: Παροδικά επεισόδια ελαφράς ουδετεροπενίας έχουν παρατηρηθεί ενίοτε σε κλινικές μελέτες παρότι η αιτιολογική συσχέτιση αυτών προς την αζιθρομυκίνη δεν έχει καθορισθεί.

Εξαρτήματα του δέρματος: Αλλεργικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν τον κνησμό, το εξάνθημα, τη φωτοευαισθησία, το οίδημα, την κνίδωση και το αγγειονευρωτικό οίδημα.

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 αζιθρομυκίνη.

Γενικές: Αδυναμία έχει αναφερθεί παρότι δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση αυτής προς την αζιθρομυκίνη, μονιλίαση και αναφυλαξία (σπανίως θανατηφόρος) (βλέπε 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

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η αζιθρομυκίνη είναι το πρώτο αντιβιοτικό της ομάδας που χαρακτηρίζονται χημικώς σαν αζαλίδες. Χημικώς λαμβάνεται δια της προσθήκης ενός ατόμου αζώτου στο λακτονικό δακτύλιο της ερυθρομυκίνης A. Η χημική ονομασία της αζιθρομυκίνης είναι 9-deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a- homoerythromycin A. Το μοριακό της βάρος είναι 749.0

Ο μηχανισμός δράσης της αζιθρομυκίνης συνίσταται στην αναστολή της σύνθεσης των πρωτεϊνών από τα μικρόβια, κατόπιν ενώσεως της με τη ριβοσωμιακή υπομονάδα 50s και δια παρεμποδίσεως της μετατοπίσεως των πεπτιδίων.

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 λοίμωξης MAC, η συχνότητα άλλων βακτηριακών λοιμώξεων ήταν επίσης ελαττωμένη με την αζιθρομυκίνη.

Η αζιθρομυκίνη παρουσιάζει δραστικότητα *in vitro* έναντι μεγάλης ποικιλίας μικροοργανισμών, συμπεριλαμβανομένων των ακολούθων:

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

Θετικά κατά Gram αερόβια βακτήρια: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (ομάδα A των β-αιμολυτικών στρεπτόκοκκων), *Streptococcus pneumoniae*, α-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι (ομάδα πρασινιζόντων στρεπτόκοκκων) και άλλα είδη στρεπτόκοκκων, 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 δραστικότητα 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 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 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), *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 αζιθρομυκίνη κατανέμεται ευρέως στο σώμα και η βιοδιαθεσιμότητά της είναι περίπου 37%. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της βιοδιαθεσιμότητας όταν τα δισκία ZITHROPLUS χορηγήθηκαν με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος. Ο απαιτούμενος χρόνος για την επίτευξη κορυφαίων πυκνοτήτων στο πλάσμα είναι 2-3 ώρες. Η τελική ημιπερίοδος αποβολής του φαρμάκου από το πλάσμα εκφράζει με ακρίβεια την ημιπερίοδο αποβολής αυτού από τους ιστούς, που είναι 2-4 ημέρες. Σε ηλικιωμένους εθελοντές (ηλικίας > 65 ετών) παρατηρήθηκε ελαφρά αύξηση των τιμών που περικλείονται 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 αζιθρομυκίνης στον ορό του αίματος σε σχέση με τους ασθενείς που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα όσον αφορά τη χρήση της αζιθρομυκίνης 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 αζιθρομυκίνης στον ορό του αίματος σε σχέση με εκείνους που παρουσιάζουν φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Στους ασθενείς αυτούς η απέκκριση της αζιθρομυκίνης δια των ούρων εμφανίζεται αυξημένη, πιθανώς για να εξισορροπήσει μειωμένη ηπατική κάθαρση.

Φαρμακοκινητικές μελέτες απέδειξαν την ύπαρξη σημαντικά υψηλότερων πυκνοτήτων της αζιθρομυκίνης 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 MIC₉₀ για τα πιθανά παθογόνα μετά τη χορήγηση μιας απλής δόσης του φαρμάκου 500 mg. Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις που παρατηρήθηκαν στα περιφερικά λευκοκύτταρα, την εστία της MAC λοίμωξης, ήσαν 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.

Περίπου 12% μίας ενδοφλεβίως χορηγηθείσης 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 δακτυλίου της δεσοζαμίνης και των αγλυκονικών δακτυλίων και με αποσύζευση 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 στην αντιμικροβιακή δραστηριότητα της αζιθρομυκίνης.

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

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Μελέτες μακράς διάρκειας σε πειραματόζωα για την αξιολόγηση της δυνατότητας πρόκλησης καρκινογένεσης δεν έχουν διεξαχθεί. Η αζιθρομυκίνη δεν έχει παρουσιάσει δυνατότητα πρόκλησης μεταλλαξιογένεσης σε εργαστηριακές δοκιμές. Μελέτες αναπαραγωγής σε πειραματόζωα σε δόσεις

4 έως 2 φορές την δόση των 500 mg ημερησίως στον άνθρωπο ή σε δόσεις 2 έως 1 φορές την δόση των 1200 mg εβδομαδιαίως στον άνθρωπο δεν απεκάλυψε επίδραση στη γονιμότητα ή βλάβη στο έμβρυο. Δεν υπάρχουν ωστόσο επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες στον άνθρωπο.

Σε μελέτες πειραματόζωων με υψηλά δοσολογικά σήματα, στις οποίες οι πυκνότητες του φαρμάκου στο αίμα ήταν 40 φορές υψηλότερες από τις πυκνότητες που αναμένονται στην κλινική πράξη, παρατηρήθηκε ότι η αζιθρομυκίνη προκαλεί αναστρέψιμη φωσφολιπίδωση, κατά κανόνα χωρίς εμφανείς τοξικολογικές συνέπειες. Δεν υπάρχει ένδειξη ότι η παραπάνω διαταραχή σχετίζεται με τη συνήθη χρήση της αζιθρομυκίνης στον άνθρωπο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Έκδοχα

Calcium hydrogen phosphate anhydrous
Starch pregelatinised
Crospovidone
Sodium lauryl sulfate
Magnesium stearate
Hypromellose
Titanium dioxide
Lactose monohydrate

Glycerol triacetate

6.2 Ασυμβατότητες

Ουδεμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αποθηκεύστε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 βαθμών

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία ZITHROPLUS φέρονται συσκευασμένα στα ακόλουθα συστήματα περιεκτών :
BTx8 (1 BLIST x 8)

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Τα δισκία ZITHROPLUS πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας

BALU A.E.

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

12-2-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ