ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός
www.eof.gr
Δ/νση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Τμήμα Έκδοσης Αδειών & Κωδ. Αποφάσεων
Πληροφορίες: Α.ΜΙΣΚΗ
Τηλέφωνο: 213-2040000

ΑΘΗΝΑ, 23-12-2020
ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 135064

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **AZITHROMYCIN** για τις μορφές:
1. Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 250MG/TAB, 500MG/TAB
2. Κόνις για διάλυμα προς έγχυση 500MG/VIAL

Έχοντες υπόψη:
α) Τις διατάξεις της κοινής Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3α/Γ.Π. 32221/2013 (ΦΕΚ Β΄ 1049/29-4-2013) «Περι εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων, που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση»,
β) Τη γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αριθμός: Φ-213/21-09-2020

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

1. Η **Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος** φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **AZITHROMYCIN για τις μορφές: Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιεκτικότητας 250 και 500mg/δισκίο,** τροποποιείται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

«Όνομα Προϊόντος»
250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία,
500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

[Ανάλογα με το προϊόν].
Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, 250mg/tab: [διυδρική] αζιθρομυκίνη ισοδύναμη με 250 mg αζιθρομυκίνης ανά δισκίο.
Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, 500mg/tab: [διυδρική] αζιθρομυκίνη ισοδύναμη με 500 mg αζιθρομυκίνης ανά δισκίο.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενδείκνυται για τη θεραπεία, ήπιας έως μέτριας βαρύτητας, λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος, προκαλούμενων από ευαίσθητα στελέχη μικροοργανισμών, όπως οι:

Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού (όταν έχει απομονωθεί ή πιθανολογείται παθογόνο, ευαίσθητο in vitro στην αζιθρομυκίνη):
Οξείες βακτηριακές εξάρσεις χρόνιας βρογχίτιδας οφειλόμενες σε *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus parainfluenzae* ή *Streptococcus pneumoniae*.
Πνευμονία από την κοινότητα που οφείλεται σε *Chlamydophila pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis, Mycoplasma pneumoniae* ή *Streptococcus pneumoniae* (για την πνευμονία βλέπε σημείωση στο τέλος της παραγράφου).

Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού:
Οξεία βακτηριακή παραρρινοκολπίτιδα που οφείλεται σε *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*.
Φαρυγγοαμυγδαλίτιδα που οφείλεται σε *Streptococcus pyogenes*.
Ειδικά, στην στρεπτοκοκκική αμυγδαλίτιδα πρέπει να χρησιμοποιείται ως εναλλακτική θεραπεία, σε ασθενείς στους οποίους δεν μπορεί να χορηγηθεί η θεραπεία πρώτης εκλογής. Η πενικιλλίνη είναι το σύνηθες φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία της φαρυγγοαμυγδαλίτιδας που οφείλεται στον *Streptococcus pyogenes,* περιλαμβανόμενης και της προφυλάξεως από τον ρευματικό πυρετό. Η αζιθρομυκίνη είναι γενικά αποτελεσματική για την εκρίζωση των στρεπτόκοκκων από τον στοματοφάρυγγα, αλλά δεν υπάρχουν επί του παρόντος δεδομένα που να κατοχυρώνουν την αποτελεσματικότητα της αζιθρομυκίνης στην προφύλαξη από τον ρευματικό πυρετό.

Ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων και της μέσης ωτίτιδας.

Στις σεξουαλικώς μεταδιδόμενες νόσους στον άνδρα και στη γυναίκα η αζιθρομυκίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία των μη επιπλεγμένων λοιμώξεων του γεννητικού συστήματος των οφειλομένων σε *Chlamydia trachomatis*. Η αζιθρομυκίνη ενδείκνυται, επίσης, για τη θεραπεία του μαλακού έλκους που οφείλεται στον *Haemophilus ducreyi* στους άνδρες. Λόγω του μικρού αριθμού γυναικών που έλαβαν μέρος στις κλινικές μελέτες, η αποτελεσματικότητα της αζιθρομυκίνης στην θεραπεία του μαλακού έλκους στις γυναίκες δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς. Επίσης, η αζιθρομυκίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία των μη επιπλεγμένων λοιμώξεων του γεννητικού συστήματος που οφείλονται σε μη πολυανθεκτικά στελέχη της *Neisseria gonorrhoeae*. Στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να αποκλεισθούν συνυπάρχουσες λοιμώξεις οφειλόμενες στο *Treponema pallidum.*

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Η αζιθρομυκίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με πνευμονία, οι οποίοι κρίνονται ακατάλληλοι για εξωνοσοκομειακή θεραπεία, από του στόματος, εξ αιτίας μετρίου βαθμού ή σοβαρής λοίμωξης ή λόγω ύπαρξης οποιουδήποτε από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου:
- ασθενείς προσβληθέντες από ενδονοσοκομειακά παθογόνα
- ασθενείς με γνωστή ή πιθανολογούμενη μικροβιαιμία
- ασθενείς απαιτούντες εισαγωγή σε νοσοκομείο
- υπερήλικες ή εξασθενημένοι ασθενείς ή
- ασθενείς με συνυπάρχοντα σημαντικά προβλήματα υγείας τα οποία μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα αντίδρασής τους προς τη νόσο (περιλαμβανομένων της ανοσοκαταστολής ή της λειτουργικής ασπληνίας).

Για τη θεραπεία της πνευμονίας από την κοινότητα χρησιμοποιούνται συνήθως συνδυασμοί αντιβιοτικών (κυρίως β-λακτάμη με μακρολίδη). Σε κάθε περίπτωση πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της πνευμονίας από την κοινότητα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

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

Ενήλικες και έφηβοι (> 12 ετών)
Για τη θεραπεία σεξουαλικώς μεταδιδόμενων νόσων, προκαλουμένων από τα *Chlamydia trachomatis* και τον *Haemophilus ducreyi*, η δόση του φαρμάκου είναι 1000 mg λαμβανομένη ως μία δόση από το στόμα. Για ευαίσθητα στελέχη *Neisseria gonorrhoeae*, η συνιστώμενη δόση είναι 1000 mg ή 2000 mg αζιθρομυκίνης σε συνδυασμό με 250 mg ή 500 mg κεφτριαξόνης σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες θεραπευτικές οδηγίες. Για τους ασθενείς, οι οποίοι είναι αλλεργικοί στην πενικιλλίνη και/ή στις κεφαλοσπορίνες, οι συνταγογράφοι ιατροί θα πρέπει να συμβουλεύονται τις τοπικές κατευθυντήριες θεραπευτικές οδηγίες.

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

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

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

Ειδικοί πληθυσμοί

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

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

Ασθενείς με Ηπατική Δυσλειτουργία
Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία χρησιμοποιείται η ίδια δόση με εκείνη των ενηλίκων ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. **παράγραφο 4.4**). Η αζιθρομυκίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Τρόπος χορήγησης

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

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

4.3 Αντενδείξεις

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

Η ταυτόχρονη χορήγηση μακρολιδίων με σιζαπρίδη αντενδείκνυται.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπερευαισθησία
Όπως και με την ερυθρομυκίνη και τα άλλα μακρολίδια, έχουν αναφερθεί σπανίως σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, που συμπεριλαμβάνουν το αγγειοοίδημα και την αναφυλαξία (σπανίως θανατηφόρα), Δερματολογικές αντιδράσεις, που συμπεριλαμβάνουν την Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση (AGEP), το Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS),την Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN) (σπανίως θανατηφόρα) και τη Φαρμακευτική Αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS). Μερικές από αυτές τις αντιδράσεις που προέκυψαν μετά από χορήγηση αζιθρομυκίνης είχαν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υποτροπιαζόντων συμπτωμάτων, τα οποία απαιτούσαν μεγαλύτερη περίοδο παρακολούθησης και θεραπείας.

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

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

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

Βρεφική υπερτροφική πυλωρική στένωση (IHPS)

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

Παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας
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.

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

Διάρροια οφειλόμενη σε *Clostridium difficile* (CDAD)
Έχει αναφερθεί διάρροια που σχετίζεται με το παθογόνο *Clostridium difficile* (CDAD) κατά τη χρήση σχεδόν όλων των αντιμικροβιακών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της αζιθρομυκίνης, η οποία ενδέχεται να ποικίλλει σε βαρύτητα, από ελαφρά διάρροια ως

θανατηφόρος κολίτιδα. Η θεραπεία με αντιμικροβιακούς παράγοντες μεταβάλλει τη φυσιολογική εντερική χλωρίδα, γεγονός που οδηγεί σε υπερανάπτυξη του *C. difficile*.

Το *C. difficile* παράγει τοξίνες Α και Β που συμβάλλουν στην εμφάνιση CDAD. Στελέχη *C. difficile* που παράγουν αυξημένη ποσότητα τοξινών αυξάνουν τη νοσηρότητα και τη θνητότητα, καθώς αυτές οι λοιμώξεις μπορεί να είναι ανθεκτικές στην αντιμικροβιακή θεραπεία και ενδέχεται να οδηγήσουν σε κολεκτομή. Το ενδεχόμενο CDAD πρέπει να εξετάζεται σε όλους τους ασθενείς που παρουσιάζουν διάρροια μετά από χρήση αντιβιοτικών. Επίσης, χρειάζεται να ληφθεί αναλυτικό ιατρικό ιστορικό εφόσον έχει αναφερθεί ότι η CDAD μπορεί να εμφανιστεί ως και 2 μήνες μετά τη χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων.

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

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

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

Παράταση του διαστήματος QT
Παράταση της καρδιακής επαναπόλωσης και του διαστήματος QT, η οποία ενέχει κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακών αρρυθμιών και torsades de pointes (κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου), έχουν παρατηρηθεί σε θεραπεία με μακρολίδια, συμπεριλαμβανομένης της αζιθρομυκίνης (βλ. **παράγραφο 4.8**). Επομένως, καθώς οι ακόλουθες καταστάσεις ενδέχεται να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών (συμπεριλαμβανομένου του torsades de pointes), οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιακή ανακοπή, η αζιθρομυκίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με εν εξελίξει προαρρυθμικές καταστάσεις (ιδιαίτερα σε γυναίκες και σε υπερήλικες ασθενείς), όπως σε:
- Ασθενείς με συγγενή ή τεκμηριωμένη παράταση του διαστήματος QT
- Ασθενείς οι οποίοι επί του παρόντος λαμβάνουν θεραπεία με άλλες δραστικές ουσίες, οι οποίες είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, όπως αντιαρρυθμικά Τάξης ΙΑ (κινιδίνη και προκαϊναμίδη) και Τάξης ΙΙΙ (ντοφετιλίδη, αμιωδαρόνη και σοταλολόλη), σιζαπρίδη και τερφεναδίνη, αντιψυχωσικοί παράγοντες (όπως η πιμοζίδη), αντικαταθλιπτικά (όπως η σιταλοπράμη), φθοριοκινολόνες (όπως η μοξιφλοξασίνη και η λεβοφλοξασίνη)
- Ασθενείς με ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις υποκαλιαιμίας και υπομαγνησιαιμίας
- Ασθενείς με κλινικά σχετιζόμενη βραδυκαρδία, καρδιακή αρρυθμία ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια

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

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

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

Για τη θεραπεία της πνευμονίας από την κοινότητα χρησιμοποιούνται συνήθως συνδυασμοί αντιβιοτικών (κυρίως β-λακτάμη με μακρολίδη). Σε κάθε περίπτωση πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της πνευμονίας από την κοινότητα.

Προειδοποιήσεις για τα έκδοχα
«Ανάλογα με το προϊόν»

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

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

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

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

Ζιδοβουδίνη: Άπαξ δόσεις 1000 mg και πολλαπλές δόσεις 1200 mg ή 600 mg αζιθρομυκίνης είχαν μικρή επίδραση στη φαρμακοκινητική της ζιδοβουδίνης στο πλάσμα ή στην αποβολή αυτής ή του γλυκουρονικού μεταβολίτη της από τα ούρα. Ωστόσο, η χορήγηση αζιθρομυκίνης αύξησε τις συγκεντρώσεις της φωσφορυλιωμένης ζιδοβουδίνης, του κλινικά δραστικού μεταβολίτη της, στα περιφερικά 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 σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450. Πιστεύεται ότι η αζιθρομυκίνη δεν υφίσταται φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις αντίστοιχες με εκείνες της ερυθρομυκίνης και άλλων μακρολιδίων. Η επαγωγή ή η αδρανοποίηση του ηπατικού κυτοχρώματος P450 μέσω του συμπλέγματος κυτοχρώματος-μεταβολίτη δεν συμβαίνει με την αζιθρομυκίνη.

Αλκαλοειδή ερυσιβώδους όλυρας: Λόγω της θεωρητικής πιθανότητας εμφάνισης εργοτισμού δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση αζιθρομυκίνης με παράγωγα ερυσιβώδους όλυρας (βλ. **παράγραφο 4.4**).

Φαρμακοκινητικές μελέτες έχουν διεξαχθεί ανάμεσα στην αζιθρομυκίνη και τα ακόλουθα φάρμακα, τα οποία είναι γνωστό ότι υφίστανται σημαντικό μεταβολισμό μέσω του κυτοχρώματος P450.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Έχει παρατηρηθεί ουδετεροπενία σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία αζιθρομυκίνης και ριφαμπουτίνης. Αν και η ουδετεροπενία έχει συσχετιστεί με τη χρήση της ριφαμπουτίνης, δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση για τον συνδυασμό της με την αζιθρομυκίνη (βλ. παράγραφο 4.8).

Σιλντεναφίλη: Σε φυσιολογικούς υγιείς άρρενες εθελοντές, δεν υπήρχαν ενδείξεις επίδρασης της αζιθρομυκίνης (500 mg ημερησίως για 3 ημέρες) στην AUC και την C_{max} της σιλντεναφίλης ή του κύριου μεταβολίτη της.

Τερφεναδίνη: Φαρμακοκινητικές μελέτες δεν έδειξαν στοιχεία κάποιας αλληλεπίδρασης ανάμεσα στην αζιθρομυκίνη και στην τερφεναδίνη. Έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά, όπου η πιθανότητα τέτοιας αλληλεπίδρασης δεν ήταν δυνατό να αποκλεισθεί εντελώς. Παρόλα αυτά, δεν υπήρξε συγκεκριμένη ένδειξη ότι συνέβη τέτοια αλληλεπίδραση.

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

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

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

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

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

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

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

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

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

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

	Πολύ συχνές (≥1/10)	**Συχνές (≥1/100 έως <1/10)**	**Όχι συχνές (≥1/1.000 έως < 1/100)**	**Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως <1/1.000)**		**Μη γνωστές**
Λοιμώξεις και Παρασιτώσεις			Καντιντίαση Λοίμωξη του κόλπου Πνευμονία Μυκητιασική λοίμωξη Βακτηριακή λοίμωξη Φαρυγγίτιδα Γαστρεντερίτιδα Διαταραχή αναπνευστικού συστήματος Ρινίτιδα Καντιντίαση του στόματος			Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4)

Διαταραχές του Αιμοποιητικού και του Λεμφικού Συστήματος			Λευκοπενία Ουδετεροπενία Ηωσινοφιλία			Θρομβοπενία Αιμολυτική αναιμία
Διαταραχές του Ανοσοποιητικού Συστήματος			Αγγειοοίδημα Υπερευαισθησία			Αναφυλακτική αντίδραση (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του Μεταβολισμού και της Θρέψης			Ανορεξία			
Ψυχιατρικές Διαταραχές			Νευρικότητα Αϋπνία	Διέγερση		Επιθετικότητα Άγχος Παραλήρημα Ψευδαίσθηση
Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος		Κεφαλαλγία	Ζάλη Υπνηλία Δυσγευσία Παραισθησία			Λιποθυμικό επεισόδιο Σπασμοί Υπαισθησία Ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα Ανοσμία Αγευσία Παροσμία Μυασθένεια gravis (βλ. παράγραφο 4.4)
Οφθαλμικές Διαταραχές			Οπτική διαταραχή			
Διαταραχές του Ωτός και του Λαβυρίνθου			Διαταραχή του ωτός Ίλιγγος			Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, περιλαμβανομένης της κώφωσης και/ή των εμβοών
Καρδιακές Διαταραχές			Αίσθημα παλμών			Torsades de pointes (Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου) (βλ. παράγραφο 4.4), Αρρυθμία (βλ.

						παράγραφο 4.4) περιλαμβανομένης της κοιλιακής ταχυκαρδίας Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο (βλ. παράγραφο 4.4)
Αγγειακές Διαταραχές			Έξαψη			Υπόταση
Διαταραχές του Αναπνευστικού Συστήματος, του Θώρακα και του Μεσοθωρακίου			Δύσπνοια Επίσταξη			
Διαταραχές του Γαστρεντερικού	Διάρροια	Έμετος Κοιλιακό άλγος Ναυτία	Δυσκοιλιότητα Μετεωρισμός Δυσπεψία Γαστρίτιδα Δυσφαγία Διάταση της κοιλίας Ξηροστομία Ερυγή Εξέλκωση του στόματος Υπερέκκριση σιέλου			Παγκρεατίτιδα Δυσχρωματισμός της γλώσσας
Διαταραχές του Ήπατος και των Χοληφόρων				Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική Ίκτερος χολοστατικός		Ηπατική ανεπάρκεια (η οποία σπανίως κατέληξε σε θάνατο) (βλ. παράγραφο 4.4) Ηπατίτιδα κεραυνοβόλος Ηπατική νέκρωση
Διαταραχές του Δέρματος και του Υποδόριου Ιστού			Εξάνθημα Κνησμός Κνίδωση Δερματίτιδα Ξηροδερμία Υπεριδρωσία	Αντίδραση από φωτοευαισθησία Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση (AGEP)*§		Σύνδρομο Stevens-Johnson Τοξική επιδερμική νεκρόλυση Πολύμορφο ερύθημα

				Φαρμακευτική Αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS)*§		
Διαταραχές του Μυοσκελετικού Συστήματος και του Συνδετικού Ιστού			Οστεοαρθρίτιδα Μυαλγία Οσφυαλγία Αυχεναλγία			Αρθραλγία
Διαταραχές των Νεφρών και των Ουροφόρων Οδών			Δυσουρία Άλγος νεφρού			Νεφρική ανεπάρκεια οξεία Νεφρίτιδα διάμεση
Διαταραχές του Αναπαραγωγικού Συστήματος και του Μαστού			Μητρορραγία Διαταραχή όρχεων			
Γενικές Διαταραχές και Καταστάσεις της Οδού Χορήγησης			Οίδημα Εξασθένιση Αίσθημα κακουχίας Κόπωση Οίδημα προσώπου Θωρακικό άλγος Πυρεξία Άλγος Περιφερικό οίδημα			

Εργαστηριακές Παράμετροι		Αριθμός λεμφοκυττά-ρων μειωμένος Αριθμός ηωσινοφίλων αυξημένος Διττανθρακικά αίματος μειωμένα Βασεόφιλα λευκοκύτταρα αυξημένα Μονοκύτταρα αυξημένα Ουδετερόφιλα αυξημένα	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη Χολερυθρίνη αίματος αυξημένη Ουρία αίματος αυξημένη Κρεατινίνη αίματος αυξημένη Κάλιο αίματος μη φυσιολογικό Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη Χλωριούχα αυξημένα Γλυκόζη αυξημένη Αιμοπετάλια αυξημένα Αιματοκρίτης μειωμένος Διττανθρακικά αυξημένα Νάτριο μη φυσιολογικό			
Κακώσεις και δηλητηριάσεις			Επιπλοκή μετά από θεραπευτικό χειρισμό			

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών
Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα
Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: http://www.eof.gr

Κύπρος
Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Φαξ: + 357 22608649
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs.

4.9 Υπερδοσολογία

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

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμικροβιακά, Μακρολίδια, Κωδικός ATC: J01FA10

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

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

Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς
Η παράταση του διαστήματος QTc μελετήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλη μελέτη σε 116 υγιείς εθελοντές, οι οποίοι έλαβαν είτε μόνο χλωροκίνη (1000 mg) ή σε συνδυασμό με αζιθρομυκίνη (500 mg, 1000 mg και 1500 mg άπαξ ημερησίως). Η συγχορήγηση με αζιθρομυκίνη αύξησε το διάστημα QTc με τρόπο εξαρτώμενο από τη δοσολογία και τη συγκέντρωση. Σε σύγκριση με μόνο τη χλωροκίνη, οι μέγιστες μέσες (άνω όριο εμπιστοσύνης 95%) αυξήσεις στο QTcF ήταν 5 (10) ms, 7 (12) ms και 9 (14) ms με τη συγχορήγηση 500 mg, 1000 mg και 1500 mg αζιθρομυκίνης, αντίστοιχα.

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

Η πλέον συνηθισμένη ριβοσωμιακή τροποποίηση, η οποία καθορίζει τη μειωμένη δέσμευση των μακρολιδίων, είναι η μετα-μεταγραφική (N_6)-διμεθυλοποίηση της αδενίνης σε νουκλεοτίδιο 2058 (σύστημα αρίθμησης *Escherichia coli*) του 23S rRNA από μεθυλάσες που κωδικοποιούνται από τα γονίδια *erm* (*e*rythromycin *r*ibosome *m*ethylase). Οι ριβοσωμιακές τροποποιήσεις συχνά καθορίζουν τη διασταυρούμενη αντοχή (φαινότυπος MLS_B) με άλλες κατηγορίες αντιβιοτικών, των οποίων τα ριβοσωμιακά σημεία δέσμευσης επικαλύπτονται με εκείνα των μακρολιδίων: οι λινκοζαμίδες (συμπεριλαμβανομένης της κλινδαμυκίνης) και οι στρεπτογραμίνες Β (οι οποίες περιλαμβάνουν για παράδειγμα το quinupristin από το quinupristin/dalfopristin). Διαφορετικά γονίδια *erm* υπάρχουν σε διάφορα βακτηριακά είδη, ιδίως σε στρεπτόκοκκους και σταφυλόκοκκους. Η ευαισθησία στα μακρολίδια μπορεί επίσης να επηρεαστεί από λιγότερα συνήθεις μεταλλαξιογόνες αλλαγές στα νουκλεοτίδια A2058 και A2059 και σε κάποιες άλλες θέσεις του 23S rRNA ή στη μεγάλη υποομάδα των ριβοσωμιακών πρωτεϊνών L4 και L22.

Οι αντλίες εκροής εμφανίζονται σε ποικιλία ειδών, συμπεριλαμβανομένων των gram αρνητικών, όπως ο *Haemophilus influenzae* (όπου και ενδέχεται να καθορίζουν εγγενώς υψηλότερες Ελάχιστες Ανασταλτικές Συγκεντρώσεις (MICs) και των σταφυλόκοκκων. Στους στρεπτόκοκκους και τους εντερόκοκκους, τα γονίδια *mef*(A) κωδικοποιούν μία αντλία ροής που αναγνωρίζει μακρολίδια με 14-μελή και 15-μελή λακτονικό δακτύλιο (στα οποία περιλαμβάνονται αντιστοίχως η ερυθρομυκίνη και η αζιθρομυκίνη).

Μεθοδολογία καθορισμού της in vitro ευαισθησίας των βακτηρίων στην αζιθρομυκίνη
Οι έλεγχοι ευαισθησίας θα πρέπει να διενεργούνται με πρότυπες εργαστηριακές μεθόδους, όπως είναι αυτές που περιγράφει το Ίδρυμα Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων (CLSI). Σε αυτές περιλαμβάνονται μέθοδοι αραίωσης (καθορισμός MIC) και μέθοδοι ευαισθησίας αντιμικροβιακών δίσκων. Τόσο το CLSI όσο και η Ευρωπαϊκή Επιτροπή για την Εξέταση Αντιμικροβιακής Ευαισθησίας (EUCAST) παρέχουν επεξηγηματικά κριτήρια για τις εν λόγω μεθόδους.
Βάσει αριθμού μελετών, συνιστάται η in vitro δραστηριότητα της αζιθρομυκίνης να εξετάζεται σε ατμοσφαιρικό αέρα, ούτως ώστε να διασφαλιστεί το φυσιολογικό pH του θρεπτικού μέσου. Οι αυξημένες τάσεις CO_2, οι οποίες χρησιμοποιούνται συχνά για τους στρεπτόκοκκους και τα αναερόβια και περιστασιακά για άλλα είδη, προκαλούν μείωση στο pH του μέσου. Το γεγονός αυτό έχει μεγαλύτερη ανεπιθύμητη επίδραση στην προφανή δραστικότητα της αζιθρομυκίνης από ότι στα άλλα μακρολίδια.

Τα όρια ευαισθησίας του CLSI, βάσει του ελέγχου μικροαραίωσης σε ζωμό ή αραίωσης σε άγαρ, με επώαση σε ατμοσφαιρικό αέρα, αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα.

Ερμηνευτικά Κριτήρια Ευαισθησίας του CLSI Βάσει Αραίωσης

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

[α] Περιλαμβάνει *Streptococcus pneumoniae*, β-αιμολυτικούς στρεπτόκοκκους και πρασινίζοντες στρεπτόκοκκους.
[β] Επί του παρόντος, η απουσία δεδομένων για ανθεκτικά στελέχη αποκλείει τον καθορισμό οποιασδήποτε κατηγορίας άλλης από αυτής των ευαίσθητων στελεχών. Εάν στελέχη δίνουν αποτελέσματα MIC διαφορετικά από αυτά των ευαίσθητων στελεχών, τότε αυτά πρέπει να αποσταλούν σε ένα εργαστήριο αναφοράς για περαιτέρω δοκιμασίες.
Επώαση σε ατμοσφαιρικό αέρα.
CLSI = Ίδρυμα Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων, MIC = Ελάχιστη Ανασταλτική Συγκέντρωση.
Πηγή:, CLSI, 2012. CLSI, 2010.

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

Επεξηγηματικά Κριτήρια του CLSI βάσει Διάχυσης Δίσκου

	Διάμετρος ζώνης αναστολής δίσκου (mm)		
Οργανισμός	**Ευαίσθητο**	**Ενδιάμεσο**	**Ανθεκτικό**
Είδη *Haemophilus*	≥12	-	-
Moraxella catarrhalis	≥26	-	-
Neisseria meningitidis	≥20	-	-
Staphylococcus aureus	≥18	14-17	≤13
Στρεπτόκοκκοι [α]	≥18	14-17	≤13

[α] Περιλαμβάνει *Streptococcus pneumoniae*, β-αιμολυτικούς στρεπτόκοκκους και πρασινίζοντες στρεπτόκοκκους.
Επώαση σε ατμοσφαιρικό αέρα.
CLSI = Ίδρυμα Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων, mm = Χιλιοστόμετρα.
Πηγή: CLSI, 2012, CLSI, 2010.

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

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

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

Επώαση σε ατμοσφαιρικό αέρα.
CLSI = Ίδρυμα Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων, MIC = Ελάχιστη Ανασταλτική Συγκέντρωση, mm = Χιλιοστόμετρα.
Πηγή: CLSI, 2012.

Η EUCAST έχει ορίσει όρια ευαισθησίας για την αζιθρομυκίνη, βάσει του καθορισμού της MIC. Τα όρια ευαισθησίας EUCAST αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα.

Όρια Ευαισθησίας EUCAST για Αζιθρομυκίνη

	MIC (mg/L)	
Παθογόνα Μικρόβια	**Ευαίσθητο**	**Ανθεκτικό**
Staphylococcus spp	≤1	>2
Streptococcus spp (Group A,B,C,G)	≤0,25	>0,5
Streptococcus pneumoniae	≤0,25	>0,5
Haemophilus influenzae	≤0,12	>4
Moraxella catarrhalis	≤0,5	>0,5
Neisseria gonorrhoeae	≤0,25	>0,5

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

Αντιμικροβιακό Φάσμα

Η αντοχή στην αζιθρομυκίνη μπορεί να είναι εγγενής ή επίκτητη. Υπάρχουν τρεις κύριοι μηχανισμοί ανάπτυξης αντοχής των βακτηρίων: η τροποποίηση της θέσης στόχου, η τροποποίηση της μεταφοράς του αντιβιοτικού και η τροποποίηση του αντιβιοτικού.

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

Ο επιπολασμός της επίκτητης αντοχής ενδέχεται να ποικίλλει γεωγραφικά και χρονικά για επιλεγμένα είδη και είναι επιθυμητή η παροχή πληροφοριών σχετικά με την αντοχή τοπικά, ειδικά κατά τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων. Όταν η επικράτηση της ανθεκτικότητας σε τοπικό επίπεδο είναι τέτοια, ώστε η χρησιμότητα του φαρμάκου να τίθεται υπό αμφισβήτηση, τουλάχιστον για ορισμένους τύπους λοιμώξεων, είναι αναγκαίο να ζητείται η συμβουλή ειδικού.

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

Πίνακας: Αντιμικροβιακό φάσμα azithromycin

Είδη συνήθως ευαίσθητα στην αζιθρομυκίνη
Gram αρνητικοί μικροοργανισμοί
*Haemophilus influenza**
*Moraxella catarrhalis**

Άλλοι μικροοργανισμοί
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydia trachomatis
Legionella pneumophila
Mycobacterium avium
*Mycoplasma pneumonia**
Είδη των οποίων η αποκτηθείσα αντοχή μπορεί να αποτελεί πρόβλημα
Gram θετικοί μικροοργανισμοί
*Staphylococcus aureus**
Streptococcus agalactiae
*Streptococcus pneumoniae**
*Streptococcus pyogenes**
Άλλοι μικροοργανισμοί
Ureoplasma urealyticum
Ενδογενώς ανθεκτικοί μικροοργανισμοί
Αερόβιοι Gram θετικοί μικροοργανισμοί
Staphylococcus aureus – ανθεκτικά στελέχη στη μεθικιλλίνη και στην ερυθρομυκίνη
Streptococcus pneumoniae – ανθεκτικά στελέχη στην πενικιλλίνη
Αερόβιοι Gram αρνητικοί μικροοργανισμοί
Escherischia coli
Pseudomonas aeruginosa
Klebsiella spp
Αναερόβιοι Gram αρνητικοί μικροοργανισμοί
Bacteroides fragilis group

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε συνέχεια της αξιολόγησης μελετών που διενεργήθηκαν σε παιδιά, η χρήση της αζιθρομυκίνης δε συνιστάται για τη θεραπεία της ελονοσίας, ούτε ως μονοθεραπεία ούτε σε συνδυασμό με χλωροκίνη ή με φάρμακα που βασίζονται στην αρτεμισινίνη, καθώς δε διαπιστώθηκε μη κατωτερότητα έναντι των ανθελονοσιακών φαρμάκων που συνιστώνται στη θεραπεία της μη επιπλεγμένης ελονοσίας.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

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

Φαρμακοκινητικές μελέτες στον άνθρωπο απέδειξαν την ύπαρξη σημαντικά υψηλότερων συγκεντρώσεων της αζιθρομυκίνης στους ιστούς σε σχέση με το πλάσμα (μέχρι 50 φορές μεγαλύτερες της μέγιστης συγκέντρωσης του φαρμάκου που παρατηρήθηκε στο πλάσμα), γεγονός που υποδεικνύει ότι το φάρμακο δεσμεύεται σε μεγάλο ποσοστό από τους ιστούς. Οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στους ιστούς, όπως είναι οι πνεύμονες, οι αμυγδαλές και ο προστάτης, υπερβαίνουν την MIC_{90} (Ελάχιστη Ανασταλτική Συγκέντρωση) για τα πιθανά παθογόνα μετά τη χορήγηση μιας άπαξ δόσης του φαρμάκου 500 mg. Υψηλές

συγκεντρώσεις αζιθρομυκίνης βρέθηκαν σε ιστούς του γεννητικού συστήματος της γυναίκας 96 ώρες μετά από άπαξ από του στόματος δόση 500 mg αζιθρομυκίνης.

Αποβολή
Ο τελικός χρόνος ημιζωής της αποβολής του φαρμάκου από το πλάσμα εκφράζει με ακρίβεια τον χρόνο ημιζωής της αποβολής του από τους ιστούς, που είναι 2-4 ημέρες. Περίπου 12% της δόσης που χορηγείται ενδοφλεβίως απεκκρίνεται στα ούρα σαν αμετάβλητο φάρμακο σε διάστημα 3 ημερών, το δε μεγαλύτερο ποσοστό αυτού απεκκρίνεται τις πρώτες 24 ώρες. Η απέκκριση της αζιθρομυκίνης από τη χολή αποτελεί την κύρια οδό απομάκρυνσης για το αμετάβλητο φάρμακο μετά την από του στόματος χορήγηση. Πολύ υψηλές συγκεντρώσεις του αμετάβλητου φαρμάκου ανευρίσκονται στη χολή, μαζί με 10 μεταβολίτες που σχηματίζονται με N- και O-απομεθυλίωση, με υδροξυλίωση του δακτυλίου της δεσοζαμίνης και των αγλυκονικών δακτυλίων και με διάσπαση του συμπλόκου της κλαδινόζης. Η σύγκριση των αποτελεσμάτων της υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC) και των μικροβιολογικών αναλυτικών μεθόδων στους ιστούς, υποδεικνύει ότι οι μεταβολίτες δεν παίζουν κανένα ρόλο στην αντιμικροβιακή δραστικότητα της αζιθρομυκίνης.

Φαρμακοκινητική σε ειδικές ομάδες ασθενών

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

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

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία 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

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Η **Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος** φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **AZITHROMYCIN για τη μορφή: Κόνις για διάλυμα προς έγχυση περιεκτικότητας 500mg/vial,** τροποποιείται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

«Όνομα Προϊόντος», 500mg/φιαλίδιο, κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 mg αζιθρομυκίνης (ως διϋδρική 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

Το «Όνομα Προϊόντος» κόνις για διάλυμα προς έγχυση ενδείκνυται για τη θεραπεία της εξωνοσοκομειακής πνευμονίας, που οφείλεται σε *Chlamydophila pneumoniae, Haemophilus influenzae, Legionella pneumophila*, *Moxarella catarrhalis, Mycoplasma pneumoniae,* ή *Streptococcus pneumoniae* σε ασθενείς που απαιτείται έναρξη θεραπείας ενδοφλέβια.

Το «Όνομα Προϊόντος» κόνις για διάλυμα προς έγχυση ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία της φλεγμονώδους νόσου της πυέλου, που οφείλεται σε ευαίσθητα στελέχη μικροοργανισμών, συμπεριλαμβανομένων των C*hlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoea, Mycoplasma hominis*, σε ασθενείς που απαιτείται έναρξη θεραπείας ενδοφλέβια.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Χρήση σε ενήλικες και εφήβους (> 12 ετών)

Για τη θεραπεία της εξωνοσοκομειακής πνευμονίας που οφείλεται σε ευαίσθητους μικροοργανισμούς, η συνιστώμενη δόση είναι 500 mg ενδοφλεβίως ως εφάπαξ ημερήσια δόση για τουλάχιστον 2 ημέρες. Η ενδοφλέβια θεραπεία με αζιθρομυκίνη πρέπει να συνεχίζεται με θεραπεία από του στόματος ως άπαξ 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 σε ευαίσθητους μικροοργανισμούς, η συνιστώμενη δόση είναι 500 mg ενδοφλεβίως ως άπαξ ημερήσια δόση για 1 ή 2 ημέρες. Η ενδοφλέβια θεραπεία με αζιθρομυκίνη πρέπει να συνεχίζεται με θεραπεία από του στόματος ως άπαξ 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.

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

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

Ασθενείς με Ηπατική Δυσλειτουργία
Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία χρησιμοποιείται η ίδια δόση με εκείνη των ενηλίκων ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4). Η αζιθρομυκίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Τρόπος χορήγησης
Το προϊόν μετά την ανασύσταση και αραίωση χρησιμοποιείται μόνο για χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση. **Το «Όνομα Προϊόντος» δεν πρέπει να χορηγείται ως ταχεία άπαξ ενδοφλέβια ένεση ή ενδομυϊκή ένεση** (βλ. παράγραφο 4.4 και 6.6).

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 1 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

α δόση 500 mg αζιθρομυκίνης, κόνεως για διάλυμα προς έγχυση, αραιωμένη όπως παραπάνω, να εγχύεται σε χρονική περίοδο όχι μικρότερη της μίας ώρας.

4.3 Αντενδείξεις

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

Η ταυτόχρονη χορήγηση μακρολιδίων με σιζαπρίδη αντενδείκνυται.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπερευαισθησία
Όπως και με την ερυθρομυκίνη και τα άλλα μακρολίδια, έχουν αναφερθεί σπανίως σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, που συμπεριλαμβάνουν το αγγειοοίδημα και την αναφυλαξία (σπανίως θανατηφόρα), και Δερματολογικές αντιδράσεις, που συμπεριλαμβάνουν την Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση (AGEP), το Σύνδρομο Stevens Johnson (SJS), την Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN) (σπανίως θανατηφόρα) και τη Φαρμακευτική Αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS). Μερικές από αυτές τις αντιδράσεις που προέκυψαν μετά από χορήγηση αζιθρομυκίνης είχαν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υποτροπιαζόντων συμπτωμάτων τα οποία απαιτούσαν μεγαλύτερη περίοδο παρακολούθησης και θεραπείας.

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

Ηπατοτοξικότητα
Επειδή το ήπαρ είναι η κύρια οδός απέκκρισης της αζιθρομυκίνης, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μη φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας, ηπατίτιδας (περιλαμβανομένης της κεραυνοβόλου ηπατίτιδας), χολοστατικού ίκτερου, ηπατικής

νέκρωσης και ηπατικής ανεπάρκειας, μερικές από τις οποίες έχουν οδηγήσει σε θάνατο (βλ. παράγραφο 4.8). Κάποιοι ασθενείς ενδέχεται να είχαν προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή ενδέχεται να είχαν λάβει άλλα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα.

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

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

Παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας
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.

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

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

Το *C. difficile* παράγει τοξίνες Α και Β που συμβάλλουν στην εμφάνιση CDAD. Στελέχη *C. difficile* που παράγουν τοξίνες αυξάνουν τη νοσηρότητα και τη θνητότητα, καθώς αυτές οι λοιμώξεις μπορεί να είναι ανθεκτικές στην αντιμικροβιακή θεραπεία και ενδέχεται να οδηγήσουν σε κολεκτομή. Το ενδεχόμενο CDAD πρέπει να εξετάζεται σε όλους τους ασθενείς που παρουσιάζουν διάρροια μετά από χρήση αντιβιοτικών. Επίσης, χρειάζεται να ληφθεί αναλυτικό ιατρικό ιστορικό εφόσον έχει αναφερθεί ότι η CDAD μπορεί να εμφανιστεί ως και 2 μήνες μετά τη χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων.

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

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

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

Παράταση του διαστήματος QT
Παράταση της καρδιακής επαναπόλωσης και του διαστήματος QT, η οποία ενέχει κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακών αρρυθμιών και torsades de pointes (κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου),

έχουν παρατηρηθεί σε θεραπεία με μακρολίδια, συμπεριλαμβανομένης της αζιθρομυκίνης (βλ. παράγραφο 4.8). Επομένως, καθώς οι ακόλουθες καταστάσεις ενδέχεται να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών (συμπεριλαμβανομένου του torsades de pointes), οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιακή ανακοπή, η αζιθρομυκίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με εν εξελίξει προαρρυθμικές καταστάσεις (ιδιαίτερα οι γυναίκες και οι υπερήλικες ασθενείς) όπως σε:

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

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

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 «Όνομα Προϊόντος» δεν πρέπει να χορηγείται ως ταχεία άπαξ ενδοφλέβια ένεση ή ενδομυϊκή ένεση** (βλ. παραγράφο 4.2 και παράγραφο 6.6).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντιόξινα: Σε φαρμακοκινητική μελέτη στην οποία εξετάσθηκε η επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης αντιόξινων και αζιθρομυκίνης, δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην ολική βιοδιαθεσιμότητα παρότι οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό του αίματος μειώθηκαν κατά προσέγγιση 25%. Σε ασθενείς που λαμβάνουν παράλληλα αζιθρομυκίνη και αντιόξινα, τα φάρμακα δεν πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα.

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

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

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

διάρκεια της θεραπείας με αζιθρομυκίνη και μετά τη διακοπή της.

Ζιδοβουδίνη: Άπαξ δόσεις 1000 mg και πολλαπλές δόσεις 1200 mg ή 600 mg αζιθρομυκίνης είχαν μικρή επίδραση στη φαρμακοκινητική της ζιδοβουδίνης στο πλάσμα ή στην αποβολή αυτής ή του γλυκουρονικού μεταβολίτη της από τα ούρα. Ωστόσο, η χορήγηση αζιθρομυκίνης αύξησε τις συγκεντρώσεις της φωσφορυλιωμένης ζιδοβουδίνης, του κλινικά δραστικού μεταβολίτη της, στα περιφερικά 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 σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450. Πιστεύεται ότι η αζιθρομυκίνη δεν υφίσταται φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις αντίστοιχες με εκείνες της ερυθρομυκίνης και άλλων μακρολιδίων. Η επαγωγή ή η αδρανοποίηση του ηπατικού κυτοχρώματος P450 μέσω του συμπλέγματος κυτοχρώματος-μεταβολίτη δεν συμβαίνει με την αζιθρομυκίνη.

Αλκαλοειδή ερυσιβώδους όλυρας: Λόγω της θεωρητικής πιθανότητας εμφάνισης εργοτισμού δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση αζιθρομυκίνης με παράγωγα ερυσιβώδους όλυρας (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακοκινητικές μελέτες έχουν διεξαχθεί ανάμεσα στην αζιθρομυκίνη και τα ακόλουθα φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι υφίστανται σημαντικό μεταβολισμό μέσω του κυτοχρώματος P450.

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

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

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

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

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

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

Φλουκοναζόλη: Η συγχορήγηση μίας άπαξ δόσης αζιθρομυκίνης 1200 mg δεν μετέβαλε την φαρμακοκινητική μίας εφάπαξ δόσης φλουκοναζόλης800 mg . Η συνολική έκθεση και ο χρόνος ημιζωής της αζιθρομυκίνης δεν μεταβλήθηκαν από τη συγχορήγηση φλουκοναζόλης, ωστόσο παρατηρήθηκε μία μείωση στη C_{max} (18%) η οποία δεν ήταν κλινικά σημαντική.

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

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

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

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

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

Έχει παρατηρηθεί ουδετεροπενία σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία αζιθρομυκίνης και ριφαμπουτίνης. Αν και η ουδετεροπενία έχει συσχετιστεί με τη χρήση της ριφαμπουτίνης, δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση για τον συνδυασμό της με την αζιθρομυκίνη (βλ. παράγραφο 4.8).

Σιλντεναφίλη: Σε φυσιολογικούς υγιείς άρρενες εθελοντές δεν υπήρχαν ενδείξεις επίδρασης της αζιθρομυκίνης (500 mg ημερησίως για 3 ημέρες) στην C_{max} και την AUC της σιλντεναφίλης ή του κύριου μεταβολίτη της.

Τερφεναδίνη: Φαρμακοκινητικές μελέτες δεν έδειξαν στοιχεία κάποιας αλληλεπίδρασης ανάμεσα στην αζιθρομυκίνη και στην τερφεναδίνη. Έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά όπου η πιθανότητα τέτοιας αλληλεπίδρασης δεν ήταν δυνατό να αποκλεισθεί εντελώς. Παρόλα αυτά, δεν υπήρξε συγκεκριμένη ένδειξη ότι συνέβη τέτοια αλληλεπίδραση.

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

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

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

Σιζαπρίδη: Η σιζαπρίδη μεταβολίζεται στο ήπαρ από το ένζυμο CYP 3A4. Επειδή τα μακρολίδια αναστέλλουν το ένζυμο αυτό, η σύγχρονη χορήγηση της σιζαπρίδης με τις ουσίες αυτές μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών του καρδιακού ρυθμού (παράταση

του διαστήματος QT, κοιλιακές αρρυθμίες, TORSADE DE POINTES). Γι'αυτό να μη συγχορηγείται η σιζαπρίδη με τα φάρμακα αυτά.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

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

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

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

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

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

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

	Πολύ συχνές (≥1/10)	**Συχνές (≥1/100 έως <1/10)**	**Όχι συχνές (≥1/1.000 έως < 1/100)**	**Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως <1/1.000)**		**Μη γνωστές**
Λοιμώξεις και Παρασιτώσεις			Καντιντίαση Λοίμωξη του κόλπου Πνευμονία			Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα (βλ. παράγραφο

			Μυκητιασική λοίμωξη Βακτηριακή λοίμωξη Φαρυγγίτιδα Γαστρεντερίτιδα Διαταραχή αναπνευστικού συστήματος Ρινίτιδα Καντιντίαση του στόματος			4.4)
Διαταραχές του Αιμοποιητικού και του Λεμφικού Συστήματος			Λευκοπενία Ουδετεροπενία Ηωσινοφιλία			Θρομβοπενία Αιμολυτική αναιμία
Διαταραχές του Ανοσοποιητικού Συστήματος			Αγγειοοίδημα Υπερευαισθησία			Αναφυλακτική αντίδραση (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του Μεταβολισμού και της Θρέψης			Ανορεξία			
Ψυχιατρικές Διαταραχές			Νευρικότητα Αϋπνία	Διέγερση		Επιθετικότητα Άγχος Παραλήρημα Ψευδαίσθηση
Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος		Κεφαλαλγία	Ζάλη Υπνηλία Δυσγευσία Παραισθησία			Λιποθυμικό επεισόδιο Σπασμοί Υπαισθησία Ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα Ανοσμία Αγευσία Παροσμία Μυασθένεια gravis (βλ. παράγραφο 4.4)
Οφθαλμικές Διαταραχές			Οπτική διαταραχή			
Διαταραχές του Ωτός και του Λαβυρίνθου			Διαταραχή του ωτός Ίλιγγος			Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, περιλαμβανομένης της κώφωσης και ή των εμβοών
Καρδιακές Διαταραχές			Αίσθημα παλμών			Torsades de pointes (Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου)

						(βλ. παράγραφο 4.4), Αρρυθμία (βλ. παράγραφο 4.4) περιλαμβανομένης της κοιλιακής ταχυκαρδίας Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο (βλ. παράγραφο 4.4)
Αγγειακές Διαταραχές			Έξαψη			Υπόταση
Διαταραχές του Αναπνευστικού Συστήματος, του Θώρακα και του Μεσοθωρακίου			Δύσπνοια Επίσταξη			
Διαταραχές του Γαστρεντερικού	Διάρροια	Έμετος Κοιλιακό άλγος Ναυτία	Δυσκοιλιότητα Μετεωρισμός Δυσπεψία Γαστρίτιδα Δυσφαγία Διάταση της κοιλίας Ξηροστομία Ερυγή Εξέλκωση του στόματος Υπερέκκριση σιέλου			Παγκρεατίτιδα Δυσχρωματισμός της γλώσσας
Διαταραχές του Ήπατος και των Χοληφόρων				Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική Ίκτερος χολοστατικός		Ηπατική ανεπάρκεια (η οποία σπανίως κατέληξε σε θάνατο) (βλ. παράγραφο 4.4) Ηπατίτιδα κεραυνοβόλος Ηπατική νέκρωση
Διαταραχές του Δέρματος και του Υποδόριου Ιστού			Εξάνθημα Κνησμός Κνίδωση Δερματίτιδα Ξηροδερμία Υπεριδρωσία	Αντίδραση από φωτοευαισθησία Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματι		Σύνδρομο Stevens-Johnson Τοξική επιδερμική νεκρόλυση Πολύμορφο

				κή Φλυκταίνωση (AGEP)*§ Φαρμακευτική Αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS)*§		ερύθημα
Διαταραχές του Μυοσκελετικού Συστήματος και του Συνδετικού Ιστού			Οστεοαρθρίτιδα Μυαλγία Οσφυαλγία Αυχεναλγία			Αρθραλγία
Διαταραχές των Νεφρών και των Ουροφόρων Οδών			Δυσουρία Άλγος νεφρού			Νεφρική ανεπάρκεια οξεία Νεφρίτιδα διάμεση
Διαταραχές του Αναπαραγωγικού Συστήματος και του Μαστού			Μητρορραγία Διαταραχή όρχεων			
Γενικές Διαταραχές και Καταστάσεις της Οδού Χορήγησης		Άλγος της θέσης ένεσης φλεγμονή της θέσης ένεσης	Οίδημα Εξασθένιση Αίσθημα κακουχίας Κόπωση Οίδημα προσώπου Θωρακικό άλγος Πυρεξία Άλγος Περιφερικό οίδημα			
Εργαστηριακές Παράμετροι		Αριθμός λεμφοκυττάρων μειωμένος Αριθμός ηωσινοφίλων αυξημένος Διττανθρακικά αίματος μειωμένα Βασεόφιλα λευκοκύτταρα αυξημένα	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη Χολερυθρίνη αίματος αυξημένη Ουρία αίματος αυξημένη Κρεατινίνη αίματος αυξημένη Κάλιο αίματος μη φυσιολογικό Αλκαλική			

		Μονοκύτταρα αυξημένα Ουδετερόφιλα αυξημένα	φωσφατάση αίματος αυξημένη Χλωριούχα αυξημένα Γλυκόζη αυξημένη Αιμοπετάλια αυξημένα Αιματοκρίτης μειωμένος Διττανθρακικά αυξημένα Νάτριο μη φυσιολογικό			
Κακώσεις και Δηλητηριάσεις			Επιπλοκή μετά από θεραπευτικό χειρισμό			

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών
Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα
Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: http://www.eof.gr

Κύπρος
Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Φαξ: + 357 22608649
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

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

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμικροβιακά, Μακρολίδια, Κωδικός ATC: J01FA10

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

Α. Το μοριακό της βάρος είναι 749,0.

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

Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς
Η παράταση του διαστήματος QTc μελετήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων σκελών κλινική δοκιμή σε 116 υγιείς εθελοντές, οι οποίοι έλαβαν είτε μόνο χλωροκίνη (1000 mg) ή σε συνδυασμό με αζιθρομυκίνη (500 mg, 1000 mg και 1500 mg άπαξ ημερησίως). Η συγχορήγηση με αζιθρομυκίνη αύξησε το διάστημα QTc με τρόπο εξαρτώμενο από τη δοσολογία και τη συγκέντρωση. Σε σύγκριση με μόνο τη χλωροκίνη, οι μέγιστες μέσες (άνω όριο εμπιστοσύνης 95%) αυξήσεις στο QTcF ήταν 5 (10) ms, 7 (12) ms και 9 (14) ms με τη συγχορήγηση 500 mg, 1000 mg και 1500 mg αζιθρομυκίνης, αντίστοιχα.

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

Η πλέον συνηθισμένη ριβοσωμιακή τροποποίηση, η οποία καθορίζει τη μειωμένη δέσμευση των μακρολιδίων, είναι η μετα-μεταγραφική (N_6)-διμεθυλοποίηση της αδενίνης σε νουκλεοτίδιο 2058 (σύστημα αρίθμησης *Escherichia coli*) του 23S rRNA από μεθυλάσες που κωδικοποιούνται από τα γονίδια *erm* (*e*rythromycin *r*ibosome *m*ethylase) Οι ριβοσωμιακές τροποποιήσεις συχνά καθορίζουν τη διασταυρούμενη αντοχή (φαινότυπος MLS_B) με άλλες κατηγορίες αντιβιοτικών, των οποίων τα ριβοσωμιακά σημεία δέσμευσης επικαλύπτονται με εκείνα των μακρολιδίων: οι λινκοζαμίδες (συμπεριλαμβανομένης της κλινδαμυκίνης) και οι στρεπτογραμίνες Β (οι οποίες περιλαμβάνουν για παράδειγμα το quinupristin από το quinupristin/dalfopristin). Διαφορετικά γονίδια *erm* υπάρχουν σε διάφορα βακτηριακά είδη, ιδίως σε στρεπτόκοκκους και σταφυλόκοκκους. Η ευαισθησία στα μακρολίδια μπορεί επίσης να επηρεαστεί από λιγότερο συνήθεις μεταλλαξιογόνες αλλαγές στα νουκλεοτίδια Α2058 και Α2059 και σε κάποιες άλλες θέσεις του 23S rRNA ή στη μεγάλη υποομάδα των ριβοσωμιακών πρωτεϊνών L4 και L22.

Οι αντλίες εκροής εμφανίζονται σε ποικιλία ειδών, συμπεριλαμβανομένων των gram αρνητικών, όπως ο *Haemophilus influenzae* (όπου και ενδέχεται να καθορίζουν εγγενώς υψηλότερες ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (MICs)) και των σταφυλόκοκκων Στους στρεπτόκοκκους και τους εντερόκοκκους, τα γονίδια *mef*(A) κωδικοποιούν μία αντλία εκροής που αναγνωρίζει μακρολίδια με 14-μελή και 15-μελή λακτονικό δακτύλιο (στα οποία περιλαμβάνονται αντιστοίχως η ερυθρομυκίνη και η αζιθρομυκίνη).

Μεθοδολογία καθορισμού της in vitro ευαισθησίας των βακτηρίων στην αζιθρομυκίνη
Οι έλεγχοι ευαισθησίας θα πρέπει να διενεργούνται με πρότυπες εργαστηριακές μεθόδους, όπως είναι αυτές που περιγράφει το Ίδρυμα Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων (CLSI). Σε αυτές περιλαμβάνονται μέθοδοι αραίωσης (καθορισμός MIC) και μέθοδοι ευαισθησίας αντιμικροβιακών δίσκων. Τόσο το CLSI όσο και η Ευρωπαϊκή Επιτροπή για την Εξέταση Αντιμικροβιακής Ευαισθησίας (EUCAST) παρέχουν επεξηγηματικά κριτήρια για τις εν λόγω μεθόδους.

Βάσει αριθμού μελετών, συνιστάται η in vitro δραστηριότητα της αζιθρομυκίνης να εξετάζεται σε ατμοσφαιρικό αέρα, ούτως ώστε να διασφαλιστεί το φυσιολογικό pH του θρεπτικού μέσου. Οι αυξημένες τάσεις CO_2, οι οποίες χρησιμοποιούνται συχνά για τους στρεπτόκοκκους και τα αναερόβια και περιστασιακά για άλλα είδη, προκαλούν μείωση στο pH του μέσου. Το γεγονός αυτό έχει μεγαλύτερη ανεπιθύμητη επίδραση στη δραστικότητα της αζιθρομυκίνης από ότι στα άλλα μακρολίδια.

Τα όρια ευαισθησίας του CLSI, βάσει του ελέγχου μικροαραίωσης σε ζωμό ή αραίωσης σε άγαρ, με επώαση σε ατμοσφαιρικό αέρα, αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα.

Ερμηνευτικά Κριτήρια Ευαισθησίας του CLSI Βάσει Αραίωσης

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

[α] Περιλαμβάνει *Streptococcus pneumoniae*, β-αιμολυτικούς στρεπτόκοκκους και πρασινίζοντες στρεπτόκοκκους.
[β] Επί του παρόντος, η απουσία δεδομένων για ανθεκτικά στελέχη αποκλείει τον καθορισμό οποιασδήποτε κατηγορίας άλλης από αυτής των ευαίσθητων στελεχών. Εάν στελέχη δίνουν αποτελέσματα MIC διαφορετικά από αυτά των ευαίσθητων στελεχών, τότε αυτά πρέπει να αποσταλούν σε ένα εργαστήριο αναφοράς για περαιτέρω δοκιμασίες.
Επώαση σε ατμοσφαιρικό αέρα.
CLSI = Ίδρυμα Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων, MIC = Ελάχιστη Ανασταλτική Συγκέντρωση.
Πηγή:, CLSI, 2012. CLSI, 2010

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

Επεξηγηματικά Κριτήρια του CLSI Βάσει Διάχυσης Δίσκου

	Διάμετρος ζώνης αναστολής δίσκου (mm)		
Οργανισμός	Ευαίσθητο	Ενδιάμεσο	Ανθεκτικό
Είδη *Haemophilus*	≥ 12	-	-
Moraxella catarralis	≥ 26	-	-
Neisseria meningitidis	≥ 20	-	-
Staphylococcus aureus	≥ 18	14 - 17	≤ 13
Στρεπτόκοκκοι [α]	≥ 18	14 - 17	≤ 13

[α] Περιλαμβάνει *Streptococcus pneumoniae*, β-αιμολυτικούς στρεπτόκοκκους και πρασινίζοντες στρεπτόκοκκους.
Επώαση σε ατμοσφαιρικό αέρα.
CLSI = Ίδρυμα Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων, mm = Χιλιοστόμετρα.
Πηγή: CLSI, 2012, CLSI, 2010

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

Εύρος Ελέγχου Ποιότητας για τους Ελέγχους Ευαισθησίας της Αζιθρομυκίνης (CLSI)	
Μικροδιάλυση σε ζωμό MIC	
Οργανισμός	Εύρος ελέγχου ποιότητας (mg/L αζιθρομυκίνης)
Haemophilus influenzae ATCC 49247	1 - 4
Staphylococcus aureus ATCC 29213	0,5 - 2
Streptococcus pneumoniae ATCC 49619	0,06 – 0,25
Διάμετρος ζώνης αναστολής δίσκου (δίσκος 15 μg)	
Οργανισμός	Εύρος ελέγχου ποιότητας (mm)
Haemophilus influenzae ATCC 49247	13 - 21
Staphylococcus aureus ATCC 25923	21 - 26
Streptococcus pneumoniae ATCC 49619	19 - 25

Επώαση σε ατμοσφαιρικό αέρα.
CLSI = Ίδρυμα Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων, MIC = Ελάχιστη Ανασταλτική Συγκέντρωση, mm = Χιλιοστόμετρα.
Πηγή: CLSI, 2012.

Η EUCAST έχει ορίσει όρια ευαισθησίας για την αζιθρομυκίνη, βάσει του καθορισμού της MIC.
Τα όρια ευαισθησίας EUCAST αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα.

Όρια Ευαισθησίας EUCAST για Αζιθρομυκίνη

	MIC (mg/L)	
Παθογόνα Μικρόβια	**Ευαίσθητο**	**Ανθεκτικό**
Staphylococcus spp	≤1	>2
Streptococcus spp (Group A,B,C,G)	≤0,25	>0,5
Streptococcus pneumoniae	≤0,25	>0,5
Haemophilus influenzae	≤0,12	>4
Moraxella catarrhalis	≤0,5	>0,5
Neisseria gonorrhoeae	≤0,25	>0,5

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

Αντιμικροβιακό Φάσμα

Η αντοχή στην αζιθρομυκίνη μπορεί να είναι εγγενής ή επίκτητη. Υπάρχουν τρεις κύριοι μηχανισμοί ανάπτυξης αντοχής των βακτηρίων: η τροποποίηση της θέσης στόχου, η τροποποίηση της μεταφοράς του αντιβιοτικού και η τροποποίηση του αντιβιοτικού.

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

Ο επιπολασμός της επίκτητης αντοχής ενδέχεται να ποικίλλει γεωγραφικά και χρονικά για επιλεγμένα είδη και είναι επιθυμητή η παροχή πληροφοριών σχετικά με την αντοχή τοπικά, ειδικά κατά τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων. Όταν η επικράτηση της ανθεκτικότητας σε τοπικό επίπεδο είναι τέτοια, ώστε η χρησιμότητα του φαρμάκου να τίθεται υπό αμφισβήτηση, τουλάχιστον για ορισμένους τύπους λοιμώξεων, είναι αναγκαίο να ζητείται η συμβουλή ειδικού.

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

Πίνακας: Αντιμικροβιακό φάσμα azithromycin

Είδη συνήθως ευαίσθητα στην αζιθρομυκίνη
Gram αρνητικοί μικροοργανισμοί
*Haemophilus influenza**
*Moraxella catarrhalis**
Άλλοι μικροοργανισμοί
Chlamydophila pneumoniae

Chlamydia trachomatis
Legionella pneumophila
Mycobacterium avium
*Mycoplasma pneumonia**
Είδη των οποίων η αποκτηθείσα αντοχή μπορεί να αποτελεί πρόβλημα
Gram θετικοί μικροοργανισμοί
*Staphylococcus aureus**
Streptococcus agalactiae
*Streptococcus pneumoniae**
*Streptococcus pyogenes**
Άλλοι μικροοργανισμοί
Ureoplasma urealyticum
Ενδογενώς ανθεκτικοί μικροοργανισμοί
Αερόβιοι Gram θετικοί μικροοργανισμοί
Staphylococcus aureus – ανθεκτικά στελέχη στη μεθικιλλίνη και στην ερυθρομυκίνη
Streptococcus pneumoniae – ανθεκτικά στελέχη στην πενικιλλίνη
Αερόβιοι Gram αρνητικοί μικροοργανισμοί
Escherischia coli
Pseudomonas aeruginosa
Klebsiella spp
Αναερόβιοι Gram αρνητικοί μικροοργανισμοί
Bacteroides fragilis group

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε συνέχεια της αξιολόγησης μελετών που διενεργήθηκαν σε παιδιά, η χρήση της αζιθρομυκίνης δε συνιστάται για τη θεραπεία της ελονοσίας, ούτε ως μονοθεραπεία ούτε σε συνδυασμό με χλωροκίνη ή με φάρμακα που βασίζονται στην αρτεμισινίνη, καθώς δε διαπιστώθηκε μη κατωτερότητα έναντι των ανθελονοσιακών φαρμάκων που συνιστώνται στη θεραπεία της μη επιπλεγμένης ελονοσίας.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Κατανομή
Μελέτες σε πειραματόζωα απέδειξαν την ύπαρξη υψηλών συγκεντρώσεων αζιθρομυκίνης στα φαγοκύτταρα. Σε πειραματικά μοντέλα, υψηλότερες συγκεντρώσεις αζιθρομυκίνης ελευθερώνονται κατά τη διάρκεια ενεργού 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 την MIC_{90} (Ελάχιστη Ανασταλτική Συγκέντρωση) για τα πιθανά παθογόνα, μετά τη χορήγηση μιας άπαξ δόσης του φαρμάκου 500 mg. Υψηλές συγκεντρώσεις αζιθρομυκίνης βρέθηκαν σε ιστούς του γεννητικού συστήματος της γυναίκας 96 ώρες μετά από άπαξ από του στόματος δόση 500 mg αζιθρομυκίνης.

Μεταβολισμός/Αποβολή
Ο τελικός χρόνος ημιζωής της αποβολής του φαρμάκου από το πλάσμα εκφράζει με ακρίβεια τον χρόνο ημιζωής της αποβολής του από τους ιστούς, που είναι 2-4 ημέρες. Περίπου 12% της δόσης που χορηγείται ενδοφλεβίως απεκκρίνεται στα ούρα σαν αμετάβλητο φάρμακο σε διάστημα 3 ημερών, το δε μεγαλύτερο ποσοστό αυτού απεκκρίνεται τις πρώτες 24 ώρες. Η απέκκριση της αζιθρομυκίνης από τη χολή αποτελεί την κύρια οδό απομάκρυνσης για το αμετάβλητο φάρμακο, μετά την από του στόματος χορήγηση. Πολύ ψηλές συγκεντρώσεις του αμετάβλητου φαρμάκου ανευρίσκονται στη χολή, μαζί με 10 μεταβολίτες που σχηματίζονται με N- και O-απομεθυλίωση, με υδροξυλίωση του δακτυλίου της δεσοζαμίνης και των αγλυκονικών δακτυλίων και με διάσπαση του συμπλόκου της κλαδινόζης. Η σύγκριση των αποτελεσμάτων της υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC) και των μικροβιολογικών αναλυτικών μεθόδων στους ιστούς υποδεικνύει ότι οι μεταβολίτες δεν παίζουν κανένα ρόλο στην αντιμικροβιακή δραστικότητα της αζιθρομυκίνης.

Φαρμακοκινητική σε ειδικές ομάδες ασθενών

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

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

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

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

«Ανάλογα με το προϊόν»

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

«Ανάλογα με το προϊόν»
Το «Όνομα Προϊόντος», 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 περιγράφθηκε παραπάνω, να εγχύνεται σε χρονική περίοδο όχι μικρότερη των 60 λεπτών.

Το προϊόν μετά την ανασύσταση και αραίωση χρησιμοποιείται για χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση. Το προϊόν δεν πρέπει να χορηγείται ως ταχεία άπαξ ενδοφλέβια ένεση ή ενδομυϊκή ένεση (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 6.6).

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

2. Το **Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη** φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **AZITHROMYCIN για τις μορφές: Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιεκτικότητας 250 και 500mg/δισκίο,** τροποποιείται ως εξής:

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

«Όνομα Προϊόντος» 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
«Όνομα Προϊόντος» 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

[Ανάλογα με το προϊόν] [Διυδρική] αζιθρομυκίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.
- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια,, ενημερώστε το γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:
1. Τι είναι το «Όνομα Προϊόντος» και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το «Όνομα Προϊόντος»
3. Πώς να πάρετε το «Όνομα Προϊόντος»
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το «Όνομα Προϊόντος»
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το «Όνομα Προϊόντος» και ποια είναι η χρήση του

Το «Όνομα Προϊόντος» περιέχει αζιθρομυκίνη. Η αζιθρομυκίνη ανήκει σε μια ομάδα αντιβιοτικών που ονομάζονται μακρολίδια. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων. Αυτές οι λοιμώξεις περιλαμβάνουν:

- οξεία βρογχίτιδα και πνευμονία από την κοινότητα
- παραρρινοκολπίτιδα
- φαρυγγοαμυγδαλίτιδα
- λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων
- οξεία μέση ωτίτιδα
- σεξουαλικώς μεταδιδόμενες νόσοι στον άνδρα και στη γυναίκα οφειλομένων σε *Chlamydia trachomatis*
- μαλακό έλκος που οφείλεται στον *Haemophilus ducreyi* στους άνδρες
- θεραπεία των μη επιπλεγμένων λοιμώξεων του γεννητικού συστήματος που οφείλονται σε μη πολυανθεκτικά στελέχη της *Neisseria gonorrhoeae*.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το «Όνομα Προϊόντος»

Μην πάρετε το «Όνομα Προϊόντος»

- σε περίπτωση αλλεργίας στην αζιθρομυκίνη ή την ερυθρομυκίνη, σε οποιοδήποτε αντιβιοτικό της ομάδας των μακρολιδίων ή των κετολιδίων ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Η ταυτόχρονη χορήγηση μακρολιδίων με σιζαπρίδη αντενδείκνυται.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις
Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το «Όνομα Προϊόντος».

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν:
- είστε αλλεργικός ή αν παρουσιαστεί μία αλλεργική αντίδραση
- εάν πάσχετε από ηπατική ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων και συμπτωμάτων ηπατικής δυσλειτουργίας
- λαμβάνετε παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας (Ergot)
- πάσχετε από μυασθένεια gravis
- έχετε προβλήματα με την καρδιά σας. Η αζιθρομυκίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με εν εξελίξει προαρρυθμικές καταστάσεις (ιδιαίτερα σε γυναίκες και σε υπερήλικες ασθενείς)
- παρατηρήσετε εμετούς ή ευερεθιστότητα κατά τη σίτιση νεογνού που λαμβάνει αζιθρομυκίνη

Επίσης, ενημερώστε τον αμέσως, αν προκληθεί διάρροια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αζιθρομυκίνη. Κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με αζιθρομυκίνη μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα σοβαρής και επίμονης διάρροιας. Η διάρροια μπορεί να είναι πρόδρομο σύνδρομο ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας. Επομένως, στην περίπτωση σημαντικών επεισοδίων διάρροιας, θα πρέπει να γίνονται εξετάσεις και να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία..

Η αζιθρομυκίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με πνευμονία, οι οποίοι κρίνονται ακατάλληλοι για εξωνοσοκομειακή θεραπεία από του στόματος εξαιτίας μετρίου βαθμού ή σοβαρής λοίμωξης ή λόγω ύπαρξης οποιουδήποτε από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου: ενδονοσοκομειακά παθογόνα, μικροβιαιμία, εισαγωγή σε νοσοκομείο, υπερήλικες ή εξασθενημένοι ασθενείς, συνυπάρχοντα σημαντικά προβλήματα υγείας τα οποία μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα αντίδρασής τους προς τη νόσο.

Παιδιά
Τα δισκία «Όνομα Προϊόντος» πρέπει να χορηγούνται μόνο σε παιδιά τα οποία ζυγίζουν περισσότερο από 45 κιλά.

Υπερήλικες ασθενείς
Στους υπερήλικες ασθενείς χρησιμοποιείται η ίδια δόση με εκείνη των ενηλίκων. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή λόγω του κινδύνου ανάπτυξης καρδιακών αρρυθμιών και torsades de pointes (κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου).

Η χρήση της αζιθρομυκίνης ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα την υπερανάπτυξη μη ευαίσθητων μικροοργανισμών, ιδίως μυκήτων.

Άλλα φάρμακα και «Όνομα Προϊόντος»
Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το «Όνομα Προϊόντος», εάν λαμβάνετε κάποιο από τα φάρμακα που αναφέρονται παρακάτω:
- αντιόξινα (χρησιμοποιούνται στη δυσπεψία)
- διγοξίνη (χρησιμοποιείται στην καρδιακή ανεπάρκεια)
- κολχικίνη (χρησιμοποιείται για την ουρική αρθρίτιδα και τον οικογενή μεσογειακό πυρετό)
- αλκαλοειδή ερυσιβώδους όλυρας (χρησιμοποιούνται στην ημικρανία)
- από του στόματος κουμαρινικά αντιπηκτικά, βαρφαρίνη (χρησιμοποιούνται για την πρόληψη θρόμβων στο αίμα)
- κυκλοσπορίνη (χρησιμοποιείται για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος ώστε να προληφθεί η απόρριψη μεταμοσχευμένου οργάνου ή μυελού των οστών)
- τερφεναδίνη (χρησιμοποιείται στο αλλεργικό συνάχι ή σε αλλεργία)

- σιζαπρίδη (χρησιμοποιείται στις στομαχικές διαταραχές)
- ατορβαστατίνη (χρησιμοποιείται για την μείωση των λιπιδίων στο αίμα)
- θεοφυλλίνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση αναπνευστικών διαταραχών)
- ζιδοβουδίνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από HIV)

Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή.

Το «Όνομα Προϊόντος» με τροφή και ποτό
Μπορείτε να πάρετε το «Όνομα Προϊόντος» μαζί ή ανεξάρτητα από την τροφή και πρέπει τα δισκία να τα καταπίνετε ολόκληρα.

Κύηση και θηλασμός
Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Η αζιθρομυκίνη διαπερνά τον πλακούντα.

Δεν έχει εδραιωθεί η ασφάλεια για τη χρήση κατά την κύηση και το θηλασμό. Το φάρμακο αυτό θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση και το θηλασμό μόνο εάν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου.

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

3. Πώς να πάρετε το «Όνομα Προϊόντος»

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

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

Ενήλικες και έφηβοι (> 12 ετών) (τα δισκία «Όνομα Προϊόντος» πρέπει να χορηγούνται μόνο σε παιδιά τα οποία ζυγίζουν περισσότερο από 45 κιλά)
Για τη θεραπεία σεξουαλικώς μεταδιδόμενων νόσων, προκαλουμένων από τα *Chlamydia trachomatis* και τον *Haemophilus ducreyi* η δόση του φαρμάκου είναι 1000 mg λαμβανομένη ως μία δόση από το στόμα. Για ευαίσθητα στελέχη *Neisseria gonorrhoeae*, η συνιστώμενη δόση είναι 1000 mg ή 2000 mg αζιθρομυκίνης σε συνδυασμό με 250 mg ή 500 mg κεφτριαξόνης σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες θεραπευτικές οδηγίες. Για τους ασθενείς, οι οποίοι είναι αλλεργικοί στην πενικιλλίνη και/ή στις κεφαλοσπορίνες, οι συνταγογράφοι ιατροί θα πρέπει να συμβουλεύονται τις τοπικές κατευθυντήριες θεραπευτικές οδηγίες.

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

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση «Όνομα Προϊόντος» από την κανονική
Εάν πιστεύετε ότι έχετε πάρει μεγαλύτερη δόση «Όνομα Προϊόντος», ενημερώστε τον γιατρό ή κάποιον άλλο επαγγελματία υγείας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το «Όνομα Προϊόντος»
Είναι σημαντικό να παίρνετε κανονικά τα δισκία τη σωστή ώρα. Εάν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση, πάρτε την επόμενη δόση σας στην ώρα της. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το «Όνομα Προϊόντος»

Όπως αποδείχθηκε, όταν παίρνετε όλες τις δόσεις σας στη σωστή ώρα μπορεί να αυξηθεί σημαντικά η δραστικότητα του φαρμάκου σας. Επομένως, εκτός και αν ο γιατρός σας πει να σταματήσετε την αγωγή, είναι σημαντικό να συνεχίζετε να παίρνετε σωστά το «Όνομα Προϊόντος», σύμφωνα με τις οδηγίες που αναγράφονται πιο πάνω.

Να συνεχίσετε να παίρνετε το «Όνομα Προϊόντος» μέχρι ο γιατρός σας να σας πει να σταματήσετε. Μην σταματήσετε νωρίς τη θεραπεία, γιατί η λοίμωξή σας μπορεί να μην έχει θεραπευτεί.

Όταν σταματήσει η θεραπεία με το «Όνομα Προϊόντος» από τον γιατρό σας, δεν πρέπει να εμφανίσετε κάποιο σύμπτωμα.

Αν επανεμφανιστούν τα αρχικά σας συμπτώματα, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας ή κάποιον άλλο επαγγελματία υγείας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους:
- Διάρροια

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους:
- Κεφαλαλγία
- Έμετος, κοιλιακό άλγος, ναυτία
- Αριθμός λεμφοκυττάρων μειωμένος, αριθμός ηωσινοφίλων αυξημένος, διττανθρακικά αίματος μειωμένα, βασεόφιλα λευκοκύτταρα αυξημένα, μονοκύτταρα αυξημένα, ουδετερόφιλα αυξημένα

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους:
- Καντιντίαση, λοίμωξη του κόλπου, πνευμονία, μυκητιασική λοίμωξη, βακτηριακή λοίμωξη, φαρυγγίτιδα, γαστρεντερίτιδα, διαταραχή αναπνευστικού συστήματος, ρινίτιδα, καντιντίαση του στόματος
- Λευκοπενία, ουδετεροπενία, ηωσινοφιλία
- Αγγειοοίδημα, υπερευαισθησία
- Ανορεξία
- Νευρικότητα, αϋπνία
- Ζάλη, υπνηλία, δυσγευσία, παραισθησία
- Οπτική διαταραχή
- Διαταραχή του ωτός, ίλιγγος
- Αίσθημα παλμών
- Έξαψη
- Δύσπνοια, επίσταξη
- Δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, δυσπεψία, γαστρίτιδα, δυσφαγία, διάταση της κοιλίας, ξηροστομία, ερυγή, εξέλκωση του στόματος, υπερέκκριση σιέλου
- Εξάνθημα,κνησμός, κνίδωση, δερματίτιδα, ξηροδερμία, υπεριδρωσία
- Οστεοαρθρίτιδα, μυαλγία, οσφυαλγία, αυχεναλγία
- Δυσουρία, άλγος νεφρού
- Μητρορραγία, διαταραχή όρχεων
- Οίδημα, εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας, κόπωση, οίδημα προσώπου, θωρακικό άλγος, πυρεξία, άλγος, περιφερικό οίδημα
- Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, ουρία αίματος αυξημένη, κρεατινίνη αίματος αυξημένη, κάλιο αίματος μη φυσιολογικό, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, χλωριούχα αυξημένα, γλυκόζη αυξημένη, αιμοπετάλια αυξημένα, αιματοκρίτης μειωμένος, διττανθρακικά αυξημένα, νάτριο μη φυσιολογικό
- Επιπλοκή μετά από θεραπευτικό χειρισμό

Σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1000 ανθρώπους:
- Διέγερση
- Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική, ίκτερος χολοστατικός
- Αντίδραση από φωτοευαισθησία
- Εξάνθημα του δέρματος που χαρακτηρίζεται από την ταχεία εμφάνιση ερυθρών εξογκωμένων περιοχών του δέρματος με μικρές φλύκταινες (μικρές φουσκάλες με λευκό/κίτρινο υγρό), φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS)

Ανεπιθύμητες ενέργειες με μη γνωστή συχνότητα:
- Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα
- Θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία
- Αναφυλακτική αντίδραση, επιθετικότητα, άγχος, παραλήρημα, ψευδαίσθηση
- Λιποθυμικό επεισόδιο, σπασμοί, υπαισθησία, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, ανοσμία, αγευσία, παροσμία, μυασθένεια gravis
- Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, περιλαμβανομένης της κώφωσης και/ή των εμβοών
- Torsades de pointes (κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου), αρρυθμία περιλαμβανομένης της κοιλιακής ταχυκαρδίας, ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο
- Υπόταση
- Παγκρεατίτιδα, δυσχρωματισμός της γλώσσας
- Ηπατική ανεπάρκεια (η οποία σπανίως κατέληξε σε θάνατο), ηπατίτιδα κεραυνοβόλος, ηπατική νέκρωση
- Σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα
- Αρθραλγία
- Νεφρική ανεπάρκεια οξεία, νεφρίτιδα διάμεση

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών
Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω:

Ελλάδα
Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: http://www.eof.gr

Κύπρος
Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Φαξ: + 357 22608649
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το «Όνομα Προϊόντος»

«Ανάλογα με το προϊόν»
Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το «Όνομα Προϊόντος»

Εμφάνιση του «Όνομα Προϊόντος» και περιεχόμενα της συσκευασίας

Κάτοχος (Ειδικής) Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος (Ειδικής) Άδειας Κυκλοφορίας:

Παρασκευαστής

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ανανεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {ημερομηνία}

Το **Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη** φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **AZITHROMYCIN για τη μορφή: Κόνις για διάλυμα προς έγχυση περιεκτικότητας 500mg/vial,** τροποποιείται ως εξής:

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

«Όνομα Προϊόντος» 500 mg/φιαλίδιο κόνις για διάλυμα προς έγχυση
Διυδρική αζιθρομυκίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.
- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια,, ενημερώστε το γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:
1. Τι είναι το «Όνομα Προϊόντος» και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το «Όνομα Προϊόντος»
3. Πώς να πάρετε το «Όνομα Προϊόντος»
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το «Όνομα Προϊόντος»
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το «Όνομα Προϊόντος» και ποια είναι η χρήση του

Το «Όνομα Προϊόντος» περιέχει αζιθρομυκίνη. Η αζιθρομυκίνη ανήκει σε μια ομάδα αντιβιοτικών που ονομάζονται μακρολίδια. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων. Αυτές οι λοιμώξεις περιλαμβάνουν:

- εξωνοσοκομειακή πνευμονία
- φλεγμονώδη νόσο της πυέλου

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το «Όνομα Προϊόντος»

Μην πάρετε το «Όνομα Προϊόντος»

- σε περίπτωση αλλεργίας στην αζιθρομυκίνη ή την ερυθρομυκίνη, σε οποιοδήποτε αντιβιοτικό της ομάδας των μακρολιδίων ή των κετολιδίων ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Η ταυτόχρονη χορήγηση μακρολιδίων με σιζαπρίδη αντενδείκνυται.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις
Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το «Όνομα Προϊόντος».

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν:
- είστε αλλεργικός ή αν παρουσιαστεί μία αλλεργική αντίδραση
- εάν πάσχετε από ηπατική ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων και συμπτωμάτων ηπατικής δυσλειτουργίας
- λαμβάνετε παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας (Ergot)
- πάσχετε από μυασθένεια gravis
- έχετε προβλήματα με την καρδιά σας. Η αζιθρομυκίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με εν εξελίξει προαρρυθμικές καταστάσεις (ιδιαίτερα σε γυναίκες και σε υπερήλικες ασθενείς)
- παρατηρήσετε εμετούς ή ευερεθιστότητα κατά τη σίτιση νεογνού που λαμβάνει αζιθρομυκίνη

Επίσης, ενημερώστε τον αμέσως, αν προκληθεί διάρροια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αζιθρομυκίνη. Κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με αζιθρομυκίνη μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα σοβαρής και επίμονης διάρροιας. Η διάρροια μπορεί να είναι πρόδρομο σύνδρομο ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας. Επομένως, στην περίπτωση σημαντικών επεισοδίων διάρροιας, θα πρέπει να γίνονται εξετάσεις και να χορηγηθεί ή κατάλληλη θεραπεία.

Η χρήση της αζιθρομυκίνης ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα την υπερανάπτυξη μη ευαίσθητων μικροοργανισμών, ιδίως μυκήτων.

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

Υπερήλικες ασθενείς
Στους υπερήλικες ασθενείς χρησιμοποιείται η ίδια δόση με εκείνη των ενηλίκων. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή λόγω του κινδύνου ανάπτυξης καρδιακών αρρυθμιών και torsades de pointes (κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου).

Άλλα φάρμακα και «Όνομα Προϊόντος»
Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το «Όνομα Προϊόντος», εάν λαμβάνετε κάποιο από τα φάρμακα που αναφέρονται παρακάτω:
- αντιόξινα (χρησιμοποιούνται στη δυσπεψία)
- διγοξίνη (χρησιμοποιείται στην καρδιακή ανεπάρκεια)
- κολχικίνη (χρησιμοποιείται για την ουρική αρθρίτιδα και τον οικογενή μεσογειακό πυρετό)
- αλκαλοειδή ερυσιβώδους όλυρας (χρησιμοποιούνται στην ημικρανία)
- από του στόματος κουμαρινικά αντιπηκτικά, βαρφαρίνη (χρησιμοποιούνται για την πρόληψη θρόμβων στο αίμα)
- κυκλοσπορίνη (χρησιμοποιείται για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος ώστε να προληφθεί η απόρριψη μεταμοσχευμένου οργάνου ή μυελού των οστών)
- τερφεναδίνη (χρησιμοποιείται στο αλλεργικό συνάχι ή σε αλλεργία)
- σιζαπρίδη (χρησιμοποιείται στις στομαχικές διαταραχές)
- ατορβαστατίνη (χρησιμοποιείται για την μείωση των λιπιδίων στο αίμα)
- θεοφυλλίνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση αναπνευστικών διαταραχών)
- ζιδοβουδίνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από HIV)

Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή.

Κύηση και θηλασμός
Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Η αζιθρομυκίνη διαπερνά τον πλακούντα.

Δεν έχει εδραιωθεί η ασφάλεια για τη χρήση κατά την κύηση και το θηλασμό. Το φάρμακο αυτό θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση και το θηλασμό μόνο εάν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων
Δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

3. Πώς να πάρετε το «Όνομα Προϊόντος»

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

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

Ενήλικες και έφηβοι (> 12 ετών)
Για τη θεραπεία της εξωνοσοκομειακής πνευμονίας η συνιστώμενη δόση είναι 500 mg ενδοφλεβίως ως εφάπαξ ημερήσια δόση για τουλάχιστον 2 ημέρες. Η ενδοφλέβια θεραπεία με αζιθρομυκίνη πρέπει να συνεχίζεται με θεραπεία από του στόματος ως άπαξ 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 γιατρό σας και σύμφωνα με την κλινική σας ανταπόκριση.

Για τη θεραπεία της φλεγμονώδους νόσου της πυέλου η συνιστώμενη δόση είναι 500 mg ενδοφλεβίως ως άπαξ ημερήσια δόση για 1 ή 2 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 τον γιατρό σας και σύμφωνα με την κλινική σας ανταπόκρισης.

Χορήγηση
Το προϊόν μετά την ανασύσταση και αραίωση χρησιμοποιείται μόνο για χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση για χρόνο όχι μικρότερο των 60 λεπτών. **Το «Όνομα Προϊόντος» δεν πρέπει να χορηγείται ως ταχεία 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 1 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 παρακάτω.

Τελική συγκέντρωση διαλύματος προς έγχυση (mg/ml)	Ποσότητα διαλύτη (ml)
1,0 mg/ml	500 ml
2,0 mg/ml	250 ml

Συνιστάται μία δόση 500 mg αζιθρομυκίνης, κόνεως για διάλυμα προς έγχυση, αραιωμένη όπως παραπάνω, να εγχύεται σε χρονική περίοδο όχι μικρότερη της μίας ώρας.

Το ανασυσταθέν διάλυμα, μπορεί να αραιωθεί σύμφωνα με τις οδηγίες και τους συμβατούς διαλύτες που αναφέρονται παρακάτω. Άλλες ουσίες, προσθετικά ή φάρμακα που χορηγούνται ενδοφλέβια δεν πρέπει να προστίθενται στο προϊόν, ή να εγχέονται ταυτόχρονα μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής.

Το ανασυσταθέν διάλυμα μπορεί να αραιωθεί με τους εξής διαλύτες:
- 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)

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση «Όνομα Προϊόντος» από την κανονική
Εάν πιστεύετε ότι σας έχει χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση «Όνομα Προϊόντος», ενημερώστε τον γιατρό ή κάποιον άλλο επαγγελματία υγείας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το «Όνομα Προϊόντος»
Καθώς θα λαμβάνετε αυτό το φάρμακο υπό την παρακολούθηση γιατρού, είναι δύσκολο να παραληφθεί κάποια δόση. Ωστόσο, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν πιστεύετε ότι έχει ξεχαστεί μία δόση.

Δεν θα πρέπει να σας χορηγηθεί διπλή δόση.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το «Όνομα Προϊόντος»
Όπως αποδείχθηκε, όταν παίρνετε όλες τις δόσεις σας στη σωστή ώρα μπορεί να αυξηθεί σημαντικά η δραστικότητα του φαρμάκου σας. Επομένως, εκτός και αν ο γιατρός σας πει να σταματήσετε την αγωγή, είναι σημαντικό να συνεχίζετε να παίρνετε σωστά το «Όνομα Προϊόντος», σύμφωνα με τις οδηγίες που αναγράφονται πιο πάνω.

Να συνεχίσετε να παίρνετε το «Όνομα Προϊόντος» μέχρι ο γιατρός σας να σας πει να σταματήσετε. Μην σταματήσετε νωρίς τη θεραπεία, γιατί μπορεί η λοίμωξή σας να μην έχει θεραπευτεί.

Όταν σταματήσει η θεραπεία με το «Όνομα Προϊόντος» από τον γιατρό σας, δεν πρέπει να εμφανίσετε κάποιο σύμπτωμα.

Αν επανεμφανιστούν τα αρχικά συμπτώματα, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας ή κάποιον άλλο επαγγελματία υγείας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους:
- Διάρροια

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους:
- Κεφαλαλγία
- Έμετος, κοιλιακό άλγος, ναυτία
- Άλγος στο σημείο της ένεσης, φλεγμονή στο σημείο της ένεσης
- Αριθμός λεμφοκυττάρων μειωμένος, αριθμός ηωσινοφίλων αυξημένος, διττανθρακικά αίματος μειωμένα, βασεόφιλα λευκοκύτταρα αυξημένα, μονοκύτταρα αυξημένα, ουδετερόφιλα αυξημένα

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους:
- Καντιντίαση, λοίμωξη του κόλπου, πνευμονία, μυκητιασική λοίμωξη, βακτηριακή λοίμωξη, φαρυγγίτιδα, γαστρεντερίτιδα, διαταραχή αναπνευστικού συστήματος, ρινίτιδα, καντιντίαση του στόματος
- Λευκοπενία, ουδετεροπενία, ηωσινοφιλία
- Αγγειοοίδημα, υπερευαισθησία
- Ανορεξία
- Νευρικότητα, αϋπνία
- Ζάλη, υπνηλία, δυσγευσία, παραισθησία
- Οπτική διαταραχή
- Διαταραχή του ωτός, ίλιγγος
- Αίσθημα παλμών
- Έξαψη
- Δύσπνοια, επίσταξη
- Δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, δυσπεψία, γαστρίτιδα, δυσφαγία, διάταση της κοιλίας, ξηροστομία, ερυγή, εξέλκωση του στόματος, υπερέκκριση σιέλου
- Εξάνθημα,κνησμός, κνίδωση, δερματίτιδα, ξηροδερμία, υπεριδρωσία
- Οστεοαρθρίτιδα, μυαλγία, οσφυαλγία, αυχεναλγία
- Δυσουρία, άλγος νεφρού
- Μητρορραγία, διαταραχή όρχεων
- Οίδημα, εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας, κόπωση, οίδημα προσώπου, θωρακικό άλγος, πυρεξία, άλγος, περιφερικό οίδημα
- Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, ουρία αίματος αυξημένη, κρεατινίνη αίματος αυξημένη, κάλιο αίματος μη φυσιολογικό, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, χλωριούχα αυξημένα, γλυκόζη αυξημένη, αιμοπετάλια αυξημένα, αιματοκρίτης μειωμένος, διττανθρακικά αυξημένα, νάτριο μη φυσιολογικό
- Επιπλοκή μετά από θεραπευτικό χειρισμό

Σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1000 ανθρώπους:
- Διέγερση
- Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική, ίκτερος χολοστατικός
- Αντίδραση από φωτοευαισθησία
- Εξάνθημα του δέρματος που χαρακτηρίζεται από την ταχεία εμφάνιση ερυθρών εξογκωμένων περιοχών του δέρματος με μικρές φλύκταινες (μικρές φουσκάλες με λευκό/κίτρινο υγρό), φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS)

Ανεπιθύμητες ενέργειες με μη γνωστή συχνότητα:
- Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα
- Θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία
- Αναφυλακτική αντίδρασηΕπιθετικότητα, άγχος, παραλήρημα, ψευδαίσθηση
- Λιποθυμικό επεισόδιο, σπασμοί, υπαισθησία, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, ανοσμία, αγευσία, παροσμία, μυασθένεια gravis
- Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, περιλαμβανομένης της κώφωσης και/ή των εμβοών

- Torsades de pointes (κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου), αρρυθμία περιλαμβανομένης της κοιλιακής ταχυκαρδίας, ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο
- Υπόταση
- Παγκρεατίτιδα, δυσχρωματισμός της γλώσσας
- Ηπατική ανεπάρκεια (η οποία σπανίως κατέληξε σε θάνατο), ηπατίτιδα κεραυνοβόλος, ηπατική νέκρωση
- Σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα
- Αρθραλγία
- Νεφρική ανεπάρκεια οξεία, νεφρίτιδα διάμεση

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών
Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω:

Ελλάδα
Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: http://www.eof.gr

Κύπρος
Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Φαξ: + 357 22608649
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το «Όνομα Προϊόντος»

«Ανάλογα με το προϊόν».
Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το ανασυσταθέν συμπυκνωμένο διάλυμα 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.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το «Όνομα Προϊόντος»

Εμφάνιση του «Όνομα Προϊόντος» και περιεχόμενα της συσκευασίας

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

Παρασκευαστής

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ανανεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {ημερομηνία}

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

4. Κατόπιν των ανωτέρω παύει να ισχύει η εγκύκλιός μας με αρ. **51256/02-06-2017(Ορθή Επανάληψη 16-06-2017)** για τις παραπάνω μορφές, καθώς και για τη φαρμακοτεχνική μορφή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων περιεκτικότητας 600MG , δεδομένου ότι η εν λόγω περιεκτικότητα δεν περιλαμβάνεται στις εγκεκριμένες περιεκτικότητες του προϊόντος αναφοράς.

Αποδέκτης:
Ετ. : PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
ΜΕΣΟΓΕΙΩΝ 243
154 51, Ν. ΨΥΧΙΚΟ

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΔΣ/ΕΟΦ

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΦΙΛΙΠΠΟΥ

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:
1. Δ/νση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
2. Γραμματεία Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων