

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

1. **Όνομασία του φαρμακευτικού προϊόντος:** Azivirus.

2. **Ποιότητα και ποσότητα σύνθεσης:** Διυδρική αζιθρομικίνη ισοδύναμη με 500mg αζιθρομικίνης ανά δισκίο. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

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

**4. Κλινικές πληροφορίες**

4.1. **Θεραπευτικές ενδείξεις:** Ενδείκνυται για τη θεραπεία ήπιων έως μέτριες βαρύτητας λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος προκαλούμενων από ευαίσθητα στελέχη μικροοργανισμών, όπως οι: λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού (όταν έχει απομονωθεί ή πιθανολογείται παθόγено, ευαίσθητο in vitro στην αζιθρομικίνη): Οξείες βακτηριακές εξάρσεις χρόνιας βρογχίτιδας οφειλόμενες σε *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus parainfluenzae* ή *Streptococcus pneumoniae*. Πνευμονία από την κοινότητα που οφείλεται σε *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae* ή *Streptococcus pneumoniae* (για την πνευμονία βλέπε σημείωση στο τέλος της παραγράφου). Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού: Οξεία βακτηριακή παραρρινικόλιτιδα που οφείλεται σε *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* Φαρυγγοαμυγδαλίτιδα που οφείλεται σε *Streptococcus pyogenes*. Ειδικά, στην στρεπτοκοκκική αμυγδαλίτιδα πρέπει να χρησιμοποιείται ως εναλλακτική θεραπεία, σε ασθενείς στους οποίους δεν μπορεί να χορηγηθεί η θεραπεία πρώτης εκλογής. Η πενικιλίνη είναι το σύνθετο φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία της φαρυγγοαμυγδαλίτιδας που οφείλεται στον *Streptococcus pyogenes*, περιλαμβανομένης και της προφύλαξης από τον ρευματικό πυρετό. Η αζιθρομικίνη είναι γενικά αποτελεσματική για την εκκρίωση των στρεπτοκοκκων από τον στοματοφάρυγγα, αλλά δεν υπάρχουν επί του παρόντος δεδομένα που να κατοχυρώνουν την αποτελεσματικότητα της αζιθρομικίνης στην προφύλαξη από τον ρευματικό πυρετό. Το Azivirus ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μοριών και την οξεία μέση ωτίτιδα. Στις σεξουαλικώς μεταδιδόμενες νόσους στον άνδρα και στη γυναίκα το Azivirus ενδείκνυται για τη θεραπεία των μη επιπλεγμένων λοιμώξεων του γεννητικού συστήματος που οφειλόμενες σε *Chlamydia trachomatis*. Το Azivirus ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία του μαλακού έλκους που οφείλεται στον *Haemophilus ducreyi* στους άνδρες. Λόγω του μικρού αριθμού γυναικών που έλαβαν μέρος στις κλινικές μελέτες, η αποτελεσματικότητα της αζιθρομικίνης στην θεραπεία του μαλακού έλκους στις γυναίκες, δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς. Επίσης το Azivirus ενδείκνυται για τη θεραπεία των μη επιπλεγμένων λοιμώξεων του γεννητικού συστήματος που οφείλονται σε μη πολυανθεκτικά στελέχη της *Neisseria gonorrhoeae*. Στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να αποκλεισθούν συνυπάρχουσες λοιμώξεις οφειλόμενες στο *Treponema pallidum*.

**ΣΗΜΕΙΩΣΗ:** Η αζιθρομικίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με πνευμονία, οι οποίοι κρίνονται ακατάλληλοι για εξανσοκομιακή θεραπεία από του στόματος εξ αιτίας μέτριου βαθμού ή βαρέως λοιμώξης ή λόγω ύπαρξης οποιοσδήποτε από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου: • ασθενείς προσβληθέντες από ενδοσσοκομιακά παθόγено • ασθενείς με γνωστή ή πιθανολογούμενη μικροβιαμία • ασθενείς απαιτούντες εισαγωγή σε Νοσοκομείο • ηλικιωμένοι ή εξασθενημένοι ασθενείς ή • ασθενείς με συνυπάρχοντα σημαντικά προβλήματα υγείας τα οποία μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα αντίδρασης τους προς τη νόσο (περιλαμβανομένων της ανοσοκαταστολής ή της λειτουργικής ασπληνίας).

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

4.2. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Η αζιθρομικίνη πρέπει να χορηγείται μία φορά την ημέρα. Η χρονική περίοδος χορήγησης των δόσεων αναλόγως του είδους της λοίμωξης δίνεται παρακάτω. Τα δισκία αζιθρομικίνης είναι δυνατόν να λαμβάνονται μαζί ή ανεξάρτητα από την τροφή. Χρήση σε ενήλικες άνω των 500 mg επί της ημέρας (>12 ετών): Για τη θεραπεία σεξουαλικώς μεταδιδόμενων νόσων, προκαλούμενων από τα *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi* ή ευαίσθητα στελέχη της *Neisseria gonorrhoeae*, η δόση του φαρμάκου είναι 1000 mg λαμβανομένη ως εφάπαξ δόση από το στόμα. Για όλες τις άλλες ενδείξεις η συνολική δόση είναι 1500 mg χορηγούμενη σε ημερήσιες δόσεις των 500 mg επί της ημέρας. Σαν εναλλακτική θεραπεία η ίδια ολική δόση του φαρμάκου μπορεί να χορηγηθεί σε διάστημα 5 ημερών: 500 mg την πρώτη ημέρα της θεραπείας και κατόπιν χορηγείται ημερήσια δόση 250 mg από τη 2η έως και την 5η ημέρα. **Παιδιά:** Τα δισκία αζιθρομικίνης πρέπει να χορηγούνται μόνο σε παιδιά τα οποία ζυγίζουν περισσότερο από 45Kg. **Ηλικιωμένοι ασθενείς:** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους ασθενείς για τους οποίους απαιτείται να λάβουν θεραπεία αζιθρομικίνης (βλ. παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες). **Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια:** Δεν συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (GFR 10-80 ml/min). Πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις όταν η αζιθρομικίνη χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR<10 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση και 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες). **Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια:** Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Η αζιθρομικίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

4.3. **Αντενδείξεις:** Η χρήση του προϊόντος αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαίσθηση στην αζιθρομικίνη, την ερυθρομικίνη, σε οποιοδήποτε αντιβιοτικό της ομάδας των μακρολιδίων ή των κετολιδίων, ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 (Κατάλογος εκδόχων). Η ταυτόχρονη χορήγηση μακρολιδίων με σιζαπρίδη αντενδείκνυται.

4.4. **Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση:** Όπως και με την ερυθρομικίνη και τα άλλα μακρολίδια, έχουν αναφερθεί σπάνιες σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, που συμπεριλαμβάνουν το αγγειοοίδημα και την αναφυλαξία (σπάνιες μορφές). Μερικές από αυτές τις αντιδράσεις που προέκυψαν μετά από χορήγηση αζιθρομικίνης είχαν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υποτροπιάζοντων συμπτωμάτων τα οποία απαιτούσαν μεγαλύτερη περίοδο παρακολούθησης και θεραπείας. Επειδή το ήπαρ είναι η κύρια οδός απέκκρισης της αζιθρομικίνης, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο. Έχουν αναφερθεί με τη χρήση της αζιθρομικίνης περιστασιακά κεραυνοβόλου ηπατίτιδας η οποία δυναμικά μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς που εμφανίζουν σημεία και συμπτώματα ηπατικής δυσλειτουργίας, όπως εξασθένιση, ίκτερο, σκουρόχρωμα ούρα, αιμορραγική διάθεση ή ηπατική εγκφαλοπάθεια πρέπει να γίνουν οι ανάλογες εργαστηριακές εξετάσεις ελέγχου της ηπατικής λειτουργίας. Σε ασθενείς που λαμβάνουν παράγωγα της ερσιβώδους όλης (Ergot), έχει παρουσιαστεί εργοτισμός όταν συγχρηγήθηκαν ορισμένα αντιβιοτικά της ομάδας των μακρολιδίων. Δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά την πιθανότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ των παραγώγων της ερσιβώδους όλης και αζιθρομικίνης. Εν τούτοις, λόγω της θεωρητικής πιθανότητας εμφάνισης εργοτισμού δεν πρέπει να συγχρηγείται η αζιθρομικίνη με παράγωγα της ερσιβώδους όλης. Όπως και με οποιοδήποτε άλλο αντιβιοτικό, συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών για την ανάπτυξη σημείων επιμόλυνσης από μη ευαίσθητους μικροοργανισμούς, συμπεριλαμβανομένων και των μυκήτων. Έχει αναφερθεί διάρροια που σχετίζεται με το παθόγено *Clostridium difficile* (CDAD) κατά τη χρήση σχεδόν όλων των αντιμικροβιακών παραγόντων συμπεριλαμβανομένης της αζιθρομικίνης, η οποία ενδέχεται να ποικίλει σε βαρύτητα, από ελαφρά διάρροια ως θανατηφόρος κολίτιδα. Η θεραπεία με αντιμικροβιακούς παράγοντες μεταβάλλει τη φυσιολογική εντερική χλωρίδα, γεγονός που οδηγεί σε υπεράνπτυξη του *C. difficile*. Το *C. difficile* παράγει τοξίνες A και B που συμβάλλουν στην εμφάνιση CDAD. Στελέχη *C. difficile* που παράγουν αυξημένη ποσότητα τοξινών αυξάνουν τη νοσηρότητα και τη θνητότητα, καθώς αυτές οι λοιμώξεις μπορεί να είναι ανθεκτικές στην αντιμικροβιακή θεραπεία και ενδέχεται να οδηγήσουν σε κολεκτομή. Το ενδεχόμενο CDAD πρέπει να εξετάζεται σε όλους τους ασθενείς που παρουσιάζουν διάρροια μετά από χρήση αντιβιοτικών. Επίσης, χρειάζεται να ληφθεί αναλυτικό ιστορικό εφόσον έχει αναφερθεί ότι η CDAD μπορεί να εμφανιστεί ως και δύο μήνες μετά τη χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων. Μετά την οριστική διάγνωση της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας, πρέπει να εφαρμοστούν θεραπευτικά μέτρα. Ελαφρές περιπτώσεις ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας συνήθως ανταποκρίνονται στη διακοπή της θεραπείας. Σε μέτριες ή βαριές περιπτώσεις πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη χορήγησης υγρών και ηλεκτρολυτών, συμπληρωματικής χορήγησης πρωτεΐνης και θεραπείας με αντιμικροβιακά φάρμακα, που είναι κλινικώς αποτελεσματικά στην κολίτιδα η οποία οφείλεται στο *Clostridium difficile*. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GRF<10ml/min), έχει παρατηρηθεί αύξηση της συστηματικής έκθεσης στην αζιθρομικίνη κατά 33% (βλ. παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες). Παράταση της καρδιακής επανπόλωσης και του διαστήματος QT, η

οποία ενέχει κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακών αρρυθμιών και torsades de pointes (κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου), έχουν παρατηρηθεί σε θεραπεία με άλλα μακρολίδια. Παρόμοιο αποτέλεσμα δεν μπορεί να αποκλειστεί τελείως με την αζιθρομυκίνη σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο παρατεταμένων καρδιακών επαναπόλωσης (βλ. παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες), επομένως απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών: • Με συγγενή ή τεκμηριωμένη παράταση του διαστήματος QT • Οι οποίοι επί του παρόντος λαμβάνουν θεραπεία με άλλες δραστικές ουσίες, οι οποίες είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, όπως αντιαρρυθμικά Τάξης IA και III, σιζαπρίδη και τερφεναδίνη • Με ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις υποκαλιαιμίας και υπομαγνησιαιμίας • Με κλινικά ασειχόμενη βραδυκαρδία, καρδιακή αρρυθμία ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια. Σε ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με αζιθρομυκίνη, έχουν αναφερθεί εξάρσεις των συμπτωμάτων της μασοθενίας gravis και νέα εμφάνιση συνδρόμου μασοθενίας (βλέπε παράγραφο 2.8). Όσον αφορά τη θεραπεία της πνευμονίας, η αζιθρομυκίνη έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλής και αποτελεσματική μόνο για τη θεραπεία της πνευμονίας από την κοινότητα ελαφράς βαρύτητας που οφείλεται στον *Streptococcus pneumoniae* ή στον *Haemophilus influenzae*, σε ασθενείς που κρίνονται κατάλληλοι για εξωνοσοκομειακή θεραπεία από τους στόματους. Η αζιθρομυκίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με πνευμονία, οι οποίοι κρίνονται ακατάλληλοι για εξωνοσοκομειακή θεραπεία από τους στόματους εξαιτίας μετρίου βαθμού ή βαρείας λοίμωξης ή λόγω ύπαρξης οποιουδήποτε από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου: • ασθενείς προσβληθέντες από ενδονοσοκομειακά παθογόνα • ασθενείς με γνωστή ή πιθανολογούμενη μικροβιαμία • ασθενείς απαιτούμενοι εισαγωγή σε νοσοκομείο • ηλικιωμένοι ή εξασθενημένοι ασθενείς ή • ασθενείς με συπληρόχρονα σημαντικά προβλήματα υγείας τα οποία μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα αντιμετώπισης τους προς τη νόσο (περιλαμβανομένων της ανοσοκαταστολής ή της λειτουργικής ασπληνίας). Για τη θεραπεία της πνευμονίας από τη κοινότητα χρησιμοποιούνται συνήθως συνδυασμοί αντιβιοτικών (κυρίως β-λακτάμη με μακρολίδιο). Σε κάθε περίπτωση πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της πνευμονίας από τη κοινότητα).

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης: Antacids/Αντιόξινα:** Σε φαρμακοκινητική μελέτη στην οποία εξετάσθηκε η επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης αντιόξινων και αζιθρομυκίνης, δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην ολική βιοδιαθεσιμότητα του αντιβιοτικού παρότι οι μέγιστες συγκεντρώσεις του στον ορό του αίματος μειώθηκαν κατά προσέγγιση 25%. Σε ασθενείς που λαμβάνουν παράλληλα αζιθρομυκίνη και αντιόξινα, τα φάρμακα δεν πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα. **Cetirizine/Σετιριζίνη:** Σε υγιείς εθελοντές η συγχρόνηση πενθήμερου θεραπευτικού σχήματος που περιελάμβανε αζιθρομυκίνη και σετιριζίνη 20mg στη σταθεροποιημένη κατάσταση δεν είχε ως αποτέλεσμα κάποια φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση ή σημαντική αλλαγή στο διάστημα QT. **Didanosine (Dideoxynosine)/Διδανασίνη:** Η συγχρόνηση 1200mg αζιθρομυκίνης ημερησίως με 400mg διδανασίνης ημερησίως σε 6 ασθενείς θετικούς στο HIV δεν φάνηκε να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της διδανασίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. **Digoxin/Διγοξίνη:** Μερικά αντιβιοτικά της ομάδας των μακρολιδίων έχει αναφερθεί ότι επηρεάζουν, σε ορισμένους ασθενείς, το μικροβιακό μεταβολισμό της διγοξίνης στο έντερο. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αζιθρομυκίνη και διγοξίνη, η δυναμότητα αύξησης των συγκεντρώσεων της διγοξίνης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. **Zidovudine/Ζιδουβιδίνη:** Εφάπαξ δόσεις 1000mg και πολλαπλές δόσεις 1200mg ή 600mg αζιθρομυκίνης είχαν μικρή επίδραση στη φαρμακοκινητική της ζιδουβιδίνης στο πλάσμα ή στην αποβολή αυτής ή του γλυκουρονικού μεταβολίτη της από τα ούρα. Ωστόσο, η χορήγηση αζιθρομυκίνης αύξησε τις συγκεντρώσεις της φουορουλιωμένης ζιδουβιδίνης, του κλινικά δραστικού μεταβολίτη της, στα περιφερικά μονοπύρνα. Η κλινική σημασία του ευρήματος αυτού δεν είναι σαφής, μπορεί όμως να αποδειχτεί ωφέλιμη για τους ασθενείς. Η αζιθρομυκίνη δεν αλληλεπιδρά σημαντικά με το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450. Πιστεύεται ότι η αζιθρομυκίνη δεν υφίσταται φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις αντίστασης με εκείνες της ερυθρομυκίνης ή άλλων μακρολιδίων. Η επαγωγή ή η αδρανοποίηση του ηπατικού κυτοχρώματος P450 μέσω του συμπλέγματος κυτοχρώματος – μεταβολίτη δεν συμβάει με την αζιθρομυκίνη. **Ergot/Αλκαλοειδή ερυσιβώδους όλμου:** Λόγω της θεωρητικής πιθανότητας εμφάνισης ερυσισίας δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση αζιθρομυκίνης με παράγωγα ερυσιβώδους όλμου (βλέπε παράγραφο 2.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Φαρμακοκινητικές μελέτες έχουν διεξαχθεί ανάμεσα στην αζιθρομυκίνη και τα ακόλουθα φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι υφίστανται σημαντική μεταβολισμό μέσω του κυτοχρώματος P450. **Atorvastatin/Ατορβαστατίνη:** Η συγχρόνηση 10mg ατορβαστατίνης ημερησίως και 500mg αζιθρομυκίνης ημερησίως δεν τροποποίησε τις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα (με βάση μέθοδο προσδιορισμού αναστολής της HMG CoA-αναγωγάσης). **Carbamazepine/Καρβαμαζεπίνη:** Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική επίδραση στα επίπεδα της καρβαμαζεπίνης ή του δραστικού μεταβολίτη της στο πλάσμα σε ασθενείς που ελάμβαναν ταυτόχρονα αζιθρομυκίνη. **Cimetidine/Σιμετιδίνη:** Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη στην οποία εξετάσθηκε η επίδραση της φαρμακοκινητικής της αζιθρομυκίνης μιας εφάπαξ δόσης σιμετιδίνης, που χορηγήθηκε 2 ώρες πριν από την αζιθρομυκίνη, δεν παρατηρήθηκε μεταβολή της φαρμακοκινητικής της αζιθρομυκίνης. **Coumarine-Type Oral Anticoagulants/Από του στόματος Κουμαρινικά Αντιπηκτικά:** Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη αλληλεπίδρασης, η αζιθρομυκίνη δεν μετέβαλλε το αντιπηκτικό αποτέλεσμα μιας εφάπαξ δόσης 15mg βαρφαρίνης (warfarin), η οποία χορηγήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά υπήρξε αναφορές ενόχλησης του αντιπηκτικού αποτελέσματος μετά από συγχρόνηση αζιθρομυκίνης με από του στόματος κουμαρινικά αντιπηκτικά. Παρόλο που δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση με την αζιθρομυκίνη, πρέπει να δίνεται προσοχή στη συχνότητα παρακολούθησης που χρονο προορροβιών όταν η αζιθρομυκίνη χρησιμοποιείται σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος κουμαρινικά αντιπηκτικά. **Cyclosporin/Κυκλοσπορίνη:** Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε ημερήσια από τους στόματους δόση αζιθρομυκίνης 500mg για 3 ημέρες και ακολούθως εφάπαξ δόση κυκλοσπορίνης 10mg/kg οι απορρόσεις Cmax και AUC0-5 της κυκλοσπορίνης βρέθηκαν να είναι σημαντικά αυξημένες. Συνεπώς, πρέπει να εξετάζεται με προσοχή η ταυτόχρονη χορήγηση των φαρμάκων αυτών. Εάν είναι απαραίτητη η ταυτόχρονη χορήγηση τους, πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης και να προσαρμόζεται ανάλογα η δόσολογία. **Efavirenz/Εφαβιρένζη:** Συγχρόνηση εφάπαξ ημερησίας δόσης 600mg αζιθρομυκίνης και 400mg εφαβιρένζης για 7 ημέρες δεν έδειξε καμία κλινικώς σημαντική αλληλεπίδραση. Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της αζιθρομυκίνης όταν συγχρόνηται με εφαβιρένζη. **Fluconazole/Φλουκοναζόλη:** Η συγχρόνηση μιας εφάπαξ δόσης αζιθρομυκίνης 1200mg δεν μετέβαλλε την φαρμακοκινητική μιας εφάπαξ δόσης φλουκοναζόλης 800mg. Η συνολική ποσότητα του φαρμάκου που φθάνει στην κυκλοφορία και ο χρόνος ημιζώνης της αζιθρομυκίνης δεν μεταβλήθηκαν από τη συγχρόνηση φλουκοναζόλης, ωστόσο παρατηρήθηκε μία μείωση στη μέγιστη συγκέντρωση της αζιθρομυκίνης στο πλάσμα, Cmax (18%) η οποία δεν ήταν κλινικά σημαντική. **Indinavir/Ινδιναβίρη:** Συγχρόνηση μιας εφάπαξ δόσης 1200mg αζιθρομυκίνης δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στην φαρμακοκινητική 800mg ινδιναβίρης, χορηγούμενης τρεις φορές την ημέρα για 5 ημέρες. Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της αζιθρομυκίνης όταν συγχρόνηται με ινδιναβίρη. **Methylprednisolone/Μεθυλπρεδνιζολόνη:** Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές, η αζιθρομυκίνη δεν προκάλεσε κάποια σημαντική μεταβολή στην φαρμακοκινητική της μεθυλπρεδνιζολόνης. **Midazolam/Μιδαζολάμη:** Η συγχρόνηση 500mg αζιθρομυκίνης ημερησίως για 3 ημέρες σε υγιείς εθελοντές δεν είχε ως αποτέλεσμα κάποια κλινικά σημαντική αλλαγή στη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική μιας εφάπαξ δόσης 15mg μιδαζολάμης. **Nelfinavir/Νελφιναβίρη:** Συγχρόνηση 1200mg αζιθρομυκίνης και νελφιναβίρης σε σταθεροποιημένη κατάσταση (750mg τρεις φορές την ημέρα) είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση των συγκεντρώσεων της αζιθρομυκίνης. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικώς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες και η προσαρμογή της δόσης δεν είναι απαραίτητη. **Rifabutin/Ριφαμπουτίνη:** Η συγχρόνηση αζιθρομυκίνης με ριφαμπουτίνη δεν επηρέασε τις συγκεντρώσεις των εν λόγω φαρμάκων στον ορό του αίματος. Έχει παρατηρηθεί ουδετεροπενία σε ασθενείς υπό συγχρόνηση θεραπεία αζιθρομυκίνης και ριφαμπουτίνης. Αν και η ουδετεροπενία έχει συσχετιστεί με τη χρήση της ριφαμπουτίνης, δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση για τον συνδυασμό της με την αζιθρομυκίνη (βλέπε παράγραφο 2.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες). **Sildenafil/Σιλντεναφίλη:** Σε υγιείς άρρηνες εθελοντές δεν υπήρξαν ενδείξεις επίδρασης της αζιθρομυκίνης (500mg ημερησίως για 3 ημέρες) στην AUC και τη Cmax της σιλντεναφίλης ή του κύριου μεταβολίτη της. **Terfenadine/Τερφεναδίνη:** Φαρμακοκινητικές μελέτες δεν έδειξαν στοιχεία κάποιας αλληλεπίδρασης ανάμεσα στην αζιθρομυκίνη και την τερφεναδίνη. Έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά όπου η πιθανότητα αντίστοιχων αλληλεπίδρασης δεν ήταν δυνατό να αποκλειστεί εντελώς. Παρόλο αυτά, δεν υπήρξε συγκεκριμένη ένδειξη ότι συνέβη τέτοια αλληλεπίδραση. **Theophylline/Θεοφυλλίνη:** Δεν υπάρχουν ενδείξεις κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης όταν η αζιθρομυκίνη και η θεοφυλλίνη χορηγούνται ταυτόχρονα σε υγιείς εθελοντές. Εν τούτοις η συγχρόνηση θεοφυλλίνης και μακρολιδίων έχει συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα θεοφυλλίνης στον ορό. Ως εκ τούτου, συνιστάται η μέτρηση των επιπέδων θεοφυλλίνης επί συγχρόνησης αζιθρομυκίνης. **Triazolam/Τριαζολάμη:** Σε 14 υγιείς εθελοντές, η συγχρόνηση 500mg αζιθρομυκίνης την 1η ημέρα και 250mg τη 2η ημέρα με 0,125mg τριαζολάμης τη δεύτερη ημέρα δεν είχε σημαντική επίδραση σε κάποια φαρμακοκινητική μεταβολή της τριαζολάμης σε σύγκριση με το

εικονικό φάρμακο. **Trimethoprim-Sulfamethoxazole/Τριμεθοπρίμ-Σουλφαμεθοξάλη:** Συγχρόρηση του σταθερού συνδυασμού τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξάλης (160mg/800mg) επί 7 ημέρες, μαζί με 1200mg αζιθρομυκίνης την 7η ημέρα, δεν είχε σημαντικές επιδράσεις στις μέγιστες συγκεντρώσεις, στη συνολική ποσότητα του φαρμάκου που φθάνει στη κυκλοφορία ή στην απέκκριση από τα ούρα είτε τριμεθοπρίμης είτε της σουλφαμεθοξάλης. Οι συγκεντρώσεις της αζιθρομυκίνης στον ορό ήταν παρόμοιες με αυτές που έχουν παρατηρηθεί σε άλλες μελέτες. **Cisapride/Σιζαπρίδη:** Η σιζαπρίδη μεταβολίζεται στο ήπαρ από το ένζυμο CYP 3A4. Επειδή τα μακρολίδια αναστέλλουν το ένζυμο αυτό, η σύγχρονη χορήγηση της σιζαπρίδης με τις ουσιές αυτές μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφανίσιμων διαταραχών του καρδιακού ρυθμού (παράταση του διαστήματος QT, κοιλιακές αρρυθμίες, TORSADE DE POINTES). Διά τούτο να μη συγχρησιμοποιείται η σιζαπρίδη με τα φάρμακα αυτά. **4.6. Κύπηση και γαλουχία:** Μελέτες αναπαραγωγής σε πειραματόζωα έχουν διεξαχθεί σε δόσεις που πλησιάζουν την μέτρια τοξική δόση αναπαραγωγής για τη μητέρα. Σε αυτές τις μελέτες δεν υπήρξαν ενδείξεις βλαπτικής επίδρασης της αζιθρομυκίνης επί του εμβρύου. Δεν υπάρχουν, ωστόσο, επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες. Επειδή οι μελέτες αναπαραγωγής σε πειραματόζωα δε δίνουν πάντα τη δυνατότητα πρόβλεψης της ανταπόκρισης στον άνθρωπο, η αζιθρομυκίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύπησης μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητη. Δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά την απέκκριση του φαρμάκου στο μητρικό γάλα. Όπως πολλά φάρμακα, τα οποία απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα, η αζιθρομυκίνη δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία γυναικών που θηλάζουν εκτός και εάν ο ιατρός πιστεύει ότι τα δυνητικά οφέλη δικαιολογούν τους δυνητικούς κινδύνους για το βρέφος.

**4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και στο χειρισμό μηχανών:** Δεν υπάρχουν ενδείξεις που να υποδεικνύουν ότι η αζιθρομυκίνη μπορεί να έχει επίδραση στην ικανότητα του ασθενούς για οδήγηση ή χειρισμό μηχανών.

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

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Καντιντίαση, καντιντίαση του στόματος, λοίμωξη του κόλπου	Όχι συχνές
	Ψευδομεμβρώδης κολίτιδα (βλέπε παράγραφο 2.4)	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λευκοπενία, ουδετεροπενία	Όχι συχνές
	Θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Άγγειοίδημα, υπερευαισθησία	Όχι συχνές
	Ανοφύλακτική αντίδραση (βλέπε παράγραφο 2.4)	Μη γνωστές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Άνορεξία	Συχνές
	Νευρικότητα	Όχι συχνές
	Διέγερση	Σπάνιες
	Επιθετικότητα, άγχος	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη, κεφαλαλγία, παραισθησία, δυσγευσία	Συχνές
	Υπαισθησία, υπνηλία, αϋνία	Όχι συχνές
	Λιποθυμικό επεισόδιο, σπασμοί, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, ανομία, παροξυσμική Μυασθένεια gravis (βλέπε παράγραφο 2.4)	Μη γνωστές
Οφθαλμικές διαταραχές	Οπτική διαταραχή	Συχνές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Κώφωση	Συχνές
	Εκπτώση της ακουστικής οξύτητας, εμβοές	Όχι συχνές
	Ίλιγγος	Σπάνιες
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών	Όχι συχνές
	Torsades de pointes (Κοιλιακή ταχυκαρδία δικνη ριπιδίου) (βλέπε παράγραφο 2.4), αρρυθμία (βλέπε παράγραφο 2.4) περιλαμβανομένων της κοιλιακής ταχυκαρδίας	Μη γνωστές
Άγγειακές διαταραχές	Υπόταση	Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, κοιλιακό άλγος, ναυτία, μετεωρισμός	Πολύ συχνές
	Έμετος, δυσπεψία	Συχνές
	Γαστρίτιδα, δυσκοιλιότητα	Όχι συχνές
	Παγκρεατίτιδα, δυσχρωματισμός της γλώσσας	Μη γνωστές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ηπατίτιδα	Όχι συχνές
	Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική	Σπάνιες
	Ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 2.4)*, ηπατίτιδα κεραυνοβόλος, ηπατική νέκρωση, ίκτερος χολοστατικός	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα, κνησμός	Συχνές
	Σύνδρομο Stevens-Johnson, αντίδραση από φωτοευαισθησία, κνίδωση	Όχι συχνές Μη γνωστές
	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	Μη γνωστές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Νεφρική ανεπάρκεια οξεία, νεφρίτιδα διάμεση	Συχνές
	Κόπωση	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Θωρακικό άλγος, οίδημα, αίσθημα κακουχίας, εξασθένιση	Συχνές
	Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος, αριθμός ποσινοφίλων αυξημένος, διπτανθρακικά αίματος μειωμένα	Όχι συχνές
	Ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, ουρία αίματος αυξημένη, κρεατινίνη αίματος αυξημένη, κάλιο αίματος μη φυσιολογικό	
	Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο (βλέπε παράγραφο 2.4)	Μη γνωστές

\* η οποία σπάνιως κατέληξε σε θάνατο

**4.9. Υπερδοσολογία:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν μετά τη λήψη δόσεων του φαρμάκου μεγαλύτερων των συνηθισμένων, ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν μετά τη λήψη των συνήθων δόσεων. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας απαιτείται η εφαρμογή γενικών συμπτωματικών και υποστηρικτικών μέτρων θεραπείας, ανάλογα με την περίπτωση. Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων Αθηνών: 210 77 93 777.

## 5. Φαρμακολογικές ιδιότητες

**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 αζαλίδης, και η οποία είναι χημικά διαφορετική από την ερυθρομυκίνη. Χημικώς λαμβάνεται από την προσθήκη ενός ατόμου αζώτου στο λακτονικό δακτύλιο της erythromycin A. Η χημική ονομασία της αζιθρομυκίνης είναι 9-deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin A. Το μοριακό της βάρος είναι 749.0. Ο μηχανισμός δράσης της αζιθρομυκίνης συνίσταται στην αναστολή της πρωτεϊνοσύνθεσης των βακτηρίων μέσω σύνδεσής της με τη ριβοσωμιακή υπομονάδα 50s και παρεμπόδισης της μετατόπισης των πεπτιδίων χωρίς να επηρεάζει τη σύνθεση των πολυνουκλεοτιδίων. Η αζιθρομυκίνη παρουσιάζει δραστηριότητα in vitro εναντίον μεγάλων ποικιλιών μικροοργανισμών περιλαμβανομένων και των ακολούθων: **Θετικά κατά Gram αερόβια βακτήρια:** *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, (ομάδα A των β-αιμολυτικών στρεπτοκόκκων), *Streptococcus pneumoniae*, α-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι (ομάδα πραινιζόντων στρεπτοκόκκων) και άλλα είδη στρεπτοκόκκων, καθώς και το *Corynebacterium diphtheriae*. Η αζιθρομυκίνη παρουσιάζει διασταυρούμενη αντοχή σε ανθεκτικά στην ερυθρομυκίνη θετικά κατά Gram στελέχη, περιλαμβανομένων του *Streptococcus faecalis* (εντερόκοκκος) και των περισσότερων στελεχών των

ανθεκτικών στη μεθικιλίνη σταφυλοκόκκων. **Αρνητικά κατά Gram αερόβια βακτήρια:** *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, είδη *Acinetobacter*, είδη *Yersinia*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, είδη *Shigella*, είδη *Pasteurella*, *Vibrio cholerae* και *parahaemolyticus*, *Plesiomonas shigelloides*. Η δραστικότητα έναντι των *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, ειδών *Enterobacter*, *Aeromonas hydrophila* και ειδών *Klebsiella* ποικίλει και γι' αυτό πρέπει να γίνονται δοκιμασίες ευαισθησίας. Είδη *Proteus*, είδη *Serratia*, είδη *Morganella* και η *Pseudomonas aeruginosa*, είναι συνήθως ανθεκτικά στο αντιβιοτικό. Ανθερόβια βακτήρια: *Bacteroides fragilis* και είδη βακτηριδιοειδών, *Clostridium perfringens*, είδη *Peptococcus* και είδη *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium necrophorum* και *Propionibacterium acnes*. Μικροοργανισμοί υπεύθυνοι για τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα: Η αζθρομυκίνη είναι δραστική εναντίον της *Chlamydia trachomatis* και εμφανίζει επίσης καλή δραστικότητα εναντίον των μικροοργανισμών *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae* και *Haemophilus ducreyi*. Άλλοι μικροοργανισμοί: *Borrelia burgdorferi* (παράγwyn της νόσου του Lyme), *Chlamydiaophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, είδη *Campylobacter* και *Listeria monocytogenes*.

**Μηχανισμός ανάπτυξης αντοχής:** Υπάρχουν δύο κύριοι παράγοντες που καθορίζουν την αντοχή του *Streptococcus pneumoniae* και *Streptococcus pyogenes* που έχουν απομονωθεί από κλινικά δείγματα: τα γονίδια *mef* και *erm*. Το γονίδιο *mef* κωδικοποιεί μία αντλία ροής, η οποία μεσολαβεί στο μηχανισμό ανάπτυξης αντοχής μόνο στα μακρολίδια με 14-μελή λακτονικό δακτύλιο. Το γονίδιο *erm* έχει περιγραφεί σε ποικιλία άλλων ειδών. Το γονίδιο *erm* κωδικοποιεί μία 23S-rRNA μευλτρανσφεράση, η οποία προσθέτει μεθυλικές ομάδες στην αδενίνη 2058 του 23S-rRNA (σύστημα αρίθμησης: με βάση το rRNA της *E.coli*). Το μεθυλιωμένο νουκλεοτίδιο βρίσκεται στην περιοχή V και έχει βρεθεί να αλληλεπιδρά εκτός από τα μακρολίδια και με τις λινκοζαμίδες και τη Streptogramin B, έχοντας ως αποτέλεσμα ένα φαινόμενο γνωστό ως αντοχή MLSB. Τα γονίδια *erm(B)* και *erm(A)* έχουν απομονωθεί από κλινικά δείγματα του *Streptococcus pneumoniae* και του *Streptococcus pyogenes*. Η αντλία AcrAB-ToIC στον *Haemophilus influenzae* είναι υπεύθυνη για τις εγγενείς υψηλότερες τιμές ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) στα μακρολίδια. Σε κλινικά στελέχη, μεταλλάξεις στο 23S-rRNA, ειδικά στα νουκλεοτίδια 2057-2059 ή 2611, στην περιοχή V ή μεταλλάξεις σε ριβσοσωμικές πρωτεΐνες L4 ή L22, είναι σπάνιες.

**Όρια MIC:** Τα συστατώμενα όρια ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης MIC (μg/ml) για την αζθρομυκίνη είναι: *Haemophilus spp:* Ευαίσθητα (S) ≤4 χωρίς σύσταση για όρια ανθεκτικότητας\*. Στρεπτόκοκκοι συμπεριλαμβανομένων των *Streptococcus pneumoniae* και *Streptococcus pyogenes:* S ≤0,5, Ανθεκτικά (R) ≥2.

\* Επί του παρόντος, η απουσία δεδομένων για ανθεκτικά στελέχη αποκλείει τον καθορισμό οποιαδήποτε κατηγορίας άλλων από αυτή των ευαίσθητων στελεχών. Εάν στελέχη δίνουν αποτελέσματα MIC διαφορετικά από αυτά των ευαίσθητων στελεχών, τότε αυτά πρέπει να αποσταλούν σε ένα εργαστήριο αναφοράς για περαιτέρω δοκιμασίες.

**Δεδομένα μικροβιολογικής ευαισθησίας:** Ο επιπολασμός της επίκτητης αντοχής ενδέχεται να ποικίλει γεωγραφικά ή χρονικά για επιλεγμένα είδη και είναι επιθυμητή η παροχή πληροφοριών σχετικά με την αντοχή τοπικά, ειδικά κατά τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων. Όταν η επικράτηση της ανθεκτικότητας σε τοπικό επίπεδο είναι τέτοια, ώστε η χρησιμοποίηση του φαρμάκου να τίθεται υπό αμφισβήτηση, τουλάχιστον για ορισμένους τύπους λοιμώξεων, είναι αναγκαίο να ζητηθεί η συμβουλή εμπειρογνομώνων. Τα δεδομένα in vitro ευαισθησίας δεν αχτιζονται πάντα με την κλινική αποτελεσματικότητα.

**Συνήθη ευαίσθητα στελέχη: Αερόβια Gram-θετικά βακτήρια:** *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, στρεπτόκοκκοι (ομάδες C, F, G) και πραινίζοντες στρεπτόκοκκοι (*Viridans group Streptococci*). Αερόβια Gram-αρνητικά βακτήρια: *Bordetella pertussis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*\*S, *Haemophilus parainfluenzae*\*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*. Άλλα: *Chlamydia pneumoniae*\*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*\* και *Ureaplasma urealyticum*.

**Είδη για τα οποία η επίκτητη αντοχή ενδέχεται να αποτελεί πρόβλημα: Αερόβια Gram-θετικά βακτήρια:** *Streptococcus pneumoniae*\*, *Streptococcus pyogenes*\*. Σημείωση: η αζθρομυκίνη παρουσιάζει διασταυρούμενη αντοχή με Gram-θετικά στελέχη ανθεκτικά στην ερυθρομυκίνη. **Κληρονομικά ανθεκτικοί μικροοργανισμοί:** *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*.

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

\*S Είδη με φυσική ενδίδιμη ευαισθησία.

**5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες. Απορρόφωση:** Μετά τη χορήγηση από το στόμα στον άνθρωπο, η αζθρομυκίνη καταναίεται ευρέως στο σώμα και η βιοδιαθεσιμότητά της είναι περίπου 37%. Ο απαιτούμενος χρόνος για την επίτευξη μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα είναι 2-3 ώρες. **Κατανομή:** Μελέτες σε πειραματόζωα απέδειξαν την ύπαρξη υψηλών συγκεντρώσεων αζθρομυκίνης στα φαγοκύτταρα. Σε πειραματικά μοντέλα, υψηλότερες συγκεντρώσεις αζθρομυκίνης ελευθερώνονται κατά τη διάρκεια ενεργού φαγοκύτωσης σε σχέση με μη διεγερθέντα φαγοκύτταρα. Στα μοντέλα πειραματόζωων αυτό έχει ως αποτέλεσμα να προκύπτουν υψηλές συγκεντρώσεις αζθρομυκίνης στο σημείο της λοίμωξης. Φαρμακοκινητικές μελέτες στον άνθρωπο απέδειξαν την ύπαρξη σημαντικά υψηλότερων συγκεντρώσεων της αζθρομυκίνης 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 δεμεύεται σε μεγάλο ποσοστό από τους ιστούς. Οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στους ιστούς όπως είναι οι πνεύμονες, οι αμυγδαλές και ο προστάτης υπερβαίνουν τις MIC90 για τα πιθανά παθογόνα μετά τη χορήγηση μίας απλής δόσης του φαρμάκου 500mg. Υψηλές συγκεντρώσεις αζθρομυκίνης βρέθηκαν σε ιστούς του γεννητικού συστήματος της γυναίκας (αγυνακολογικό ιστό) 96 ώρες μετά από εφάπαξ από το στόματος δόση 500mg αζθρομυκίνης.

**Απέκκριση:** Ο τελικός χρόνος ημιζωής της αποβολής του φαρμάκου από το πλάσμα εκφράζει με ακρίβεια τον χρόνο ημιζωής της αποβολής του από τους ιστούς, που είναι 2-4 ημέρες. Περίπου 12% της δόσης που χορηγήεται ενδοφλεβίως απεκκρίνεται στα ούρα σαν αμετάβλητο φάρμακο σε διάστημα 3 ημερών, το δε μεγαλύτερο ποσοστό αυτού απεκκρίνεται τις πρώτες 24 ώρες. Η απέκκριση της αζθρομυκίνης από τη χολή αποτελεί την κύρια οδό απομάκρυνσης για το αμετάβλητο φάρμακο μετά την από του στόματος χορήγηση. Πολλά 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 αγκυλικών δακτυλίων και με διάσπαση του συμπλόκου της κλαδινοζίνης. Η σύγκριση των αποτελεσμάτων της υπέρης χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC) και του μικροβιολογικού προσδιορισμού στους ιστούς, υποδεικνύει ότι οι μεταβολίτες δεν παίζουν κανένα ρόλο στην αντιμικροβιακή δραστηριότητα της αζθρομυκίνης.

**Φαρμακοκινητική σε ειδικές ομάδες ασθενών. Ηλικιωμένοι:** Σε ηλικιωμένους εθελοντές (ηλικίας >65 ετών) παρατηρήθηκε ελαφρά αύξηση των τιμών AUC μετά θεραπεία 5 ημερών σε σχέση με νέους εθελοντές (ηλικίας <40 ετών), αλλά η αύξηση αυτό δεν θεωρείται κλινικά σημαντική και ως εκ τούτου δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του φαρμάκου. **Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια:** Η φαρμακοκινητική της αζθρομυκίνης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (GFR 10-80 ml/min), δεν επηρεάστηκε μετά από εφάπαξ δόση 1,0g αζθρομυκίνης άμεσας αποδέσμευσης συγκριτικά με ασθενείς που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν στην AUC0-120 (8,8 mg x hr/ml έναντι 11,7 mg x hr/ml), Cmax (1,0 mg/ml έναντι 1,6 mg/ml) και CLr (2,3 ml/min/Kg έναντι 0,2 ml/min/Kg) μεταξύ της ομάδας ατόμων με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR<10 ml/min) και της ομάδας ατόμων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. **Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια:** Σε ασθενείς με ήπια (κατηγορία A) έως μέτρια (κατηγορία B) ηπατική βλάβη, δεν υπάρχουν ενδείξεις σημαντικής μεταβολής της φαρμακοκινητικής της αζθρομυκίνης στον ορό σε σχέση με εκείνους που παρουσιάζουν φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Στους ασθενείς αυτούς η νεφρική κθάραση της αζθρομυκίνης εμφανίζεται αυξημένη, πιθανώς για να εξισορροπήσει τη μειωμένη ηπατική κθάραση.

**5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια:** Έχει παρατηρηθεί φωσφολιπίδωση (ενδοκυτταρική συσσώρευση φωσφολιπιδίων) σε αρκετούς ιστούς (π.χ. οφθαλμός, νωτιαία γάγγλια, ήπαρ, χοληδόχος κύστη, νεφρός, σπλήνας και/ή ήγκρας) ποτικών, αρουραίων και σκύλων που έλαβαν πολλαπλές δόσεις αζθρομυκίνης. Η φωσφολιπίδωση έχει παρατηρηθεί σε όμοιο βαθμό και σε νεογέννητους αρουραίους και σκύλους. Η φωσφολιπίδωση φαίνεται να είναι αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας με αζθρομυκίνη. Η οπουδιότητα των ευρημάτων αυτών για τα πειραματόζωα και τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

**6. Φαρμακευτικές πληροφορίες**

**6.1. Κατάλογος των εκδότων:** Calcium hydrogen phosphate anhydrous, Starch pregelatinized, Crospovidone, Sodium lauryl sulfate, Magnesium stearate, Hypromellose, Titanium dioxide E171 Cl 77891, Lactose monohydrate, Glycerol triacetate.

**6.2. Ασυμβατότητες:** Ουδεμία γνωστή.

**6.3. Διάρκεια ζωής:** 36 μήνες.

**6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία έως 25°C.

**6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη:** Κουτί που περιέχει 3 δισκία σε συσκευασία blister και ένα φύλλο οδηγιών για τον ασθενή.

**7. Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:** Verisfield (UK) Ltd.

**8. Αριθμός άδειας κυκλοφορίας:** 7157/1-2-2007.