

AZURIL® (Roxithromycin)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: AZURIL®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

• Δισκία επικαλυμένα με υμένιο 150 mg/Tab. Κάθε δισκίο περιέχει 150 mg ροξιθρομυκίνη.

• Δισκία επικαλυμένα με υμένιο 300 mg/Tab. Κάθε δισκίο περιέχει 300 mg ροξιθρομυκίνη.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: • Δισκία επικαλυμένα με υμένιο

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ. Θεραπευτικές ενδείξεις:

- λοιμώξεις από ευαίσθητους στη ροξιθρομυκίνη μικροοργανισμούς και κυρίως σε :

.

λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού :

φαρυγγίτις/αμυγδαλίτις οφειλόμενες

.

λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού :

Πνευμονία οφειλόμενη σε

.

λοιμώξεις του γεννητικού , εκτός από τις γονοκοκκικές λ

.

μη επιπεπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων οφειλόμενες σε

Τα αποστήματα απαιτούν συνήθως χειρουργική παροχέτευση.

4.2 ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

• Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο 150 mg/Tab. **Ενήλικες** : 300 mg/ημέρα, 1 δισκίο το πρωί και 1 το βράδυ, με κενό στομάχο ή 15 λεπτά πριν από το γεύμα.

• Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο 300 mg/Tab. **Ενήλικες** : Από το στόμα 1 δισκίο (300 mg) την ημέρα με κενό στομάχο ή 15 λεπτά πριν από το γεύμα.

4.3 ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ : Υπερευαισθησία στις μακρολίδες, συνδυασμός με αγγειοσυσπαστικά

αλκαλοειδή της ερυσιβώδους ολύρας, κυρίως εργοταμίνη και διϋδροεργοταμίνη (βλ. αλληλεπιδράσεις), συνδυασμός με σιζαπρίδη, κύηση και γαλουχία (βλ. Ιδιαίτερο κεφάλαιο)

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση: Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια ή χρόνιες ηπατίτιδες η χορήγηση ροξιθρομυκίνης δεν συνιστάται. Εφόσον η χορήγηση κρίνεται απαραίτητη, πρέπει να παρακολουθούνται οι ηπατικές δοκιμασίες σε κανονικά χρονικά διαστήματα και να μειώνεται η δόση.

Δεδομένου ότι η νεφρική απέκκριση είναι μικρή, δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας, σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας.

Σε νεαρά ζώα και σε συγκεντρώσεις αδέσμευτης ροξιθρομυκίνης στο πλάσμα 30 έως 60 φορές μεγαλύτερες από αυτές που έχουν παρατηρηθεί κλινικά, παρουσιάστηκαν ανωμαλίες στο ρυθμό ανάπτυξης. Δεν εμφανίσθηκαν ανωμαλίες όταν οι αδέσμευτες συγκεντρώσεις στο πλάσμα ήταν 10 έως 15 φορές μεγαλύτερες από αυτές που έχουν παρατηρηθεί κλινικά. Κατά συνέπεια συνιστάται στα παιδιά η δοσολογία των 5 έως 8 mg/kg/ημέρα να μην παρατείνεται πέρα των 10 ημερών.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς, ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατείνεται. Παρ' όλα αυτά, μετά από επανειλημμένες χορηγήσεις 150 mg ανά 12ωρο, τόσο η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα κατά το στάδιο της ισορροπίας, όσο και η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη στο μεσοδιάστημα δύο δόσεων ροξιθρομυκίνης δεν διαφέρουν από αυτές που επιτυγχάνονται σε νέους ασθενείς. Για το λόγο αυτό δεν απαιτείται τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος στους υπερήλικες ασθενείς. Δεν συνιστάται η χορήγηση των δισκίων 150 mg και 300 mg σε παιδιά και εφήβους.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων: - Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση με καρβαμαζεπίνη, ρανιτιδίνη, υδροξείδιο του μαγνησίου και του αργιλίου και με αντισυλληπτικά δισκία που περιέχουν οιστρογόνα και προγεστερόνη.

- Δεν υπάρχει αλληλεπίδραση με κουμαρινικά αντιπηκτικά. Σε μελέτες με υγιείς εθελοντές δεν παρατηρήθηκε αλληλεπίδραση με βαρφαρίνη. Ωστόσο, αύξηση του χρόνου

προθρομβίνης η οποία μπορεί να εξηγηθεί από λοιμώξεις, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ροξιθρομυκίνη και ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ.

- Έχει παρατηρηθεί μία μικρή αύξηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα της θεοφυλλίνης ή της κυκλοσπορίνης Α, η οποία δεν απαιτεί αλλαγές στη συνήθη δοσολογία .

- Αντενδείκνυται ο συνδυασμός με άλλα αντιβιοτικά (λινκομυκίνη).

- Εκδηλώσεις εργοτισμού με πιθανότητα περιφερικής νέκρωσης έχουν αναφερθεί, μετά από ταυτόχρονη χορήγηση μακρολίδων και παραγώγων της ερυσιβώδους ολύρας ή άλλων αγγειοσυσπαστικών ουσιών. Ένας τέτοιος συνδυασμός αντενδείκνυται.

- Σε in-vitro μελέτη έχει παρατηρηθεί ότι η ροξιθρομυκίνη μπορεί να εκτοπίσει τη συνδεδεμένη με πρωτεΐνη δισοπυραμίδη. Αυτό το φαινόμενο in vivo έχει σαν αποτέλεσμα αύξηση των συγκεντρώσεων της ελεύθερης δισοπυραμίδης στον ορό.

- Μελέτη σε υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η ροξιθρομυκίνη μπορεί να αυξήσει την απορρόφηση της διγοξίνης. Παρόμοιο φαινόμενο έχει παρατηρηθεί και με άλλες μακρολίδες.

- Η ροξιθρομυκίνη, όπως και άλλες μακρολίδες, μπορεί να αυξήσει την επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου της μιδαζολάμης καθώς και το χρόνο ημίσειας ζωής της. Γιαυτό οι δράσεις της μιδαζολάμης μπορεί να ενισχυθούν και να παραταθούν σε ασθενείς που λαμβάνουν ροξιθρομυκίνη. Δεν υπάρχει καμιά πειστική απόδειξη αλληλεπίδρασης μεταξύ ροξιθρομυκίνης και τριαζολάμης.

- Μερικές μακρολίδες παρουσιάζουν φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με την τερφεναδίνη που οδηγεί σε αύξηση των συγκεντρώσεων της στον ορό. Αυτό έχει σαν συνέπεια σοβαρή κοιλιακή αρρυθμία όπως ριπιδιακή ταχυκαρδία (torsades de pointes). Παρόλο ότι τέτοια αντίδραση δεν έχει αναφερθεί με τη ροξιθρομυκίνη και μελέτες σε περιορισμένο αριθμό υγιών εθελοντών δεν έχουν δείξει καμιά φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση, συνιστάται προσοχή όταν συγχορηγείται ροξιθρομυκίνη με τερφεναδίνη.

- Η σιζαπρίδη μεταβολίζεται στο ήπαρ από το ένζυμο CYP 3A4. Επειδή οι μακρολίδες αναστέλλουν το ένζυμο αυτό η σύγχρονη χορήγηση της σιζαπρίδης με μακρολίδες μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών του καρδιακού ρυθμού (επιμήκυνση του QT διαστήματος, κοιλιακές αρρυθμίες, , ριπιδιακή αρρυθμία (torsade de pointes). Δια τούτο να μη συγχωρηγείται η σιζαπρίδη με τη ροξιθρομυκίνη.

- Σε περίπτωση συνδυασμού με βρωμοκρυπτίνη, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η αύξηση των επιπέδων της βρωμοκρυπτίνης στο πλάσμα και η πιθανή ενίσχυση της αντιπαρκινσονικής δράσης ή η εμφάνιση συμπτωμάτων υπερδοσολογίας (δυσκινησία).

- Η απορρόφηση του φαρμάκου δεν επηρεάζεται όταν χορηγείται πριν τα

γεύματα.

4.6. ████████ Κύηση και γαλουχία *Κύηση* : Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έδειξαν τερατογενετική δράση. Λόγω έλλειψης κλινικών στοιχείων η πιθανότητα διαταραχών της διάπλασης κατά την κύηση δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Γαλουχία : Μικρή ποσότητα ροξιθρομυκίνης περνάει στο μητρικό γάλα (λιγότερο από 0,05% της χορηγηθείσας δόσης). Ο θηλασμός ή η θεραπεία της μητέρας πρέπει να διακόπτονται εάν απαιτείται λόγω υπάρξεως αντενδείξεων για το παιδί.

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Απαιτείται προσοχή λόγω της πιθανότητας εμφάνισης αισθήματος ζάλης.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες:

. Δυσπεπτικά φαινόμενα : ναυτία, έμετος, επιγαστραλγία, διάρροια, πολύ σπάνια με πρόσμιξη αίματος

. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα παγκρεατίτιδας. Στους περισσότερους ασθενείς είχαν χορηγηθεί φάρμακα για τα οποία η παγκρεατίτιδα ήταν γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια.

. Αίσθημα ζάλης, κεφαλαλγία, παραισθήσεις

. Ελαφρά αύξηση της AST-ALT τρανσφεράσης ή/και της αλκαλικής φωσφατάσης. Χολοστατική ή πολύ σπάνια ηπατοκυτταρική βλάβη του ήπατος

. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως εξάνθημα, κνίδωση, αγγειονευρωτικό οίδημα. Επίσης, πολύ σπάνια βρογχόσπασμος, αναφυλακτικού τύπου αντιδράσεις, πορφύρα, λεμφοπενία, αύξηση ηωσινόφιλων και αιμοπεταλίων.

. Πιθανότητα ανάπτυξης μυκήτων.

. Όπως και με άλλες μακρολίδες, έχουν αναφερθεί διαταραχές της γεύσης ή/και της όσφρησης.

4.9. ☐☐☐☐☐☐ Υπερδοσολογία: Σε περίπτωση υπερδοσολογίας συνιστάται πλύση στομάχου και συμπτωματική αγωγή. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο.

Κέντρο Δηλητηριάσεων - Αθήνα, τηλ. : 77 93 777

5.ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ. Η ροξιθρομυκίνη είναι μια ημι-συνθετική, αντιμικροβιακή ουσία, που ανήκει στην κατηγορία των μακρολίδων.

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες: **Αντιμικροβιακή δράση :** Το φυσικό αντιμικροβιακό φάσμα της ροξιθρομυκίνης είναι το ακόλουθο :

α) Στελέχη συνήθως ευαίσθητα : *Streptococcus A, (Streptococcus pyogenes),* - *Streptococcus*

C, -

Streptococcus

G, -

Streptococcus

mitis,

sanguis,

viridans, -

Streptococcus

agalactiae, -

Streptococcus

pneumoniae, -

Neisseria

meningitides, -

Neisseria

gonorrhoeae, -

Bordetella

pertussis, -

Moraxella

catarrhalis, -

Corynebacterium

diphtheriae. -

Listeria

monocytogenes, -

Clostridium, -

Mycoplasma

pneumoniae, -

Pasteurella

multocida, -

Chlamydia

trachomatis,

psittaci και

pneumoniae, -

Ureaplasma

urealyticum,

Legionella

pneumophila, □□□□□□□□□□□□□□ -

Helicobacter

pylor, □□□□□□□□ -

Gardnerella

vaginalis.

β) Στελέχη με μεταβλητή ευαισθησία : *Haemophilus influenzae* (συνήθως ανθεκτικός), *Bacteroides*

fragilis,

Vibrio

cholerae,

Staphylococcus

aureus,

Staphylococcus

coagulase

negative

(μη ανθεκτικοί

στη μεθικιλίνη, □

Staphylococcus

epidermidis.

γ) Ανθεκτικά στελέχη : *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp* *Acinetobacter spp*.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες: Απορρόφηση: Η ροξιθρομυκίνη απορροφάται γρήγορα. Είναι σταθερή σε όξινο περιβάλλον και το αντιβιοτικό βρίσκεται στον ορό ήδη 15 λεπτά μετά τη λήψη. Η μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) επιτυγχάνεται 1,6 ώρες μετά τη χορήγηση 2,5 mg/kg επί κενού στομάχου. Έχει αποδειχθεί ότι η χορήγηση του φαρμάκου 15 λεπτά πριν το γεύμα δε μεταβάλλει την απορρόφηση σε υγιή άτομα.

Κατανομή: Μετά από επανειλημμένες χορηγήσεις σε παιδιά (2,5 mg/kg ανά 12 ώρες) οι υπολειπόμενες συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι ίδιες καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση, έχουν ως ακολούθως : - μέγιστη συγκέντρωση : 9 µg/ml. - ελάχιστη συγκέντρωση : 3,1 µg/ml, η οποία δε διαφέρει από αυτή που ανιχνεύεται μετά την εφάπαξ χορήγηση 2,5 mg/kg (3,6 µg/ml).

Μέσος χρόνος ημίσειας ζωής : 20 ώρες (μεγαλύτερος από αυτόν που παρατηρείται στους ενήλικες, δηλ. 10,5 ώρες).

Επειδή δεν παρατηρείται συσσώρευση του φαρμάκου μετά από επανειλημμένες χορηγήσεις, η ημερήσια δοσολογία μπορεί να χορηγείται σε 2 δόσεις, με μεσοδιάστημα 12 ωρών, έτσι ώστε να επιτυγχάνεται μια αποτελεσματική συγκέντρωση του αντιβιοτικού στο πλάσμα, για τους ευαίσθητους μικροοργανισμούς καθ' όλο το 24ωρο.

Διάχυση στους ιστούς: Η διάχυση στους ιστούς είναι ικανοποιητική, ιδιαίτερα στον πνεύμονα, στις αμυγδαλές, στις αδενοειδείς εκβλαστήσεις, στις εκκρίσεις του μέσου ωτός, 6 και 12 ώρες μετά από επανειλημμένες χορηγήσεις ροξιθρομυκίνης.

Απορρόφηση : Η ροξιθρομυκίνη απορροφάται γρήγορα. Το αντιβιοτικό βρίσκεται στον ορό ήδη 15 λεπτά μετά τη λήψη. Η μέγιστη στάθμη στον ορό επιτυγχάνεται 2,2 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση 150 mg επί κενού στομάχου.

Η ροξιθρομυκίνη όταν χορηγείται με κενό στομάχο υπό μορφή δισκίου 300 mg από το στόμα απορροφάται γρήγορα. Η ροξιθρομυκίνη είναι περισσότερο σταθερή σε όξινο περιβάλλον από τις άλλες μακρολίδες : βρίσκεται στον ορό ήδη 15 λεπτά μετά τη λήψη. Σε υγιή άτομα η μέγιστη στάθμη στον ορό επιτυγχάνεται σε 1,5 ώρα (Tmax) μετά την από του στόματος χορήγηση 300 mg. Η απορρόφηση ελαττώνεται με τη λήψη τροφής γι' αυτό συνιστάται τα δισκία να λαμβάνονται πριν τα γεύματα.

Κατανομή : Μετά τη χορήγηση 1 δισκίου 150 mg σε υγιή άτομα, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι έχουν ως ακολούθως :

- μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα : 6,6 mg/l

- μέση συγκέντρωση (12 ώρες μετά 1 χορήγηση) : 1, 8 mg/l

- μέσος χρόνος ημίσειας ζωής : 10,5 ώρες.

Μετά από επανειλημμένες λήψεις σε υγιή άτομα (150 mg κάθε 12 ώρες για 10 ημέρες), η σταθερή κατάσταση στο πλάσμα επιτυγχάνεται μεταξύ της 2ης και της 4ης ημέρας. Οι συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση (steady state) έχουν ως ακολούθως :

. μέγιστη συγκέντρωση : 9,3 mg/l

. ελάχιστη συγκέντρωση : 3,6 mg/l

Συγκεντρώσεις στο πλάσμα : Μετά τη χορήγηση 1 δισκίου 300 mg σε υγιή άτομα, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) της ροξιθρομυκίνης είναι κατά μέσο όρο 9,7 mg/l. Η τιμή αυτή επιτυγχάνεται σε 1,5 ώρα περίπου (T_{max}). Σε 12 ώρες η υπολειπόμενη συγκέντρωση είναι 2,9 mg/l και σε 24 ώρες 1,2 mg/l. Μετά τη χορήγηση 300 mg κάθε 24 ώρες για 11 ημέρες η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) της ροξιθρομυκίνης είναι 10,9 mg/l : η τιμή αυτή είναι μικρότερη από την αναμενόμενη επειδή η ροξιθρομυκίνη ακολουθεί μη γραμμική κινητική ακόμη και κατά το στάδιο της ισορροπίας. Κατά το στάδιο της ισορροπίας η υπολειπόμενη συγκέντρωση (24 ώρες) είναι 1,7 mg/l.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής στους ενήλικες είναι 12 ώρες.

Η διάχυση στους ιστούς είναι καλή, ιδιαίτερα στον πνεύμονα :

5,6 και 3,7 mg/kg, στις αμυγδαλές: 2,6 και 1,7 mg/kg, στον προστάτη:

2,8 και 2,4 mg/kg. Οι συγκεντρώσεις αυτές παρατηρήθηκαν 6 και 12 ώρες μετά από επανηλειμμένη χορήγηση 150 mg ροξιθρομυκίνης.

Διείσδυση στους ιστούς : Η διείσδυση στους ιστούς είναι καλή, ιδιαίτερα στον πνεύμονα, στις αμυγδαλές και στον προστάτη, 6 και 12 ώρες μετά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση ροξιθρομυκίνης.

Σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος : 96%. Η ροξιθρομυκίνη συνδέεται κυρίως με την α-1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Η σύνδεση αυτή παρουσιάζει κορεσμό και το ποσοστό μειώνεται όταν η συγκέντρωση της ροξιθρομυκίνης υπερβαίνει τα 4 mg/l. Μικρές ποσότητες ροξιθρομυκίνης έχουν ανιχνευθεί στο γάλα, μικρότερες από το 0,05% της χορηγηθείσας δόσης.

Μεταβολισμός : Η ροξιθρομυκίνη μεταβολίζεται μόνο μερικά, δεδομένου ότι περισσότερο από το 50% της μητρικής ουσίας απεκκρίνεται αναλλοίωτο. Έχουν ανιχνευθεί 3 μεταβολίτες στα ούρα και στα κόπρανα : η descladinose roxithromycin είναι ο κύριος μεταβολίτης και οι N-mono και N-didemethyl roxithromycin, δύο μικρότερης σημασίας. Η αναλογία με την οποία αποβάλλονται η ροξιθρομυκίνη και οι 3 μεταβολίτες στα ούρα και στα κόπρανα είναι ίδια.

Απέκκριση : Η απέκκριση της ροξιθρομυκίνης γίνεται κυρίως από τα κόπρανα. 72 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση σεσημασμένης ροξιθρομυκίνης με άνθρακα (C14), 12% της ραδιενέργειας αποβάλλεται από τα ούρα, ενώ το υπόλοιπο από τα κόπρανα.

Φαρμακοκινητική σε ειδικές ομάδες ατόμων. Ηλικιωμένοι : Μετά τη χορήγηση 1 δισκίου 300 mg, η μέγιστη συγκέντρωση της ροξιθρομυκίνης στο πλάσμα (C_{max}) είναι κατά μέσο όρο 17,8 mg/l και επιτυγχάνεται σε 1,5 ώρα περίπου. Η υπολειπόμενη συγκέντρωση σε 24 ώρες είναι 5,2 mg/l. Στους ηλικιωμένους ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι κατά μέσο όρο διπλάσιος. Η απόκλιση από τη γραμμική κινητική είναι περισσότερο έντονη σε ηλικιωμένα άτομα, όπου παρατηρείται η αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα μετά από επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις να είναι μικρότερη από την αναμενόμενη. Αυτό πιθανότατα οφείλεται σε κορεσμό της σύνδεσης της ροξιθρομυκίνης στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Νεφρική ανεπάρκεια : Μετά τη χορήγηση 1 δισκίου 300 mg, η μέγιστη συγκέντρωση της ροξιθρομυκίνης στο πλάσμα (C_{max}) είναι 10,2 mg/l και επιτυγχάνεται σε 2,2 ώρες. Η υπολειπόμενη συγκέντρωση σε 24 ώρες είναι 3,4 mg/l. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 16 ώρες.

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια : Μετά την από του στόματος χορήγηση ενός δισκίου 150 mg, ο χρόνος ημίσειας ζωής αυξάνεται σε 25 ώρες.

www.orlpedia.gr, www.allergopedia.gr, www.gelis.gr, www.gkelanto.gr