

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AZİTRO 500 mg I.V. enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir flakonda;

Etkin madde:

Azitromisin dihidrat524,1 mg (500 mg azitromisine eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit176,6 mg

%30'luk sodyum hidroksit çözeltisik.m. (pH ayarı için kullanılır)

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz içeren flakon.

Beyaz veya beyazımsı toz veya kek

Sulandırılmadan sonra; gözle görünür partikül içermeyen, renksiz ve berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

AZİTRO, aşağıdaki duyarlı organizmalara bağlı enfeksiyonların tedavisinde endikedir. Önerilen doz, tedavi süresi ve uygulanan hasta popülasyonu bu enfeksiyonlarda farklı olduğundan, dozlama önerileri için bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli.

Chlamydia pneumoniae, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ya da *Streptococcus pneumoniae*'nin neden olduğu toplumda kazanılmış pnömoni bulunan ve başlangıçta intravenöz tedavi gereken hastalarda; bronşit dahil alt solunum yolu enfeksiyonlarında; deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında; otitis media, farenjit/tonsilit ve sinüzit dahil üst solunum yolu enfeksiyonlarında endikedir.

Ayrıca *Haemophilus ducreyi*'ye bağlı yumuşak şankr ve *Chlamydia trachomatis*'e bağlı, erkeklerde ve kadınlarda cinsel temasla bulaşan ve komplike olmayan genital enfeksiyonlar dahil, *Neisseria gonorrhoeae* ya da *Myoplasma hominis*'in neden olduğu pelvik inflamatuvar hastalığı bulunan ve başlangıçta intravenöz tedavi gereken hastalarda endikedir, fakat beraberinde bir *Treponema pallidum* enfeksiyonu olup olmadığı saptanmalıdır.

Enfeksiyona anaerobik mikroorganizmaların da eşlik ettiğinden şüpheleniliyorsa, AZİTRO anaerobik aktivesi bulunan bir antimikrobik ajan ile kombinasyon halinde uygulanmalıdır.

AZİTRO'dan sonra azitromisin oral yoldan, gerektiği gibi verilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

Belirtilen mikroorganizmaların neden olduğu toplumda kazanılmış pnömoni bulunan erişkin hastaların tedavisi için AZİTRO en az 2 gün süreyle intravenöz yoldan 500 mg günlük tek doz olarak kullanılır. İntravenöz tedaviden sonra azitromisin, 7–10 günlük bir tedavi kürünü tamamlamak üzere günde 2 adet 250 mg olarak verilen günlük 500 mg oral doz olarak uygulanmalıdır. Oral tedaviye geçiş zamanlaması doktorun kararına göre ve klinik cevaba uygun olarak yapılmalıdır.

Belirtilen mikroorganizmaların neden olduğu pelvik inflamatuvar hastalığı bulunan erişkin hastaların tedavisi için AZİTRO 1–2 gün süreyle intravenöz yoldan 500 mg günlük tek doz olarak kullanılır. İntravenöz tedaviden sonra azitromisin, 7 günlük bir tedavi kürünü tamamlamak üzere günde 1 adet 250 mg oral doz olarak uygulanmalıdır. Oral tedaviye geçiş zamanlaması doktorun kararına göre ve klinik cevaba uygun olarak yapılmalıdır.

Enfeksiyona anaerobik mikroorganizmaların da eşlik ettiğinden şüpheleniliyorsa, AZİTRO anaerobik aktivesi bulunan bir antimikrobik ajan ile kombinasyon halinde uygulanmalıdır.

Tedaviden önce, patojen mikroorganizmanın ve bunun azitromisine duyarlılığının saptanması için uygun kültür ve duyarlılık testleri yapılmalıdır. AZİTRO tedavisine bu testlerin sonuçları öğrenilmeden önce başlanabilir; sonuçlar elde edilince, antimikrobik tedavi buna göre ayarlanmalıdır.

İlaça dirençli bakterilerin gelişimini azaltmak ve AZİTRO ve diğer antibakteriyel ilaçların etkililiğini devam ettirebilmek için azitromisin, sadece duyarlı bakterilerin neden olduğu kanıtlanmış olan ya da bundan kuvvetle şüphelenilen enfeksiyonların tedavisi ya da önlenmesinde kullanılmalıdır. Kültür ve duyarlılık bilgisi elde edilince, antibakteriyel tedavinin seçilmesi ya da modifiye edilmesinde bunlar göz önünde bulundurulmalıdır. Bu tür bulgular olmadığı zaman, lokal epidemiyoloji ve duyarlılık şekillerinin ampirik tedavinin seçimine katkısı bulunabilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

AZİTRO için infüzyon hızı ve infüzyat konsantrasyonu 3 saat içinde 1 mg/mL ya da 1 saat içinde 2 mg/mL olmalıdır.

Uygulama şekli:

AZİTRO bolus enjeksiyon ya da intramüsküler enjeksiyon olarak verilmemelidir.

Intravenöz uygulama için çözelti aşağıdaki gibi hazırlanır:

Sulandırma

AZİTRO'nun başlangıç çözeltisi, 500 mg flakona 4,8 mL steril enjeksiyonluk su ilave edilip, ilacın tümü eriyinceye kadar flakon çalkalanarak hazırlanır. AZİTRO vakum altında

hazırlanıldığından, tam olarak 4,8 mL’lik steril enjeksiyonluk su kullanılmasını sağlamak için standart bir 5 mL’lik (otomatik olmayan) şırınga kullanılması önerilir. Sulandırılan çözeltinin her mL’sinde 100 mg azitromisin vardır.

Sulandırılan AZİTRO, uygulamadan önce görsel kontrol yapılmalıdır. Çözelti içerisinde partikül görülürse, kullanılmamalıdır.

Uygulamadan önce çözelti aşağıdaki şekilde daha fazla seyreltilir:

Seyreltme

1–2 mg/mL’lik bir konsantrasyon aralığında AZİTRO elde etmek için, 100 mg/mL azitromisin çözeltisinden 5 mL, aşağıdaki seyrelticilerden herhangi birinin uygun miktarına ilave edilir:

- %0,9 Sodyum Klorür Çözeltisi
- %0,45 Sodyum Klorür Çözeltisi
- %5 Dekstroz Çözeltisi
- Laktatlı Ringer Çözeltisi
- %0,45 Sodyum Klorür içinde %5 Dekstroz ile 20m Eq KCl Çözeltisi
- Laktatlı Ringer Çözeltisi içinde %5 Dekstroz
- %0,3 Sodyum Klorür içinde %5 Dekstroz Çözeltisi
- %0,45 Sodyum Klorür içinde %5 Dekstroz Çözeltisi

<u>Final İnfüzyon Çözeltisi Konsantrasyonu (mg/mL)</u>	<u>Seyreltici Miktarı (mL)</u>
1 mg/mL	500 mL
2 mg/mL	250 mL

Yukarıdaki gibi seyreltilen AZİTRO’nun 500 mg’lık dozu, 60 dakikadan kısa olmayacak şekilde, infüzyon olarak uygulanmalıdır.

AZİTRO çözeltisi içerisine başka ilaçlar ilave edilmemeli ve aynı intravenöz hattan eş zamanlı infüzyon uygulanmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Hafif ya da orta derecede böbrek yetmezliği bulunan hastalar (glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ≤ 80 mL/dak.) için hiçbir doz ayarlaması önerilmemiştir. Ortalama EAA_{0-120} , normal böbrek fonksiyonu olan bireylerle karşılaştırıldığında, GFR 10–80 mL/dak. olan bireylerde benzerken GFR ≤ 10 mL/dak. olan bireylerde %35 artmıştır. Ciddi böbrek yetmezliği bulunan hastalarda (GFR ≤ 10 mL/dak.) azitromisin kullanımına ilişkin yeterli veri olmadığından bu hastalara AZİTRO verilirken dikkatli olunmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda azitromisinin farmakokinetiği değerlendirilmemiştir. Ancak azitromisin daha çok karaciğerde metabolize olup, safra yolu ile

elimine edildiğinden, ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalara AZİTRO verilirken dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Kontrollü klinik çalışmalarda azitromisin, pediyatrik hastalara (6 ay–16 yaş) oral yoldan verilmiştir.

16 yaşından küçük çocuklarda intravenöz yoldan azitromisin kullanımının güvenliliği ve yararlılığı değerlendirilmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı gönüllülerde intravenöz azitromisin ile farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. Oral yoldan uygulanan azitromisinin farmakokinetiği, yaşlı gönüllülerle (65–85 yaş) 5 günlük tedavi rejimi süresince, genç gönüllülere (18–40 yaş) benzer bulunmuştur ve dolayısıyla herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir.

Toplumdan kazanılmış pnömoninin tedavisinde kullanılan azitromisin ile yapılan çoklu-doz klinik çalışmalarda, hastaların %45'i (188/414) en az 65 yaşında ve hastaların %22'si (91/414) en az 75 yaşındadır. Yaşlı ve genç bireylerde advers olaylar, laboratuvar anormallikleri ve tedaviye devam edememe durumlarında güvenlik açısından farklılıklar görülmemiştir. Klinik cevapta artan yaşla birlikte azitromisin ve karşılaştırmacı tedavi hastalarında benzer düşüşler gözlenmiştir.

Yaş/Cinsiyet:

Yaşa ya da cinsiyete bağlı doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

AZİTRO, azitromisine, eritromisine, makrolid ya da ketolid antibiyotiklerinden herhangi birine ya da yardımcı maddelerden herhangi birine (bkz. Bölüm 6.1) karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir. Azitromisin, teorik olarak ergotizm olasılığı nedeniyle ergot türevleriyle birlikte uygulanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hipersensitivite

Eritromisin ve diğer makrolidlerde olduğu gibi, anjiyoödem ve anafilaksi (nadiren ölümcül) dahil olmak üzere nadir ciddi alerjik reaksiyonlar, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP), Stevens Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekrolizi (TEN) (nadiren ölümcül) ve eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS) dahil olmak üzere dermatolojik reaksiyonlar bildirilmiştir. Azitromisin ile görülen bu reaksiyonların bazıları tekrarlayan semptomlara sebep olmuş ve daha uzun bir gözlem ve tedavi süresi gerekmiştir.

Bir alerjik reaksiyon oluştuğu zaman ilaç tedavisi kesilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Doktor semptomatik tedavi kesildikten sonra alerjik belirtilerin tekrardan oluşabileceğinin farkında olmalıdır.

Hepatotoksisite

Karaciğer, azitromisin için başlıca eliminasyon yolu olduğundan, azitromisin ciddi karaciğer hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Azitromisin ile yaşamı tehdit eden karaciğer yetmezliğine yol açabilen fulminan hepatit vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bazı hastalarda önceden mevcut karaciğer hastalığı bulunabilir veya başka hepatotoksik ilaçlar kullanıyor olabilir.

Sarılıkla ilişkili hızlı gelişen asteni, koyu renkli idrar, kanama eğilimi veya hepatik ensefalopati gibi karaciğer fonksiyon bozukluğu semptomları durumunda, karaciğer fonksiyon testleri/araştırmaları derhal yapılmalıdır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu ortaya çıkarsa azitromisin uygulaması kesilmelidir.

Ergot türevleri

Ergotamin türevleri alan hastalarda, bazı makrolid antibiyotiklerin eş zamanlı uygulanmasıyla ergotizm tetiklenmiştir. Ergot ve azitromisin arasında bir etkileşim olasılığına dair veri bulunmamaktadır. Ancak ergotizmin teorik olasılığı nedeniyle azitromisin ve ergot türevleri birlikte uygulanmamalıdır.

QT aralığının uzaması

Diğer makrolidlerle tedavide kardiyak repolarizasyon ve QT aralığının uzaması, kardiyak aritmi ve torsades de pointes geliştirme riski taşımaktadır. Azitromisin ile benzer bir etki, kardiyak repolarizasyon uzaması riski artmış hastalarda tamamen göz ardı edilemez (bkz. Bölüm 4.8); bu nedenle, aşağıdaki hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır:

- Konjenital veya belgelenmiş QT uzaması olan
- Sınıf Ia ve III antiaritmikler, sisaprid ve terfenadin gibi QT aralığını uzattığı bilinen diğer aktif maddelerle tedavi gören
- Özellikle hipokalemi ve hipomagnezemi durumunda olmak üzere elektrolit bozukluğu olan
- Klinik olarak anlamlı bradikardi, kardiyak aritmi veya ciddi kalp yetmezliği olan.

Süperenfeksiyon

Herhangi bir antibiyotik preparatında olduğu gibi, mantarlar dahil olmak üzere duyarlı olmayan organizmalarla süperenfeksiyon belirtilerinin gözlenmesi önerilir.

Clostridium difficile'ye bağlı diyare

Clostridium difficile'ye bağlı diyare (Psödomembranöz kolit - CDAD), azitromisin de dahil olmak üzere neredeyse tüm antibakteriyel ajanların kullanımıyla bildirilmiştir ve şiddeti hafif diyareden fatal kolite kadar değişebilir. Antibiyotik tedavisi kolonun normal florasını değiştirir ve bu da *C. Difficile*'nin aşırı çoğalmasına yol açar.

C. difficile'nin hipertoksin A ve B üreten suşları CDAD gelişmesine sebep olmaktadır. *C. difficile*'nin hipertoksin üreten suşları, bu enfeksiyonların antimikrobiyal tedaviye dirençli olabilmesi ve kolektomi gerektirebilmesi nedeniyle mortalite ve morbiditeyi artırır. CDAD,

antibiyotik kullanımı sırasında veya sonrasında diyare gelişen tüm hastalarda dikkate alınmalıdır. Antibakteriyel ajanların uygulanmasından 2 ay sonra CDAD meydana geldiği kaydedildiğinden, dikkatli bir tıbbi öykü alınması gereklidir. Azitromisin tedavisinin kesilmesi ve *C. difficile* için spesifik bir tedavi uygulanması düşünülmelidir.

Streptokok enfeksiyonları

Penisilin, *Streptococcus pyogenes*'e bağlı farenjit/tonsillit tedavisinde ve akut romatizmal ateş profilaksisinde genellikle ilk tercihtir. Azitromisin, orofarenksteki streptokoklara karşı genel olarak etkilidir, ancak azitromisin akut romatizmal ateşi önlemedeki etkililiğini gösteren veri bulunmamaktadır.

Böbrek yetmezliği

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFR <10 mL/dak) azitromisine sistemik maruziyette %33 oranında artış gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.2).

Myastenia gravis

Azitromisin tedavisi uygulanan hastalarda myastenia gravis semptomlarının alevlenmesi ve yeni başlayan miyastenia sendromu raporlanmıştır (bkz. Bölüm 4.8).

Çocuklarda enfeksiyonların tedavisi için azitromisin intravenöz infüzyonunun güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Çocuklarda MAK'ın önlenmesi veya tedavisi için güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

AZİTRO belirtilen şekilde sulandırılmalı ve seyreltilmeli; 60 dakikadan kısa olmayacak şekilde, infüzyon olarak uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2.)

Bolus enjeksiyon veya intramüsküler enjeksiyon olarak uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Kardiyovasküler olaylar ve kardiyovasküler mortalite riskini artırma potansiyeli nedeniyle, hidroksiklorokin veya klorokin kullanan herhangi bir hastaya azitromisin reçete etmeden önce fayda ve risk dengesi dikkatlice değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Bu tıbbi ürün DSÖ tarafından erişkin için önerilen maksimum günlük 2 g sodyum alım miktarının %5,08'ine eş değer her bir flakon başına 101,55 mg sodyum içerir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antiasitler: Antiasitlerin oral azitromisinle eş zamanlı uygulanmasının etkilerini araştıran bir farmakokinetik çalışmada, genel biyoyararlanım üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir, ancak pik serum konsantrasyonları yaklaşık %24 oranında azalmıştır. Oral yoldan azitromisin alan hastalarda, azitromisin antiasitten en az 1 saat önce veya 2 saat sonra alınmalıdır.

Setirizin: Sağlıklı gönüllülerde, 5 günlük azitromisin rejiminin kararlı durumda 20 mg setirizin ile birlikte uygulanması, farmakokinetik etkileşime ve QT aralığında anlamlı bir değişikliğe yol açmamıştır.

Didanozin (Dideoksiinozin): Altı HIV pozitif olguda günde 1200 mg azitromisinin günde 400 mg didanozinle birlikte uygulanması, plaseboya kıyasla didanozinin kararlı durum farmakokinetiğini etkilememiştir.

Digoksin ve kolşisin: Azitromisin de dahil olmak üzere makrolid antibiyotiklerin, digoksin ve kolşisin gibi P-glikoprotein substratlarıyla birlikte uygulanmasının, P-glikoprotein substratının serum düzeylerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, azitromisin ve digoksin gibi P-glikoprotein substratları birlikte uygulanırsa, serum digoksin konsantrasyonlarında yükselme olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Azitromisin tedavisi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonra klinik izleme ve muhtemelen serum digoksin düzeyleri gereklidir.

Zidovudin: Azitromisinin tek 1000 mg dozları ve birden fazla 1200 mg veya 600 mg dozu, zidovudin veya glukuronid metabolitinin plazma farmakokinetiği veya idrarla atılımı üzerinde çok az etkiye sahiptir. Ancak azitromisin uygulaması, klinik olarak aktif metabolit olan fosforile zidovudinin periferik kan mononükleer hücrelerindeki konsantrasyonlarını artırır. Bu bulgunun klinik önemi belirsiz olmakla birlikte, hastalar için yararlı olabilir.

Azitromisin, hepatik sitokrom P450 sistemiyle önemli bir etkileşime girmez. Eritromisin ve diğer makrolidlerde görülen farmakokinetik ilaç etkileşimlerine girdiği düşünülmemektedir. Azitromisin ile sitokrom-metabolit kompleksi yoluyla hepatik sitokrom P450 indüksiyonu veya inaktivasyonu meydana gelmez.

Ergot türevleri (ergotamin): Teorik olarak ergotizm olasılığı nedeniyle, azitromisinin ergot türevleriyle eş zamanlı kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Azitromisin ile sitokrom P450 aracılı metabolizmaya önemli ölçüde uğradığı bilinen aşağıdaki ilaçlar arasında farmakokinetik çalışmalar yürütülmüştür.

Atorvastatin: Atorvastatin (günde 10 mg) ve azitromisinin (günde 500 mg) eş zamanlı uygulanması, atorvastatinin plazma konsantrasyonlarını değiştirmemiştir (HMG CoA-redüktaz inhibisyon testine dayanarak).

Karbamazepin: Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir farmakokinetik etkileşim çalışmasında, eş zamanlı azitromisin alan hastalarda karbamazepin veya aktif metabolitinin plazma düzeylerinde anlamlı bir etki gözlenmemiştir.

Simetidin: Azitromisinden 2 saat önce verilen tek doz simetidin azitromisinin farmakokinetiği üzerindeki etkilerini araştıran bir farmakokinetik çalışmada, azitromisinin farmakokinetiğinde bir değişiklik görülmemiştir.

Kumarin tipi oral antikoagülanlar: Bir farmakokinetik etkileşim çalışmasında, azitromisin sağlıklı gönüllülere uygulanan 15 mg'lık tek doz varfarinin antikoagülan etkisini değiştirmemiştir. Pazarlama sonrası dönemde azitromisin ve kumarin tipi oral antikoagülanların birlikte uygulanmasını takiben güçlenen antikoagülasyon bildirimleri alınmıştır. Nedensel bir ilişki kurulmamış olsa da, kumarin tipi oral antikoagülan alan hastalarda azitromisin kullanıldığında protrombin zamanının izlenme sıklığına dikkat edilmelidir.

Siklosporin: Sağlıklı gönüllülere 3 gün boyunca günde 500 mg oral azitromisin dozu ve ardından tek doz 10 mg/kg oral siklosporin uygulanan bir farmakokinetik çalışmada, ortaya çıkan siklosporin C_{maks} ve EAA değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu (sırasıyla %24 ve %21) bulunmuş, ancak EAA₀₋₅'te anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Bu nedenle, bu ilaçların eş zamanlı uygulanması düşünülmeden önce dikkatli olunmalıdır. Bu ilaçların eş zamanlı uygulanması gerekiyorsa, siklosporin düzeyleri izlenmeli ve doz buna göre ayarlanmalıdır.

Efavirenz: 7 gün boyunca günde tek doz 600 mg azitromisin ve 400 mg efavirenzin birlikte uygulanması klinik açıdan anlamlı herhangi bir farmakokinetik etkileşime yol açmamıştır.

Flukonazol: 1200 mg azitromisinin tek doz olarak uygulanması, tek doz 800 mg flukonazolün farmakokinetiğini değiştirmemiştir. Azitromisinin toplam maruziyeti ve yarı ömrü, flukonazol ile birlikte uygulanmasıyla değişmemiştir; ancak azitromisinin C_{maks} değerinde klinik açıdan anlamlı olmayan bir azalma (%18) gözlenmiştir.

İndinavir: 1200 mg azitromisinin tek doz olarak uygulanmasının, 5 gün boyunca günde üç kez 800 mg olarak uygulanan indinavirin farmakokinetiği üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır.

Metilprednizolon: Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir farmakokinetik etkileşim çalışmasında, azitromisinin metilprednizolonun farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür.

Midazolam: Sağlıklı gönüllülerde, 3 gün boyunca günde 500 mg azitromisinin birlikte uygulanması, tek doz 15 mg midazolamın farmakokinetiği ve farmakodinamiğinde klinik olarak anlamlı değişikliklere neden olmamıştır.

Nelfinavir: Azitromisin (1200 mg) ve kararlı durumdaki nelfinavirin (günde üç kez 750 mg) birlikte uygulanması, azitromisin konsantrasyonlarında artışa neden olmuştur. Klinik olarak anlamlı herhangi bir yan etki gözlenmemiş ve doz ayarlaması gerekmemiştir.

Rifabutin: Azitromisin ve rifabutinin birlikte uygulanması, her iki ilacın da serum konsantrasyonlarını etkilememiştir. Azitromisin ve rifabutinin eş zamanlı tedavisini gören olgularda nötropeni gözlenmiştir. Rifabutin kullanımı nötropeniye yol açmış olsa da, azitromisin ile kombinasyonla nedensel bir ilişki saptanmamıştır (bkz. Bölüm 4.8).

Sildenafil: Normal sağlıklı erkek gönüllülerde, azitromisin (3 gün boyunca günde 500 mg) sildenafil veya dolaşımdaki majör metabolitinin EAA ve C_{maks} değerleri üzerinde bir etkisi olduğuna dair bir kanıt bulunmamıştır.

Terfenadin: Farmakokinetik çalışmalarda azitromisin ve terfenadin arasında bir etkileşim olduğuna dair bir kanıt bulunmamıştır. Böyle bir etkileşimin olasılığının tamamen dışlanamadığı nadir vakalar bildirilmiştir; ancak böyle bir etkileşimin meydana geldiğine dair spesifik bir kanıt bulunmamaktadır.

Teofilin: Azitromisin ve teofilin sağlıklı gönüllülere birlikte uygulandığında klinik olarak anlamlı bir farmakokinetik etkileşime dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Triazolam: 14 sağlıklı gönüllüde, 1. günde 500 mg ve 2. günde 250 mg azitromisin ile 2. günde 0,125 mg triazolamın birlikte uygulanması, triazolam ve plaseboya kıyasla triazolam için farmakokinetik değişkenlerin hiçbirinde anlamlı bir etki yaratmamıştır.

Trimetoprim/sülfametoksazol: Trimetoprim/sülfametoksazol DS'nin (160 mg/800 mg) 7 gün boyunca 7. günde 1200 mg azitromisin ile birlikte uygulanması, trimetoprim veya sülfametoksazolün pik konsantrasyonları, toplam maruziyeti veya idrarla atılımı üzerinde önemli bir etkiye sahip olmamıştır. Azitromisin serum konsantrasyonları diğer çalışmalarda görülenlere benzer olmuştur.

Hidroksiklorokin ve klorokin: Gözlemsel veriler, romatoid artritli hastalarda azitromisinin hidroksiklorokin ile birlikte uygulanmasının kardiyovasküler olaylar ve kardiyovasküler mortalite riskini artırdığını göstermiştir. Hidroksiklorokin kullanan herhangi bir hastaya azitromisin reçete etmeden önce fayda ve risk dengesini dikkatlice değerlendirin. Klorokin ile benzer bir risk potansiyeli nedeniyle, klorokin kullanan herhangi bir hastaya azitromisin reçete etmeden önce de fayda ve risk dengesinin dikkatlice değerlendirilmesi gerekir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Hayvanlarda yapılan üreme toksisitesi çalışmalarında, azitromisinin plasentayı geçtiği gösterilmiş ancak teratojenik etki gözlenmemiştir. Bu sebepten dolayı gebe kalmayı planlayan

kadınlarda kullanılırken uygun doğum kontrol yöntemleri uygulanmalı, gebelik şüphesi olanlarda ise gebe olup olmadığı netleştirilerek karar verilmelidir.

Gebelik dönemi:

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Gebe kadınlarda azitromisinin kullanımıyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan üreme toksisitesi çalışmalarında, azitromisinin plasentayı geçtiği gösterilmiş ancak teratojenik etki gözlenmemiştir. Azitromisinin gebelikte etkin madde kullanımı açısından güvenliliği doğrulanmamıştır. Bu nedenle, azitromisin yalnızca kesin olarak endike ise gebelikte kullanılmalıdır.

Birkaç ülkede yapılan gözlemsel çalışmalardan elde edilen çok sayıda veri, gebelik sırasında azitromisine maruz kalma ile aynı dönemde hiç antibiyotik kullanılmaması veya başka bir antibiyotik kullanılması durumlarını (>7.300 ilk trimester maruziyeti) karşılaştırmaktadır. Çoğu çalışma, majör konjenital malformasyonlar veya kardiyovasküler malformasyonlar gibi advers fetal etkilerle bir ilişki olduğunu göstermemekle birlikte, gebeliğin erken döneminde azitromisine maruz kalmayı takiben düşük riskinin arttığına dair sınırlı epidemiyolojik kanıt bulunmaktadır.

Bu nedenle azitromisin gebelikte yalnızca klinik olarak gerekliyse ve tedavinin faydasının, var olabilecek küçük risk artışlarından daha ağır basması bekleniyorsa kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi:

Azitromisin anne sütüne geçer. Azitromisinin emzirilen bebek üzerinde olumsuz etkileri olup olmadığı bilinmediğinden, azitromisin tedavisi sırasında emzirmeye ara verilmelidir. Emzirilen bebekte diyare, mukoza zarında mantar enfeksiyonu ve hassasiyet gibi durumlar da görülebilir. Tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonraki 2 güne kadar sütün atılması önerilir. Daha sonra emzirmeye devam edilebilir.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Hayvan verileri, azitromisin tedavisinin erkek ve kadın fertilitesi üzerinde bir etkisi olduğunu göstermemektedir. İnsanlara ait veriler ise yetersizdir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

AZİTRO'nun araç ve makine kullanma becerisi üzerinde orta düzeyde etkisi vardır. Azitromisinin bazı kişilerde baş dönmesi, uyuşukluk ve nöbetlerin yanı sıra görme ve işitme sorunlarına neden olduğu bildirilmiştir. Bu olası yan etkiler, araç ve makine kullanma becerisini etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışma deneyimi ve pazarlama sonrası gözetim yoluyla tespit edilen advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve sıklığa göre listelenmiştir. Pazarlama sonrası deneyimden tespit edilen advers reaksiyonlar italik olarak gösterilmiştir.

Sıklık sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Klinik çalışma deneyimine ve pazarlama sonrası gözetime dayalı olarak azitromisin ile olasılıkla veya muhtemelen ilişkili advers reaksiyonlar:

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Kandidiyazis, oral kandidiyazis, vajinal enfeksiyon

Bilinmiyor: Psödomembranöz kolit (bkz. Bölüm 4.4)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Lökopeni, nötropeni

Bilinmiyor: Trombositopeni, hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anjiyoödem, hipersensitivite

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyon (bkz. Bölüm 4.4)

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın: Anoreksiya

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Sinirlilik

Seyrek: Ajitasyon

Bilinmiyor: Agresyon, anksiyete

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı, parestezi, disguzi

Yaygın olmayan: Hipoestezi, somnolans, insomnia

Bilinmiyor: Senkop, konvülsiyon, psikomotor hiperaktivite, anosmi, ageuzi, parosmi, Myastenia gravis (bkz. Bölüm 4.4)

Göz rahatsızlıkları

Yaygın: Görme bozukluğu

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Sağırılık

Yaygın olmayan: İşitme kaybı, tinnitus

Seyrek: Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Çarpıntılar

Bilinmiyor: Torsades de pointes (bkz. Bölüm 4.4), aritmi (bkz. Bölüm 4.4) ventriküler taşikardi dahil

Vasküler bozukluklar

Bilinmiyor: Hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Diyare, karın ağrısı, bulantı, flatulans

Yaygın: Kusma, dispepsi

Yaygın olmayan: Gastrit, konstipasyon

Bilinmiyor: Pankreatit, dilde renk değişikliği

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Hepatit

Seyrek: Karaciğer fonksiyonlarında anormallik

Bilinmiyor: Karaciğer yetmezliği (bkz. Bölüm 4.4)***, fulminan hepatit, hepatik nekroz, kolestatik sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kaşıntı, döküntü

Yaygın olmayan: Stevens-Johnson sendromu (SJS), fotosensitivite reaksiyonu, ürtiker

Seyrek: Akut Genel Ekzantematöz Püstülozis (AGEP)

Çok seyrek: Eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS)

Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz (TEN), eritema multiforme

Kas-iskelet sistemi bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Akut böbrek yetmezliği, interstisyel nefrit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Lokal enjeksiyon bölgesinde ağrı ve inflamasyon*, yorgunluk

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, ödem, malez, asteni

Araştırmalar

Yaygın: Lenfosit sayısında azalma, eozinofil sayı artışı, kan bikarbonatında azalma

Yaygın olmayan: Aspartat aminotransferaz artışı, alanin aminotransferaz artışı, kan bilirubini artışı, kan üre artışı, kan kreatinin artışı, kan potasyum anormalliği

Bilinmiyor: Elektrokardiyogram QT uzaması (bkz. Bölüm 4.4)

* Azitromisinin intravenöz uygulanmasıyla bildirilmiştir.

** Nadiren ölümle sonuçlanmıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Tavsiye edilenden daha yüksek dozlarda görülen advers etkiler, normal dozda görülenlere benzer olmuştur. Makrolid antibiyotiklerle doz aşımının tipik belirtileri arasında geri dönüşümlü iştah kaybı, şiddetli bulantı, kusma ve diyare bulunur. Doz aşımı durumunda gerektiği şekilde genel semptomatik tedavi ve destekleyici önlemler uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antibakteriyeller – Makrolidler.

ATC kodu: J01FA10

Etki mekanizması:

Azitromisin, kimyasal olarak azalidler olarak adlandırılan bir antibiyotik grubundandır. Kimyasal olarak bu madde, eritromisin A'nın lakton halkasına bir nitrojen atomunun sokulmasıyla türetilmiştir. Azitromisinin kimyasal adı 9-deoksi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromisin A'dır. Azitromisinin etki mekanizması, 50S ribozomal alt birimlere bağlanarak ve peptidlerin translokasyonunu önleyerek bakterilerdeki protein sentezinin inhibisyonudur.

Direnç mekanizması:

Azitromisine direnç kendiliğindendir ya da sonradan edinilmiştir. Bakteride üç ana direnç mekanizması bulunmaktadır: hedef bölge değişikliği, antibiyotik transport değişikliği ve antibiyotik modifikasyonu.

Streptococcus pneumoniae, grup A betahemolitik streptokoklar, *Enterococcus faecalis* ve metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) da dahil olmak üzere *Staphylococcus aureus* ile eritromisin, azitromisin, diğer makrolidler ve linkozamidler arasında tam bir çapraz direnç mevcuttur.

Duyarlılık:

Sonradan edinilmiş direncin prevalansı, özellikle ciddi enfeksiyonların tedavisinde istenen direnç için seçilen türler ve lokal bilgiler için coğrafi olarak ve zamanla değişkenlik gösterebilir. Direncin lokal prevalansı, en azından bazı enfeksiyon tiplerinde ajanın yararlılığı kuşkuysa, gerektiği şekilde uzman görüşü alınmalıdır.

AZİTROMİSİNİN ANTİBAKTERİYEL SPEKTRUMU

Mikrobiyoloji:

Fagositlerde ve fibroblastlarda azitromisin konsantresi *in vitro* inkübasyon teknikleriyle gösterilmiştir. Bu gibi yöntemlerle, 1 saatlik inkübasyondan sonra intraselüler konsantrasyonun ekstraselüler konsantrasyona oranı >30. *In vivo* çalışmalarda fagositlerdeki konsantrasyonun iltihaplı dokulara ilaç dağılımı ile ilişkili olduğu desteklenmektedir.

Azitromisinin *in vitro* ve “Terapötik endikasyonlar” bölümünde belirtildiği klinik enfeksiyonlarda aşağıdaki mikroorganizmaların çoğu izolatına karşı aktif olduğu gösterilmiştir.

Gram-pozitif aerobik bakteriler
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> (grup A beta-hemolitik streptokoklar) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (penisiline dirençli) Alfa-hemolitik streptokoklar (viridans grubu) <u>Diğer streptokoklar</u> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> Azitromisin, <i>Staphylococcus faecalis</i> (<i>Enterococcus</i>) ve metisiline dirençli stafilokokların çoğunu içeren eritromisine dirençli gram pozitif suşlar ile çapraz direnç gösterir.
Gram-negatif aerobik bakteriler
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Acinobacter</i> türleri <i>Yersinia</i> türleri <i>Bordetella pertussis</i> <i>Bordetella parapertussis</i> <i>Shigella</i> türleri <i>Vibrio cholerae</i> ve <i>parahaemolyticus</i> <i>Plesiomonas shigelloides</i>

Azitromisinin <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella enteritis</i> , <i>Salmonella typhi</i> , <i>Enterobacter</i> türleri, <i>Aeromonas hydrophila</i> ve <i>Klebsiella</i> türlerine karşı etkililiği değişkendir ve duyarlılık testleri yapılmalıdır. <i>Proteus</i> türleri, <i>Serratia</i> türleri, <i>Morganella</i> türleri ve <i>Pseudomonas aeruginosa</i> genellikle dirençlidir.
Anaerobik bakteriler
<i>Bacteroides fragilis</i> ve diğer <i>Bacteroides</i> türleri <i>Clostridium perfringens</i> <i>Fusobacterium</i> türleri <i>Prevotella</i> türleri <i>Porphyromonas</i> türleri <i>Peptococcus</i> türleri <i>Peptostreptococcus</i> türleri <i>Propionibacterium acnes</i>
Cinsel temasla bulaşan hastalık organizmaları
Azitromisin, <i>Chlamydia trachomatis</i> 'e karşı etkindir ve ayrıca <i>Treponema pallidum</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ve <i>Haemophilus ducreyi</i> 'ye karşı da iyi etkililik gösterir.
Diğer organizmalar
<i>Borrelia burgdorferi</i> (Lyme hastalığı ajanı) <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> <i>Pneumocystis carinii</i> <i>Mycobacterium avium intercellulare</i> <i>Campylobacter</i> türleri <i>Listeria monocytogenes</i>

Duyarlılık Test Metodu

Mevcut olduğu durumlarda, yerel hastanelerde kullanılan antimikrobiyal ilaçlar için *in vitro* duyarlılık test sonuçları nozokomiyal ve toplumdan kazanılmış patojenlerin duyarlılık profilini gösteren periyodik raporlar halinde doktorlara sağlanmalıdır. Bu raporlar ayakta tedavi edilen hastadan elde edilen duyarlılık verilerinden farklı olsa da, doktorun en etkili antimikrobiyal tedaviyi seçmesinde yardımcı olabilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Toplumda kazanılmış pnömoni teşhisi ile hastanede yatan ve 2 mg/mL konsantrasyonda 500 mg azitromisinin günde bir kez, bir saatlik infüzyonunun 2–5 gün süreyle uygulandığı

hastalarda 24-saat dip düzeyi $0,2 \pm 0,15$ mcg/mL ve EAA_{24} değeri $9,6 \pm 4,8$ mcg.saät/mL iken, elde edilen ortalama $C_{maks} \pm SS$ $3,63 \pm 1,60$ mcg/mL'dir.

Azitromisinin 1 mg/mL konsantrasyonunda 3 saat, 500 mg'lık intravenöz infüzyonunun uygulandığı normal gönüllülerde ortalama C_{maks} , 24 saat dip ve EAA_{24} değerleri, sırasıyla $1,14 \pm 0,14$ mcg/mL, $0,18 \pm 0,02$ mcg/mL ve $8,03 \pm 0,86$ mcg.saät/mL'dir. Toplumda kazanılmış pnömoni bulunan ve aynı 3 saatlik doz rejiminin 2–5 gün süreyle uygulanmış olduğu hastalarda da benzer farmakokinetik değerler elde edilmiştir.

500 mg azitromisinin son gün intravenöz infüzyonundan sonra plazma konsantrasyonları (mcg/mL)

<u>İnfüzyon konsantrasyonu</u>	<u>İnfüzyonun başladıktan sonra süre (saat)</u>								
<u>Süre</u>	0,5	1	2	3	4	6	8	12	24
2 mg/mL, 1 saat ^a	2,98 $\pm 1,12$	3,63 $\pm 1,73$	0,6 $\pm 0,31$	0,4 $\pm 0,23$	0,33 $\pm 0,16$	0,26 $\pm 0,14$	0,27 $\pm 0,15$	0,2 $\pm 0,12$	0,2 $\pm 0,15$
1 mg/mL, 1 saat ^b	0,91 $\pm 0,13$	1,02 $\pm 0,11$	1,14 $0,13 \pm$	1,13 $\pm 0,16$	0,32 $\pm 0,05$	0,28 $\pm 0,04$	0,27 $\pm 0,03$	0,22 $\pm 0,02$	0,18 $\pm 0,02$

^a=Toplumda kazanılmış pnömoni hastalarında 2-5 gün süreyle 500 mg (2 mg/mL)

^b=Sağlıklı bireylerde 5 gün süreyle 500 mg (1 mg/mL)

2 saat içinde 1 mg/mL olarak verilen 1000–4000 mg dozların uygulandığı 18 gönüllüde ortalama CL_t ve V_d değerleri, sırasıyla 10,18 mL/dak/kg ve 33,3 l/kg'dır.

500 mg'lık intravenöz azitromisinin 1. ve 5. günleri takiben plazma farmakokinetik parametreleri karşılaştırıldığında, C_{maks} değerinde sadece %8'lik bir artış, fakat EAA_{24} değerinde %61'lik bir artış görülmüştür; bu da C_{24} dip düzeylerinde 3 kat bir yükselmeyi yansıtır.

12 sağlıklı gönüllüye uygulanan 500 mg azitromisin (2 adet 250 mg kapsül) tek oral dozunu takiben C_{maks} , dip düzeyi ve EAA_{24} değerleri sırasıyla 0,41 mcg/mL, 0,05 mcg/mL, ve 2,6 mcg·h/mL. Bu oral değerler yaklaşık olarak tek bir 3 saatlik 500 mg i.v. infüzyon uygulamasını takiben görülen değerlerin %38, %83 ve %52'sidir (C_{maks} : 1,08 mcg/mL, dip: 0,06 mcg/mL ve EAA_{24} : 5 mcg·h/mL). Böylece, intravenöz tedaviyi takiben 24 saat aralığı boyunca plazma konsantrasyonları yüksektir. Sağlıklı genç gönüllülerde (18–40 yaş) oral 500 mg yükleme dozunu takiben 250 mg azitromisinin 5. gün farmakokinetik parametreleri şu şekildedir: C_{maks} : 0,24 mcg/mL, EAA_{24} : 2,1 mcg·h/mL.

12 sağlıklı gönüllüye günde tek doz olarak 1500 mg oral azitromisin uygulanmasını takiben mononükleer (MN) ve polimorfonükleer (PMN) lökositlerde ortalama azitromisin maruziyeti (EAA_{0-288}) 5 gün (1. gün günde 2 tane 250 mg tablet, takiben 2.–5. günler arası 1 tane 250 mg tablet) ya da 3 gün (her gün 500 mg tablet) uygulamaya kıyasla sırasıyla serumda 1000 kat ve 800 kat daha fazladır.

Dağılım:

Azitromisinin, yaklaşık insan maruziyeti konsantrasyon aralığındaki serum proteinine bağlanması değişkendir ve 0,02 mcg/mL'de %51'den, 2 mcg/mL'de %7'ye düşer.

Azitromisinin intravenöz infüzyonlarından sonra doku konsantrasyonları elde edilmemiştir. Seçilen doku (ya da sıvı) konsantrasyonları ve dokunun (ya da sıvının) plazma/serum konsantrasyon oranları oral azitromisin uygulanmasından sonra aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

Yetişkinlerde 500 mg Doz (2 x 250 mg Kapsül) Uygulanmasını Takiben Azitromisin Konsantrasyonları

Doku ya da Sıvı	Doz sonrası zaman (saat)	Doku ya da Sıvı Konsantrasyonu (mcg/g veya mcg/mL) ¹	Plazma ya da Serum konsantrasyonlarının karşılığı (mcg/mL)	Doku (Sıvı) Plazma (Serum) Oranı ¹
Deri	72–96	0,4	0,012	35
Akciğer	72–96	4	0,012	>100
Sputum*	2–4	1	0,64	2
Sputum**	10–12	2,9	0,1	30
Tonsil***	9–18	4,5	0,03	>100
Tonsil****	180	0,9	0,006	>100
Serviks****	19	2,8	0,04	70

¹ :Yüksek doku konsantrasyonları kantitatif olarak klinik etkililiği ile ilgili olduğuyla yorumlanmamalıdır. Azitromisinin antimikrobiyal aktivitesi pH ile ilişkilidir ve azalan pH ile düşmektedir. Ancak, ilacın dokulara geniş dağılımı klinik aktivitesi ile ilgili olabilir.

* :Örnek ilk dozdan sonra 2–4 saat içinde alındı.

** :Örnek ilk dozdan sonra 10–12 saat içinde alındı.

*** :Her 250 mg'ın 2 dozunda doz uygulamasını 12 saate ayırarak.

**** :Örnek bir tek 500 mg dozdan sonra 19 saat içinde alındı.

Doku düzeyleri bir tek oral doz 500 mg azitromisini takiben 7 jinekolojik hastada belirlenmiştir. Yaklaşık olarak dozlamadan 17 saat sonra azitromisin konsantrasyonları ovaryan dokularda 2,7 mcg/g, uterin dokularda 3,5 mcg/g, ve salpenksde 3,3 mcg/g. 1. gün 500 mg ve 4 gün boyunca 250 mg ile devam edilen tedavide, serebrospinal sıvıdaki konsantrasyonlar inflamasyonsuz meninksler varlığında 0,01 mcg/mL'den azdır.

Biyotransformasyon:

Azitromisinin biyotransformasyonunu değerlendirmek üzere herhangi bir *in vitro/in vivo* çalışma yapılmamıştır.

Eliminasyon:

Azitromisin tek 500 mg oral ve i.v. dozlarından sonra plazma konsantrasyonları polifazik bir şekilde düşmüştür; görülen ortalama plazma klerensi 630 mL/dak ve terminal eliminasyon yarılanma süresi 68 saattir. Uzamış terminal eliminasyon yarılanma süresinin ilacın dokulardan geniş alımı ve sonrasında salınımından kaynaklandığı düşünülmektedir. Oral uygulamayı takiben, değişmemiş ilacın eliminasyonu için ana yol biliyer atılımıdır.

12 normal gönüllüde 5 gün süreyle 500 mg (1 mg/mL) 1 saat intravenöz doz rejiminin kullanıldığı birçoklu-doz çalışmasında, uygulanan azitromisin dozunun idrarda 24 saat içinde itrah edilen miktarı 1. dozdan sonra yaklaşık %11 ve 5. dozdan sonra %14'tür. Bu değerler, azitromisinin oral uygulamasından sonra idrarda değişmemiş halde atılan %6'lık orandan daha yüksektir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek yetmezliği:

Azitromisin farmakokinetiği, çeşitli derecelerde böbrek yetmezliği bulunan 42 erişkinde (21–85 yaş) araştırılmıştır. Azitromisinin tekli 1000 mg oral dozunun uygulamasından sonra ortalama C_{maks} ve EAA_{0-120} değerleri, hafif-orta böbrek yetmezliği bulunan bireylerde (GFR 10–80 mL/dak), böbrek fonksiyonu normal bireylere (GFR >80 mL/dak) oranla, sırasıyla %5,1 ve %4,2 yükselmiştir. Ortalama C_{maks} ve EAA_{0-120} değerleri, şiddetli böbrek yetmezliği bulunan bireylerde (GFR <10 mL/dak), böbrek fonksiyonu normal bireylere (GFR >80 mL/dak) oranla, sırasıyla %61 ve %35 yükselmiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda azitromisin farmakokinetiği değerlendirilmemiştir.

Cinsiyet:

Erkek ve kadın bireyler arasında, azitromisin dispozisyonu için hiçbir anlamlı fark bulunmamaktadır. Cinsiyete bağlı doz ayarlaması gerekmez.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda intravenöz azitromisin ile farmakokinetik çalışmaları yapılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı gönüllülerde intravenöz azitromisin ile farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. Oral yoldan uygulanan azitromisinin farmakokinetiği, yaşlı gönüllülerle (65–85 yaş) 5 günlük tedavi rejimi süresince, genç gönüllülere (18–40 yaş) benzer bulunmuştur.

İlaç-İlaç Etkileşimleri

İlaç etkileşim çalışmaları oral azitromisin ve birlikte uygulanan diğer ilaçlarla gerçekleştirilmiştir. Azitromisin ve diğer ilaçların birlikte uygulanmasıyla azitromisinin diğer ilaçların farmakokinetiği üzerine etkileri Tablo 1 de ve diğer ilaçların azitromisinin farmakokinetiği üzerine etkileri Tablo 2 de gösterilmiştir.

Terapötik dozlarda azitromisinin birlikte uygulanması Tablo 1 de listelenmiş ilaçların farmakokinetiği üzerine hafif etkileri vardır. Azitromisin ile birlikte Tablo 1 de listelenmiş ilaçlar birlikte uygulandığında bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Efavirenz ya da flukonazol azitromisin ile birlikte uygulandığında azitromisinin farmakokinetiği üzerine hafif etkileri vardır. Nelfinavir azitromisinin C_{maks} ve EAA'sını önemli oranda artırmaktadır. Azitromisin ile birlikte Tablo 2'de listelenmiş ilaçlar birlikte uygulandığında bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Tablo 1. İlaç Etkileşimleri: Azitromisin Varlığında Birlikte Uygulanan İlaçların Farmakokinetik Parametreleri

Birlikte Uygulanan İlaç	Birlikte Uygulanan İlacın Dozu	Azitromisin Dozu	n	Birlikte Uygulanan İlacın Farmakokinetik Parametrelerinin oranı (azitromisin olsun veya olmasın) (%90 CI); Etki yok= 1	
				Ortalama C_{maks}	Ortalama EAA
Atorvastatin	10 mg/gün x 8 gün	500 mg/gün po 6-8 günlerinde	12	0,83 (0,63-1,08)	1,01 (0,81-1,25)
Karbamazepin	200 mg/gün x 2 gün, sonra günde 2 kere 200 mg x 18 gün	500 mg/gün po 16-18 gün	7	0,97 (0,88-1,06)	0,96 (0,88-1,06)
Setrizin	20 mg/gün x 11 gün	500 mg po 7.gün, sonra 250 mg/gün 8-11 günlerinde	14	1,03 (0,93-1,14)	1,02 (0,92-1,13)

Didanozin	200 mg po günde 2 kere x 21 gün	1200 mg/gün po 8-21 günlerinde	6	1,44 (0,85-2,43)	1,14 (0,83-1,57)
Efavirenz	400 mg/gün x 7 gün	600 mg po 7. Gün	14	1,04*	0,95*
Flukonazol	200 mg po tek doz	1200 mg po tek doz	18	1,04 (0,98-1,11)	1,01 (0,97-1,05)
İndinavir	800 mg günde 3 kere x 5 gün	1200 mg po 5.gün	18	0,96 (0,86-1,08)	0,9 (0,81-1)
Midazolam	15 mg po 3. gün	500 mg/gün po x 3 gün	12	1,27 (0,89 – 1,81)	1,26 (1,01 – 1,56)
Nelfinavir	750 mg günde 3 kere x 11 gün	1200 mg po 9. gün	14	0,9 (0,81 – 1,01)	0,85 (0,78 – 0,93)
Rifabutin	300 mg/gün x 10 gün	500 mg po 1. gün, sonra 250 mg/gün 2–10 günlerinde	6	aşağıdaki dipnota bakınız	mevcut değil
Sildenafil	100 mg 1. ve 4. gün	500 mg/gün po x 3 gün	12	1,16 (0,86 – 1,57)	0,92 (0,75 – 1,12)
Teofilin	4 mg/kg I.V. 1., 11. ve 25. günlerde	500 mg po 7. gün, 250 mg/gün 8–11 günlerinde	10	1,19 (1,02 – 1,4)	1,02 (0,86 – 1,22)
Teofilin	300 mg po günde 2 kere x 15 gün	500 mg po 6. gün, 250 mg/gün 7–10 günlerinde	8	1,09 (0,92 – 1,29)	1,08 (0,89 – 1,31)
Triazolam	0,125 mg 2. gün	500 mg po 1. gün, 250 mg/gün 2. gün	12	1,06 *	1,02 *
Trimetoprim / Sülfametoksazol	160 mg/800 mg/gün po x 7 gün	1200 mg po 7. gün	12	0,85 (0,75 – 0,97) / 0,9 (0,78 – 1,03)	0,87 (0,80 – 0,95) / 0,96 (0,88 – 1,03)
Zidovudin	500 mg/gün	600 mg/gün	5	1,12	0,94

	po x 21 gün	po x 14 gün		(0,42 – 3,02)	(0,52 – 1,70)
Zidovudin	500 mg/gün po x 21 gün	1200 mg/gün x 14 gün	4	1,31 (0,43 – 3,97)	1,3 (0,69 – 2,43)

* : %90 güven aralığı raporlanmamıştır (CI: güven aralığı).

Rifabutin son dozundan sonra yarım gün ortalama rifabutin konsantrasyonları azitromisin ile birlikte uygulandığında 60 ng/mL, plasebo ile birlikte uygulandığında 71 ng/mL.

Tablo 2. İlaç Etkileşimleri: Birlikte Uygulanan İlacın Varlığında Azitromisin'in Farmakokinetik Parametreleri

Birlikte Uygulanan İlaç	Birlikte Uygulanan İlacın Dozu	Azitromisin Dozu	N	Azitromisinin farmakokinetik parametrelerinin oranı (ilaç olsun/olmasın) (%90 CI); Etki yok= 1.00	
				Ortalama C _{maks}	Ortalama EAA
Efavirenz	400 mg/gün x 7 gün	600 mg po 7. gün	14	1,22 (1,04 – 1,42)	0,92 *
Flukonazol	200 mg po tek doz	1200 mg po tek doz	18	0,82 (0,66 – 1,02)	1,07 (0,94 – 1,22)
Nelfinavir	750 mg günde 3 kere x 11 gün	1200 mg po 9. gün	14	2,36 (1,77 – 3,15)	2,12 (1,8 – 2,5)
Rifabutin	300 mg/gün x 10 gün	500 mg po 1. gün, sonra 250 mg/gün 2–10 günlerinde	6	aşağıdaki dipnota bakınız	mevcut değil

* : %90 güven aralığı raporlanmamıştır (CI: güven aralığı).

Son dozundan bir gün sonra ortalama azitromisin konsantrasyonları günlük 300 mg rifabutin ile birlikte uygulandığında 53 ng/mL, plasebo ile birlikte uygulandığında 49 ng/mL.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Çoklu doz azitromisin verilen fare, sıçan ve köpeklerin bazı dokularında fosfolipidoz (intraselüler fosfolipid birikimi) görülmüştür. Bu durum, azitromisin ile tedavi edilen köpeklerde yaklaşık olarak tavsiye edilen yetişkin insan dozuna eşit ve sıçanlarda ise yaklaşık olarak tavsiye edilen yetişkin insan dozunun altıda biri kadar mg/m² esasına dayanarak pek çok organ sistemlerinde (örneğin, göz, dorsal kök gangliyonu, karaciğer, safra kesesi, böbrek, dalak ve pankreas) ispatlanmıştır. Bu etkiler azitromisin tedavisinin kesilmesinden sonra ortadan kaybolur. Fosfolipidoz, azitromisinin 10 günden 30 güne kadar uzayan bir aralıkta verildiği günlük dozlarında neonatal sıçanlar ve köpeklerin dokularında benzer derecede görülmüştür. Farmakokinetik verilere dayanarak, fosfolipidoz sıçanlarda (30 mg/kg doz) C_{maks} değeri 1,3 mcg/mL olduğunda (10 mg/kg pediatrik dozlarda görülen C_{maks} 0,216 mcg/mL'in 6 katından daha fazla) görülmüştür. Benzer olarak, köpeklerde (10 mg/kg doz) C_{maks} değeri 1,5 mcg/mL

olduğunda (görülen aynı C_{maks} ve pediatrik popülasyonda çalışılan ilaç dozlarının 7 katından daha fazla) görülmüştür. Neonatal sıçanlarda 30 mg/kg doz (135 mg/m^2) ve neonatal köpeklerde 10 mg/kg doz (79 mg/m^2) mg/m^2 esasına dayanarak yaklaşık olarak ortalama vücut ağırlığı 25 kg olan pediatrik hastalarda tavsiye edilen dozun sırasıyla 0,45 ve 0,3 katı. Fosfolipidoz, yetişkin hayvanlarda görüldüğü gibi azitromisin tedavisinin kesilmesinden sonra ortadan kaybolur. Bu bulguların hayvanlar ve insanlar için önemi bilinmemektedir.

Klinik terapötik dozun 40 katına kadar olan dozlarda kullanılan hayvan testlerinde, azitromisin geri dönüşümlü fosfolipidoza neden olmuştur; ancak bununla ilişkili olarak gözlenen, kanıtlanmış bir toksik etki bulunmamaktadır. Azitromisin önerilen dozlarda kullanıldığında hastalarda toksik reaksiyona sebep olmaz.

Karsinojenik potansiyel:

Bu ilaç sadece kısa süreli tedavide endike olduğundan, hayvanlar üzerinde yapılmış uzun dönem çalışmaları bulunmamaktadır. Bununla birlikte, karsinojenik aktivite gösterdiğini belirten hiçbir işaret bulunmamaktadır.

Mutajenik potansiyel:

In vivo ve *in vitro* test modellerinde genetik ve kromozom mutasyonlarına sebep olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur.

Üreme toksisitesi:

Üreme çalışmaları anneye ait toksik doz konsantrasyonlarına kadar fare ve sıçanlarda yapılmıştır (200 mg/kg/gün oral yoldan). Bu dozlar mg/m^2 esasına dayanarak oral yoldan günlük 500 mg insan dozunun sırasıyla 4 ve 2 katından tahmin edilmektedir. Hayvan çalışmalarında azitromisinin fetusa zarar verdiğini gösteren bir kanıt yoktur.

Azitromisinin embriyotoksik etkileri için gerçekleştirilen hayvan çalışmalarında fare ve sıçanlarda hiçbir teratojenik etki gözlenmemiştir.

Sıçanlarda azitromisinin 100 ve 200 mg/kg vücut ağırlığı/gün dozlarında, fetal ossifikasyon ve maternal kilo artışında hafif bir gerileme görülmüştür. Sıçanlarda yapılan peri ve postnatal çalışmalarda, 50 mg/kg/gün azitromisin ile tedaviden sonra, hafif bir gerileme görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit monohidrat

Sodyum hidroksit

%30'luk sodyum hidroksit çözeltisi (pH ayarı için kullanılır)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

Sulandırılmadan önce flakonu, 30°C altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız.

AZİTRO 500 mg I.V. enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz adlı ürünümüz IV kullanım için aşağıda belirtilen infüzyon çözeltileri ile talimatlara göre seyreltildikten sonra (1 mg/mL veya 2 mg/mL) 30°C altındaki oda sıcaklığında saklanmak koşuluyla 24 saat, 2 - 8°C arasında saklanmak koşuluyla 7 gün boyunca stabildir.

- %0,9 Sodyum Klorür Çözeltisi
- %0,45 Sodyum Klorür Çözeltisi
- %5 Dekstroz Çözeltisi
- Laktatlı Ringer Çözeltisi
- %0,45 Sodyum Klorür içinde %5 Dekstroz ile 20m Eq KCl Çözeltisi
- Laktatlı Ringer Çözeltisi içinde %5 Dekstroz
- %0,3 Sodyum Klorür içinde %5 Dekstroz Çözeltisi
- %0,45 Sodyum Klorür içinde %5 Dekstroz Çözeltisi

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Ürünümüzün primer ambalaj malzemesi olarak; 12 mL şeffaf, renksiz, Tip I cam flakon ve gri renkli, butil, kauçuk çentikli tıpa kullanılmıştır. Flakonların kapatılması için ise mavi flip-off kapak kullanılmıştır. Bir karton kutu içerisinde bir adet flakon ve kullanma talimatı birlikte sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Herhangi bir kullanılmamış ürün veya atık materyal “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

DEVA Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

34303 No:1 Küçükçekmece/İstanbul

Tel: 0 212 692 92 92

Faks: 0 212 697 00 24

E-mail: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2019/459

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.09.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ