

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AZRO® 200 mg/5mL oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Hazırlanmış süspansiyon her 5 mL'sinde, 200 mg azitromisine eşdeğer 209,6 mg azitromisin dihidrat içerir.

Yardımcı maddeler:

Sükroz	3892,5 mg/5 mL
Tribazik sodyum fosfat (susuz)	17,8 mg/5 mL

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon hazırlaması için kuru toz.

Beyaz renkli, muz kokulu, akıcı, homojen, topaksız ince granül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

AZRO, duyarlı organizmalara bağlı enfeksiyonlarda; bu arada, bronşit, *Streptococcus pneumonia* veya *Haemophilus influenza* 'nın neden olduğu hafif şiddette toplumda kazanılmış pnömoni vakaları gibi alt solunum yolu enfeksiyonlarında; deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında; akut otitis media'da ve sinüzit dahil üst solunum yolları enfeksiyonlarında endikedir.

Streptococcus pyogenes'in neden olduğu farenjit/tonsilit tedavisinde penisilin alerjisi varlığında kullanılır.

AZRO, erkeklerde ve kadınlarda cinsel temasla bulaşan ve *Chlamydia trachomatis*'e bağlı, komplike olmayan genital enfeksiyonların tedavisinde endikedir. Ayrıca, *Haemophilus ducreyi*'ye bağlı yumuşak doku ülseri ve çoğul dirençli olmayan *Neisseria gonorrhoeae*'ya bağlı komplikasyonsuz genital enfeksiyonların tedavisinde de endikedir, fakat beraberinde bir *Treponema pallidum* enfeksiyonu olmadığı saptanmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

AZRO günlük tek doz olarak verilmelidir.

Enfeksiyona göre doz uygulama süresi aşağıda verilmiştir.

Yetişkinler

Chlamydia trachomatis, *Haemophilus ducreyi* veya duyarlı *Neisseria gonorrhoeae* kaynaklı cinsel temasla bulaşan hastalıkların tedavisi için doz, tek bir oral doz olarak alınan 1000 mg'dır.

S.pyogenes tonsilit/farenjitin tedavisinde toplam doz 5 gün süre ile 1. gün 500 mg daha sonraki günler (2, 3, 4 ve 5. gün) günde 250 mg şeklinde kullanılır. Tüm diğer endikasyonlar için, toplam doz, 3 gün süreyle günde 500 mg olarak verilen 1500 mg'dır.

Penisilin ve/veya sefalosporinlere alerjisi olan hastalar için reçete edilirken yerel tedavi kılavuzları takip edilmelidir.

Uygulama şekli:

Ağızdan alınır.

Enfeksiyona göre doz uygulama süresi aşağıda verilmiştir. AZRO Süspansiyon yemekler ile birlikte veya yemeklerden bağımsız olarak alınabilir.

Hazırlanışı:

Toz bulunan şişeyi çalkalayınız.

Daha sonra 15 mL için ölçekteki (7,5 mL) işaretine kadar, 30 ml için ölçekteki (15 ml) işaretine kadar kaynatılmış, soğutulmuş su koyup şişe muhteviyatına ilave ederek iyice çalkalayınız. Sulandırılmadan sonra 5 mL'lik bir ölçek, 200 mg azitromisin ihtiva eder. Her kullanımdan önce şişeyi iyice çalkalayınız.

Kaşığın kullanımı:

Süspansiyon ölçekli (2,5-5mL) kaşık ile kullanılır.

Pediyatrik ambalajda bulunan doz şiringasının kullanılışı:

Dozun hassas bir şekilde uygulanabilmesi için hazırlanan doz şiringası, 0,25 mL'lik aralıklarla ölçeklendirilmiştir ve toplam 10 ml süspansiyon alma kapasitesindedir.

1. Süspansiyon hazırlandıktan sonra şişenin kapağını açarak verilen adaptör tıpayı şişenin ağzına yerleştiriniz ve iyice bastırınız.
2. Şiringayı şişenin ağzındaki adaptör tıpayı yerleştiriniz.
3. Şiringa içindeki piston hava boşluğu kalmayacak şekilde tamamen aşağıya itilmiş olmalıdır.
4. İlaç şiringaya çekmek için 'şişe+şiringayı birlikte' ters çeviriniz ve dik tutunuz.
5. Hekim tarafından belirtilen değere karşılık gelen çizgiye kadar süspansiyonu şiringaya çekiniz. Bunun yanı sıra, şiringa çocuğun vücut ağırlığı esas alınarak 3 ya da 5 günlük kullanıma göre ölçeklendirilmiş durumdadır. Dolayısıyla, öncelikle 3 ya da 5 günlük tedavi şemalarından hangisinin uygulandığını saptayarak daha sonra ilgili sütunda çocuğun vücut ağırlığına karşılık gelen çizgiye kadar süspansiyon çekilebilir.
6. Şiringanın içindeki ilaç doğrudan ya da bir kaşığa boşaltılarak verilebilir.
7. Şiringayı temiz su ile durulayınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ve orta seviyede böbrek bozukluğu olan hastalarda (GFR 10-80 mL/dak), doz ayarlamasına gerek yoktur. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFR<10 mL/ dak) azitromisin uygulanırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta seviyede karaciğer bozukluğu olan hastalarda, normal karaciğer fonksiyonu olan hastalar ile aynı doz uygulanabilir. Azitromisin karaciğerde metabolize edildiği ve safra ile atıldığı için, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır. Bu durumdaki hastalarda azitromisin tedavisi ile ilgili herhangi bir çalışma yürütülmemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

45 kg'ın üstündeki çocuklarda erişkin dozu uygulanır. Çocuklarda tonsilit/farenjit dışında herhangi bir tedavi için maksimum tavsiye edilen toplam doz 3 gün süreyle uygulanan 1500 mg (günde tek doz 500 mg)'dır.

Streptokokal farenjit tedavisi haricinde, çocuklara uygulanan doz, 3 gün süre ile günde tek doz 10 mg/kg/gün veya alternatif olarak ilk gün tek doz 10 mg/kg, 2-5. günler günde tek doz 5 mg/kg olarak 5 gün içinde verilmek üzere toplam 30 mg/kg'dır.

Akut otitis media tedavisi için yukarıda belirtilen dozlara alternatif olarak 30 mg/kg tek doz olarak verilebilir.

Ağırlık (kg)	3 Günlük Tedavi Günde 1 kez uygulanır		5 Günlük Tedavi Günde 1 kez uygulanır		Toplam Doz
	1. Gün	2. ve 3. Günler	1. Gün	2.-5. Günler	
<15 kg	2,5 mL (100 mg)	2,5 mL (100 mg)	2,5 mL (100 mg)	1,25 mL (50 mg)	30 mg/kg
15-25 kg	5 mL (200 mg)	5 mL (200 mg)	5 mL (200 mg)	2,5 mL (100 mg)	600 mg
26-35 kg	7,5 mL (300 mg)	7,5 mL (300 mg)	7,5 mL (300 mg)	3,75 mL (150 mg)	900 mg
36-45 kg	10 mL (400 mg)	10 mL (400 mg)	10 mL (400 mg)	5 mL (200 mg)	1200 mg
45 kg'ın üstü	Erişkin dozu				

6 ayın altındaki bebeklerde azitromisinin etkinliği ve güvenliliği henüz gösterilmemiş olduğundan kullanılması önerilmez.

Pediyatrik streptokokal farenjit için, azitromisinin 3 gün süre ile günde tek doz 10 mg/kg veya 20 mg/kg uygulanmasının etkili olduğu gösterilmiştir; ancak günde 500 mg'lık doz aşılmasıdır. Bu iki doz aralığının karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda, klinik etkinlik benzer olmuştur; ancak, 20 mg/kg/gün dozunda daha yüksek bakteriyolojik eradikasyon görülmüştür. Penisilin, akut romatizmal ateş profilaksisi dahil *Streptococcus pyogenes* farenjitinin tedavisinde genellikle tercih edilen ilaçtır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılar için erişkinler ile aynı doz kullanılır. Yaşlı hastaların süregelen proaritmik durumları olabileceğinden, kardiyak aritmi ve *torsades de pointes* oluşma riski açısından hastalara özel olarak dikkat gösterilmesi tavsiye edilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Bu ilacın kullanımı, azitromisin ya da makrolid veya ketolid antibiyotiklerinin herhangi birine, eritromisine ya da Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hipersensitivite

Eritromisin ve diğer makrolidlerde olduğu gibi anjiyoödem, akut generalize ekzantematöz püstülozis (AGEP), anafilaksi (nadiren ölümcül), Stevens Johnson sendromu, toksik epidermal nekroz (nadiren ölümcül), eozinofili ve sistemik semptomlar ile ilaç reaksiyonu (DRESS) sendromu dahil nadir ciddi alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir.

Azitromisinin uygulanması ile ilişkili bu reaksiyonların bir kısmı nüks edebilmektedir ve bu nedenle uzun süreli gözlem ve tedavi gerektirmektedir.

Eğer bir alerjik reaksiyon oluşursa ilaç kesilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Hekim tedavinin kesilmesinden sonra alerjik semptomların tekrar ortaya çıkma ihtimalinin farkında olmalıdır.

Hepatotoksisite:

Azitromisin, çoğunlukla hepatobiliyer yol üzerinden elimine edildiği için, AZRO ciddi hepatik rahatsızlığı olan hastalara dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır.

Azitromisin tedavisinde anormal karaciğer fonksiyonu, hepatit, kolestatik sarılık, hepatik nekroz ve hepatik yetmezlik gibi rahatsızlıklar (bazıları ölüm ile sonuçlanabilen) rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bazı hastaların daha önceden hepatik rahatsızlığı olabilir ya da diğer hepatotoksik ilaçları kullanmış olabilirler.

Sarılığa bağlı olarak hızla gelişen asteni, koyu renkli idrar, kanamaya eğilim ya da hepatik ensefalopati gibi hepatik fonksiyon bozukluğu bulgu ve belirtileri görüldüğü zaman karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Hepatik fonksiyon bozukluğu oluşursa azitromisin tedavisi durdurulmalıdır.

Ergot türevleri:

Ergot türevleri ile birlikte makrolid grubu antibiyotik kullanan hastalarda ergotizm meydana gelmiştir. Azitromisin ile ergot türevlerinin arasındaki etkileşime dair veri mevcut değildir. Teorik olarak ergotizm olasılığı bulunduğundan, azitromisinin ergot türevleriyle birlikte kullanımı önerilmez.

Süperenfeksiyon

Diğer antibiyotiklerde de olduğu gibi, hastaların mantarlar dahil olmak üzere duyarlı olmayan organizmalara bağlı süperenfeksiyon bulguları açısından gözlenmesi önerilir. Süperenfeksiyon gelişmesi durumunda azitromisin tedavisi kesilmesi ve uygun tedavi başlatılması durumu gerekebilir.

***Clostridium difficile* ilişkili diyare**

Clostridium difficile ile ilişkili diyare (CDAD), azitromisin dahil birçok antibakteriyel ajanların kullanımıyla rapor edilmiştir ve hafif dereceli diyareden fatal kolite kadar değişkenlik gösterebilir. Antibakteriyel ajanlar ile tedavi, *C.difficile*’nin aşırı çoğalmasını sağlayacak şekilde kolonun normal florasını değiştirmektedir.

C.difficile, CDAD'ye neden olan A ve B toksinleri üretir. *C.difficile*'in aşırı toksin üreten suşları, artmış morbidite ve mortaliteye sebep olur; bu enfeksiyonlar antimikrobiyal tedaviye dirençli olabilirler ve kolektomi gerekebilir. CDAD, antibiyotik kullanan tüm diyare hastalarında dikkate alınmalıdır. CDAD'nin antibakteriyel ajanların verilmesinden 2 ay sonra ortaya çıktığı rapor edildiği için hasta hikayesine/hastanın tedavi geçmişi dikkat edilmelidir. Azitromisin tedavisinin kesilmesi ve *C. difficile* için spesifik tedavi uygulanması düşünülmelidir.

Renal Yetmezlik

Ciddi böbrek fonksiyonu bozukluğu olan hastalarda (GFR <10 mL/dak), azitromisin sistematik maruziyetinde %33'lük bir artış gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.2).

Streptokok enfeksiyonları

Streptococcus pyogenes'e bağlı farenjit/tonsilit tedavisinde ve ayrıca akut romatizmal ateşin profilaksisinde penisilin genellikle ilk tedavi seçeneğidir. Azitromisin genel olarak orofarenks içindeki streptokoklara karşı etkilidir, ancak azitromisin akut romatizmal ateşin önlenmesindeki etkinliğini gösteren hiçbir veri yoktur.

QT aralığında uzama

Azitromisin de içinde olduğu makrolid grubu ile tedavi edilen hastalarda, kardiyak aritmi ve torsades de pointes riskine işaret eden uzamış kardiyak repolarizasyon ve QT aralığı görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8).

Bu nedenle, aşağıdaki durumlar kardiyak arreste yol açabilen ventriküler aritmiler (torsade de pointes dahil) için artmış riske yol açabileceğinden, varolan proaritmik zemini olan hastalarda (özellikle kadın ve yaşlı hastalar) azitromisin dikkatli kullanılmalıdır. Aşağıda yer alan hasta gruplarına azitromisin reçete edilirken ölüme neden olabilecek QT uzaması riski nedeniyle yarar-risk analizi yapılmalıdır.

- **Kompanse edilemeyen kalp yetmezliği ya da bradiaritmiler, uzamış konjenital QT sendromu, torsades de pointes öyküsü olan, bilinen QT aralığı uzamış olan hastalar**
- **QT aralığını uzattığı bilinen ilaçları kullanan hastalar**
- **Düzeltilmemiş hipokalemi veya hipomagnezemi, sınıf IA (kinidin, prokainamid) veya sınıf III antiaritmik ajanların kullanılma durumları (dofetilid, aminodaron, sotalol), sisaprid ve terfenadin; pimozid gibi antipsikotik ajanlar; sitalopram gibi antidepressanlar; moksifloksasin ve levofloksasin gibi florokinolonlar**
- **Klinik olarak belirgin bradikardi, kardiyak aritmi veya ciddi kardiyak yetmezlik**
- **Mevcut proaritmisi olan kadın ve yaşlı hastalar**

ilaçla ilişkili QT aralığı uzaması durumuna daha duyarlı olabilir.

Myastenia gravis

Azitromisin ile tedavi edilen hastalarda myastenia gravis semptomlarının şiddetlenmesi ve miyastenik sendromun başlangıcı bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Sükroz içeriği

Bu ürün sükroz içermektedir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorbsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün her 5 ml'sinde 3,2 mmol (ya da 7,5 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antasitler

Azitromisinin antasitler ile beraber kullanım etkisinin araştırıldığı bir farmakokinetik çalışmada doruk serum konsantrasyonu yaklaşık %25 azalmasına rağmen toplam biyoyararlanım üzerine bir etki görülmemiştir. Hem azitromisin hem de antasit alan hastalarda, ilaçlar beraber kullanılmamalıdır.

Setirizin

Sağlıklı gönüllülerde 5 günlük azitromisin tedavisiyle birlikte 20 mg setirizin uygulandığında kararlı durum farmakokinetik bir etkileşim görülmemiş ve QT aralığında önemli değişiklik olmamıştır.

Didanozin (Dideoksinozin)

HIV pozitif olan 6 hastaya 1200 mg/gün azitromisin ile birlikte 400 mg/gün didanozin uygulandığında, didanozinin kararlı durum farmakokinetik özelliklerinde plaseboya göre fark saptanmamıştır.

Digoksin ve kolşisin

Azitromisin dahil makrolid grubu antibiyotikleri ile digoksin ve kolşisin gibi P-glikoprotein substratlarının birlikte uygulanması sonucu P-glikoprotein substratlarının plazma seviyesinde artış rapor edilmiştir. Bu yüzden, azitromisin ve digoksin gibi P-glikoprotein substratları ile birlikte uygulandığında serum digoksin seviyelerinin artması ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Azitromisin tedavisi boyunca ve bırakıldıktan sonra, klinik gözleme ve serum digoksin düzeylerinin takibi yapılmalıdır.

Zidovudin

1000 mg'lık tek doz ve 1200 mg veya 600 mg'lık çoklu doz azitromisin, zidovudin veya glukronid metabolitinin plazma farmakokinetiği veya idrarda atılımı üzerinde çok az etkide bulunmuştur. Ancak azitromisin kullanımı, periferik kandaki mononükleer eritrositlerde klinik olarak aktif metabolit olan fosforlanmış zidovudin konsantrasyonlarını arttırmıştır. Bu sonucun klinik önemi açık olmamakla beraber, hastalar için faydalı olabilir.

Azitromisin hepatik sitokrom P450 sistemi ile önemli etkileşime girmez. Azitromisinin, eritromisin ve diğer makrolidlerde görülen farmakokinetik ilaç etkileşimlerine girmesi beklenmemektedir. Azitromisin kullanımı sırasında, sitokrom-metabolit kompleksi aracılığıyla hepatik sitokrom P450 indüksiyonu ya da inaktivasyonu gözlenmez.

Ergot türevleri

Konvülsif ergotizm başlatma potansiyeli dolayısıyla, azitromisinin ergot türevleriyle birlikte kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Azitromisin ile aşağıda listelenen ve önemli ölçüde sitokrom P450 aracılığıyla metabolizmaya uğrayan ilaçlarla farmakokinetik çalışmalar yapılmıştır.

HMG-CoA redüktaz inhibitörü (statinler)

Atorvastatin (10 mg/gün) ve azitromisinin (500 mg/gün) birlikte kullanımı, atorvastatinin plazma konsantrasyonlarını değiştirmemiştir (HMG CoA-redüktaz inhibisyonu testine dayanılarak). Bununla birlikte, pazarlama sonrası dönemde azitromisin ile birlikte statin alan hastalarda rabdomiyoliz durumu rapor edilmiştir.

Karbamazepin

Azitromisin ve karbamazepinin aynı anda verildiği, sağlıklı gönüllülerde yapılan bir farmakokinetik etkileşim çalışmasında karbamazepin veya aktif metabolitlerinin plazma seviyeleri üzerine hiçbir anlamlı etki gözlenmemiştir.

Simetidin

Azitromisinden 2 saat önce tek doz olarak verilen simetidin, azitromisin farmakokinetiği üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada azitromisin farmakokinetiğinde herhangi bir değişiklik görülmemiştir.

Siklosporin

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir farmakokinetik çalışmada 3 gün süresince günde 500 mg oral doz azitromisin ve ardından bir defada oral olarak 10 mg/kg siklosporin verilmiştir ve bu siklosporinin maksimum konstanrasyon (C_{maks}) ve eğri altındaki alanın (EAA)₀₋₅ anlamlı şekilde yükselmesi (sırasıyla %24 ve %21) ile sonuçlanmıştır, bununla birlikte $EAA_{0-∞}$ değerinde belirgin bir değişiklik olmamıştır. Bu nedenle söz konusu ilaçların aynı zamanda kullanımında temkinli olunmalıdır. Eğer aynı zamanda kullanım zorunluysa, siklosporin düzeyleri izlenmeli ve doz gerekli şekilde ayarlanmalıdır.

Efavirenz

7 gün süresince günde tek doz 600 mg azitromisin ve 400 mg efavirenzin birlikte kullanımı sonucunda klinik açından önemli farmakokinetik etkileşim olmamıştır.

Flukonazol

Tek doz 1200 mg azitromisinin tek doz 800 mg flukonazol ile birlikte uygulanması sonucunda, azitromisin flukonazolün farmakokinetiğini değiştirmemiştir. Flukonazol ile birlikte kullanım azitromisinin total maruziyetinde ve yarı ömründe değişikliğe yol açmasa da azitromisinin C_{maks} değerinde klinik olarak anlamlı olmayan bir azalma (%18) kaydedilmiştir.

İndinavir

1200 mg'lık tek doz azitromisin ile birlikte 5 gün süreyle günde üç kez 800 mg indinavirin birlikte kullanımı, indinavirin farmakokinetik özellikleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkiye yol açmamıştır.

Metilprednizolon

Sağlıklı gönüllülerde yapılan farmakokinetik etkileşim çalışmasında, azitromisin metilprednizolonun farmakokinetik özellikleri üzerine önemli herhangi bir etkiye yol açmamıştır.

Midazolam

Sağlıklı gönüllülerde, 3 gün süreyle 500 mg/gün azitromisin ve 15 mg tek doz midazolamın birlikte kullanımı, midazolamın farmakokinetiği ve farmakodinamiği üzerinde klinik olarak önemli değişikliğe yol açmamıştır.

Nelfinavir

1200 mg azitromisin ve kararlı durumda nelfinaviri (günde üç defa 750 mg) beraber uygulanması azitromisin konsantrasyonlarında artışa neden olmuştur. Klinik olarak anlamlı advers etkiler gözlenmemiş, doz ayarlanmasına ihtiyaç duyulmamıştır.

Rifabutin

Rifabutin ve azitromisinin beraber uygulanması her iki ilacın da serum konsantrasyonlarını etkilememiştir.

Azitromisin ve rifabutini beraber alan hastalarda nötropeni görülmüştür. Rifabutin kullanımı ile nötropeni görülmekle beraber, azitromisin kombinasyonu ile ilgili kesin bir ilişki ortaya konmamıştır (bkz. Bölüm 4.8).

Sildenafil

Normal sağlıklı erkek gönüllülerde azitromisin (3 gün süreyle 500 mg/gün) sildenafil ya da dolaşımdaki majör metabolitinin EAA ve C_{maks} değerleri üzerinde etkide bulunmamıştır.

Teofilin

Teofilin ve azitromisin sağlıklı gönüllülere birlikte uygulandığında klinik olarak önem taşıyan herhangi bir farmakokinetik etkileşim bulunmamıştır.

Terfenadin

Farmakokinetik çalışmalar azitromisin ve terfenadin arasında hiçbir etkileşim olmadığını göstermiş olsa da bildirilen bazı vakaların bulunması bu olasılığın tamamen dışlanmayacağını göstermektedir. Azitromisin ve terfenadin birlikte kullanıldığında dikkatli takip önerilir.

Triazolam

Sağlıklı 14 gönüllüde 1. günde 500 mg ve 2. günde 250 mg azitromisin ile birlikte 2. günde 0,125 mg triazolam verildiğinde, triazolamın farmakokinetik değişkenlerinde plaseboya göre herhangi önemli bir etki görülmemiştir.

Trimetoprim/sulfametoksazol

7 gün süreyle trimetoprim/sulfametoksazol (160 mg/800 mg) ve 7. günde 1200 mg azitromisinin birlikte kullanımı trimetoprim ya da sulfametoksazolün doruk konsantrasyonlarında, total maruziyette ya da idrar atılımlarında anlamlı değişikliğe yol açmamıştır. Azitromisin serum konsantrasyonları, diğer çalışmalarda görülene benzer olmuştur.

Kumarin benzeri oral antikoagülanlar

Bir farmakokinetik etkileşim çalışmasında, azitromisin, sağlıklı gönüllülere 15 mg'lık tek bir doz halinde uygulanan varfarinin antikoagülan etkisini değiştirmemiştir.

Pazarlama sonrası dönemde, azitromisinin kumarin benzeri oral antikoagülanlar ile beraber uygulanmasının ardından antikoagülan etkinin potansiyalize olduğuna dair raporlar mevcuttur. Kesin bir ilişki ortaya konmamışsa da kumarin benzeri oral antikoagülan alan hastalarda azitromisin kullanılırken protrombin zamanının izlenme sıklığına karar verilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlar için ilaç etkileşimleri konusunda yeterli bilgi yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyon için ilaç etkileşimleri konusunda yeterli bilgi yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan hafif-orta düzeyde maternal toksik dozlarla yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler bakımından yetersizdir. 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

Gebelerde azitromisin kullanımına ilişkin yeterli klinik veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). Bu çalışmalarda azitromisin plasentaya geçerek fetüse ulaştığı görülmüş, ancak fetüse zararı konusunda herhangi bir kanıt bulunamamıştır. İnsan için potansiyel risk bilinmemektedir. Azitromisin gebelik sürecindeki güvenliliği henüz netleşmediği için sadece mutlaka gerekli olduğunda gebelik sırasında kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Azitromisin insan sütüne geçtiği rapor edilmiştir; ancak emziren annelerde insan sütü ile azitromisin atılımının farmakokinetiği ile karakterize yeterli ve kontrollü çalışma mevcut değildir. Bu nedenle azitromisin emziren kadınlarda, sadece anne için potansiyel yararlarının bebek için potansiyel riskten ağır bastığı durumda kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlar üzerinde yürütülen fertilite çalışmalarında, azitromisin uygulanmasını takiben gebelik oranlarında azalma görülmüştür. Bu bulgunun insanlar ile ilişkisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Azitromisin hastanın araç ya da makine kullanma kabiliyeti üzerine etkisi olduğunu gösteren kanıt bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan : Kandidiyazis, oral kandidiyazis, vajinal enfeksiyon

Bilinmiyor : Psödomembranöz kolit (bkz. Bölüm 4.4)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan : Lökopeni, nütropeni

Bilinmiyor : Trombositopeni, hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan : Anjiyoödem, hipersensitivite
Bilinmiyor : Anafilaktik reaksiyonlar (bkz. Bölüm 4.4)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın : Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan : Sinirlilik
Seyrek : Ajitasyon
Bilinmiyor : Agresif tepkiler, kaygı

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın : Sersemlik, baş ağrısı, parestezi, disguzi
Yaygın olmayan : Hipoestezi, somnolans, insomnia
Bilinmiyor : Senkop, konvülsiyon, psikomotor hiperaktivite, anosmi, aguzi, parosmi, Myastenia gravis (bkz. Bölüm 4.4)

Göz hastalıkları

Yaygın : Görme bozukluğu

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın : Sağırılık
Yaygın olmayan : Duyuma bozukluğu, kulak çınlaması
Seyrek : Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan : Palpitasyon
Bilinmiyor : *Torsades de pointes*, ventriküler taşikardi dahil aritmiler (bkz. Bölüm 4.4)

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor : Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan : Dispne, epistaksis

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın : Diyare, abdominal ağrı, bulantı, şişkinlik
Yaygın : Kusma, dispepsi
Yaygın olmayan : Gastrit, konstipasyon
Bilinmiyor : Dilde renk değişikliği, pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan : Hepatit
Seyrek : Karaciğer fonksiyon anormallikleri
Bilinmiyor : Karaciğer yetmezliği (nadiren ölümle sonuçlanan bkz. Bölüm 4.4), fulminan hepatit, hepatik nekroz, kolestatik sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın : Kaşıntı, döküntü

Yaygın olmayan : Stevens-Johnson Ssendromu, fotosensitivite reaksiyonları, ürtiker
Seyrek : Akut generalize ekzantematöz püstülozis (AGEP)⁺, eozinofili ve sistemik semptomlarla ilaç reaksiyonu (DRESS sendromu)⁺
Bilinmiyor : Toksik epidermal nekroliz, eritema multiforme

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın : Artralji

Böbrek ve idrar hastalıkları

Bilinmiyor : İnterstisyel nefrit, akut renal yetmezlik

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın : Yorgunluk
Yaygın olmayan : Ödem, göğüs ağrısı, kırgınlık/halsizlik, asteni

Araştırmalar

Yaygın : Lenfosit sayısında azalma, eozinofil sayısında artma, kan bikarbonat düzeyinde azalma
Yaygın olmayan : Aspartat aminotransferaz artışı, alanin aminotransferaz artışı, kan bilirubini yükselmesi, kan üresinde yükselme, kan kreatinininde artışı, anormal kan potasyumu seviyesi
Bilinmiyor : Elektrokardiyografide QT uzaması (bkz. Bölüm 4.4)

* Pazarlama sonrası bildirilen yan etkiler

+ Yan etki sıklığı, “3 Kuralı” kullanılarak hesaplanan %95 güven aralığının tahmini üst sınırı ile temsil edilir.

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) bildirimeleri 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 dozlarda görülenlere benzer olmuştur. En belirgin doz aşımı semptomları geri dönüşlü duyma kaybı, şiddetli bulantı, kusma ve diyaredir. Doz aşımı durumunda medikal kömür kullanımı ve genel semptomatik ve destekleyici tedavi endikedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için makrolid sınıfı antibakteriyeller
ATC kodu: J01FA10

Etki mekanizması:

Azitromisin azalid grubu makrolid antibiyotiktir.

Bu molekül, eritromisin A'nın lakton halkasına bir nitrojen atomunun eklenmesi ile oluşturulmuştur. Azitromisinin kimyasal adı 9-deoksi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromisin A'dır.

Molekül ağırlığı 749'dır. Azitromisin'in etki mekanizması, 50S ribozomal alt birimin 23S rRNA kısmına bağlanarak ve peptidlerin translokasyonunu inhibe ederek bakteriyel protein sentezinin baskılanmasına dayanmaktadır.

Direnç mekanizması:

Azitromisine karşı direnç doğal veya kazanılmış olabilir. Bakterilerde üç ana direnç mekanizması vardır: bunlar hedef bölge değişikliği, antibiyotik taşımında değişiklik ve antibiyotiğin modifikasyonudur.

Azitromisin, eritromisine dirençli gram pozitif izolatlar ile çapraz direnç gösterir. Özellikle *Streptococcus pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus*'ta zaman içinde makrolid duyarlılığında bir azalma olduğu kaydedilmiştir. Benzer şekilde, *Streptococcus viridans* ve *Streptococcus agalactiae* (Grup B) streptokokları arasında diğer makrolidlere ve linkozamidlere karşı duyarlılığın azaldığı gözlenmiştir.

Kesme noktaları:

Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST) tarafından yayınlanan tipik bakteriyel patojenler için azitromisin kesme noktaları:

	Minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) kesme noktaları (mg/L)	
	Duyarlı	Dirençli
<i>Staphylococcus</i> türleri	≤1	>2
<i>Streptococcus A, B, C ve G grupları</i>	≤0,25	>0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,25	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,12	>4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,25	>0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,25	>0,5

Duyarlılık

Kazanılmış direncin prevalansı seçilen türler için coğrafik olarak ve zamanla değişebilir. (Özellikle şiddetli enfeksiyonların tedavisinde, dirençle ilgili yerel bilgiler yararlı olabilir.) Lokal direnç prevalansı, tedavide kullanılacak ajanın bazı enfeksiyon tiplerindeki kullanımı için soru işareti yaratırsa gerekli olduğunda bir uzman tavsiyesi alınmalıdır.

Tablo: Azitromisin antibakteriyel spektrumu

Yaygın duyarlı türler
Aerobik Gram pozitif mikroorganizmalar
<i>Staphylococcus aureus</i> Metisiline duyarlı
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penisiline duyarlı
<i>Streptococcus pyogenes (Grup A)</i>
Aerobik Gram negatif mikroorganizmalar
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>

<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
Anaerobik mikroorganizmalar
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium türleri</i>
<i>Prevotella türleri</i>
<i>Porphyromonas türleri</i>
Diğer mikroorganizmalar
<i>Chlamydia trachomatis</i>
Kazanılmış direncin sorun yaratabileceği türler
Aerobik Gram pozitif mikroorganizmalar
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penisiline orta duyarlı Penisiline dirençli
Doğal dirençli organizmalar
Aerobik Gram pozitif mikroorganizmalar
<i>Enterococcus faecalis</i>
Staphylococci MRSA, MRSE*
Anaerobik mikroorganizmalar
<i>Bacteroides fragilis</i> grubu

* Metisilin dirençli stafilokokları n makrolidlere karşı

kazanılmış direnç prevalansı çok yüksektir ve azitromisine nadiren duyarlı oldukları için bu sınıfta verilmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda yapılan çalışmaların değerlendirilmesi sonucunda, sıtma tedavisi için azitromisin kullanımı, komplike olmayan sıtmanın tedavisinde önerilen sıtma ilaçlarına eşdeğerlik saptanmadığından ne monoterapi olarak ne de klorokin veya artemisinin bazlı ilaçlarla kombine olarak önerilmemektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İnsanlarda oral uygulamayı takiben biyoyararlanım yaklaşık %37'dir. İlacı aldıktan sonra doruk plazma konsantrasyonuna 2-3 saatte ulaşılır.

Dağılım:

Oral yolla alınan azitromisin, vücutta geniş çapta dağılır. Farmakokinetik çalışmalarda, dokularda ölçülen azitromisin konsantrasyonlarının plazmada ölçülenlere kıyasla belirgin şekilde daha yüksek (50 kat kadar) olduğu görülmüştür. Bu durum, azitromisinin dokulara kuvvetli bir şekilde bağlandığını göstermektedir.

Serum proteinlerine bağlanma, plazma konsantrasyonuna göre değişmektedir ve 0,5 mikrogram/mL'de %12 ila 0,05 mikrogram azitromisin/mL serumda %52 arasında değişir.

Kararlı haldeki ortalama dağılım hacmi 31,1 L/kg olarak hesaplanmıştır.

Biyotransformasyon:

İnsan safrasında özellikle yüksek konsantrasyonlarda değişmemiş azitromisin bulunmuştur. Safrada ayrıca, N- ve O-demetilasyondan, desosamin ve aglikon halkalarının hidrosillenmesinden ve kladinöz konjüгатın parçalanmasından oluşan 10 metabolit tespit edilmiştir. Sıvı kromatografi ve mikrobiyolojik analiz sonuçlarının karşılaştırılması, azitromisinin metabolitlerinin mikrobiyolojik olarak aktif olmadığını göstermiştir.

Hayvan çalışmalarında fagositlerde yüksek azitromisin konsantrasyonları gözlenmiştir. Deneysel modellerde, aktif fagositoz sırasında daha yüksek konsantrasyonlarda azitromisin uyarılmamış fagositlerden verilmiştir. Hayvan modellerinde bu durum enfeksiyon bölgesine yüksek konsantrasyonlarda azitromisin ulaştırılması ile sonuçlanmıştır.

Eliminasyon:

Terminal plazma yarı ömrü, dokudan temizlenme yarı ömrünü (2 ila 4 gün) yansıtmaktadır.

İntravenöz yoldan uygulanan bir dozun yaklaşık %12'si, takip eden üç gün içinde, idrarda değişmeden atılır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Çoklu azitromisin dozları verilen farelerde, sıçanlarda ve köpeklerde, birçok dokuda (örneğin göz, dorsal kök gangliyonlar, karaciğer, safra kesesi, böbrek, dalak ve/veya pankreas) fosfolipidoz (hücre içi fosfolipid birikimi) gözlenmiştir. Fosfolipidoz, yenidoğan farelerin ve köpeklerin dokularında da benzer derecede gözlenmiştir. Azitromisin tedavisinin kesilmesinden sonra etkinin geri dönüşlü olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçların hem hayvanlar hem de insanlar için önemi bilinmemektedir.

Karsinojenik potansiyel:

Azitromisin sadece kısa süreli tedavi için endike olduğundan ve kanserojen aktivite göstergesi herhangi bir belirti olmadığından, karsinojenik potansiyeli değerlendirmek için hayvanlarda uzun süreli bir çalışma yapılmamıştır.

Mutajenik potansiyel:

İn vivo ve *in vitro* test modellerinde potansiyel genetik veya kromozom mutasyonlarına dair kanıt bulunmamıştır.

Üreme toksisitesi:

Embriyotoksik etkiler için yapılan hayvan çalışmalarında, farelerde ve sıçanlarda teratojenik etki gözlenmemiştir. Sıçanlarda, 100 ve 200 mg/kg vücut ağırlığı/gün azitromisin dozları, fetal kemikleşmenin hafif geriliğine ve maternal ağırlık artışına yol açmıştır. Sıçanlarda yapılan peri ve postnatal çalışmalarda, 50 mg/kg/gün ve üstü azitromisin dozları ile tedavi sonrası hafif retardasyon gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sükroz

Tribazik sodyum fosfat (susuz)

Hidroksipropilselüloz

Ksantan gum

Muz aroması tozu

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf mr

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Hazırlanan süspansiyon, 5 gün süreyle 25°C altındaki oda sıcaklığında saklanabilir. 25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalaj niteliği ve içeriği

Kutuda, ocuk kilitli PP kapaklı HDPE transparan ŐiŐede sulandırıldığında 15 mL ve 30 mL süspansiyon elde edilen kuru toz ve yanında 10 ml l Şiringası, lekli kaşık ve ölçü kabı.

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

KullanılmamıŐ olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi İlaç San.ve Tic.A.Ő.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
193 Apt. No:193/14
ŐiŐli - İstanbul
Tel : (0212) 339 39 00
Faks: (0212) 339 11 99

8. RUHSAT NUMARASI

211/25

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.05.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’N YENİLEME TARİHİ