

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZITROMAX SD 2 g/ 60 ml oral süspansiyon için uzatılmış salımlı granül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:	g/şişe
Azitromisin dihidrat	2.096 g (2g azitromisine eşdeğer)

Yardımcı maddeler:	
Sükroz (ekstra ince granüllü)	19.36 g
Sodyum fosfat tribazik, susuz	0.352 g

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Oral süspansiyon için uzatılmış salımlı granül.

Beyaz ile kırık beyaz arası toz/ granüler karışım.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Azitromisin uzatılmış salımlı granül duyarlı bakterilerin neden olduğu hafif-orta şiddetteki aşağıda belirtilen solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde etkilidir:

Haemophilus influenzae, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus parainfluenzae* ya da *Streptococcus pneumoniae*'ye bağlı olarak kronik bronşit zemininde gelişen akut bakteriyel alevlenmeler.

Haemophilus influenzae, *Moraxella catarrhalis* ya da *Streptococcus pneumoniae*'ye bağlı akut bakteriyel sinüzit.

Chlamydia pneumoniae, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* ya da *Streptococcus pneumoniae*'ye bağlı toplumdan edinilmiş pnömoni.

Streptococcus pyogenes 'e bağlı farenjit/tonsillit tedavisinde penisilin alerjisi varlığında kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Hastalara azitromisin uzatılmış salımlı granülü aç karnına almaları önerilir (öğünden en az 1 saat önce ya da 2 saat sonra) (bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikleri).

Erişkin ve adölesanlarda kullanım

Erişkinler ve adölesanlar için önerilen uzatılmış salımlı azitromisin granül dozu tek doz 2.0 g'dır.

Hastanın uzatılmış salımlı azitromisin granüllerini almasını izleyen 5 dakikalık süre içerisinde kusması gibi nadir bir olayla karşılaşıldığında, ikinci bir doz alınmalı veya alternatif bir antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Azitromisinin emilimi ile ilgili olarak yeterli veri olmadığından hasta uygulamayı takiben 5-60 dakika arasında bir zamanda kusarsa alternatif tedavi düşünülmelidir. Mide boşalması normal olan kişilerde uygulamayı takiben ≥ 60 dakikadan sonra kusma görülürse ikinci bir ZİTROMAX SD dozu gerekmez.

Uygulama şekli:

Ağızdan alınır.

Kutu içerisinde sunulan sulandırma kabı ile 60 ml su ekleyip şişe kapağı sıkıca kapatılmalı ve iyice çalkalanmalıdır. Sulandırılmış süspansiyonu 12 saat içerisinde kullanınız. Kullanmadan önce çalkalayınız. Tüm şişe içeriği içilmelidir.

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 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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 her hangi bir çalışma yürütülmemiştir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Pediyatrik popülasyon:

18 yaş ve altındaki çocuklarda azitromisin uzatılmış salımlı granülün etkinliği ve güvenliliği ile ilgili yeterli bilgi olmadığından kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılar için erişkinler ile aynı doz kullanılır. 75 yaş ve üstü için yeterli bilgi yoktur.

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.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Eritromisin ve diğer makrolidlerde olduğu gibi anjiyoödem ve anafilaksi, Stevens Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroz dahil nadir ciddi alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Nadir olmasına rağmen ölüm rapor edilmiştir. Başlangıçta alerjik semptomların tedavisinde başarılı olursa da semptomatik tedavi kesildiğinde, azitromisine maruziyet olmasa dahi alerjik reaksiyonlar tekrarlayabilir. Bu reaksiyonlar oluştuğunda ilaç kesilmeli, uygun tedavi ve sonrasında uzun bir gözlem süresi başlatılmalıdır. Azitromisinin uzun doku yarılanma ömrünün ve takip eden antijen maruziyetinin bu epizotlar ile ilişkisi belirlenmemiştir.

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

Diğer antibiyotiklerde de olduğu gibi, hastaların mantarlar dahil olmak üzere duyarlı olmayan organizmalara bağlı süperenfeksiyon bulguları açısından gözlenmesi önerilir.

***Clostridium difficile* ilişkili diyare (CDAD)**

Clostridium difficile ile ilişkili diyare (CDAD), azitromisin dahil bir çok 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 terapiye dirençli olabilirler ve kolektomiye gereksinim duyabilirler. CDAD antibiyotik kullanan tüm diyare hastalarında dikkate alınmalıdır. CDAD'nin antibakteriyel ajanların verilisinden 2 ay sonra ortaya çıktığı rapor edildiği için medikal hikayeye dikkat edilmelidir.

Eğer CDAD şüphesi varsa veya teşhis konuldu ise *C.difficile* tedavisi dışında başka bir sebeple kullanılan antibiyotik tedavisi kesilmelidir. Uygun sıvı ve elektrolit uygulaması, protein takviyesi, *C.difficile* için uygun antibiyotik tedavisi ve cerrahi değerlendirme klinik olarak uygun olduğu şekilde başlatılmalıdır

Miyastenia gravis'in şiddetlenmesi

Azitromisin kullanan hastalarda miyastenia gravis semptomlarında şiddetlenme ve yeni miyastenik sendrom bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

QT aralığında uzama

Azitromisinin 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. Azitromisin alan hastalarda, pazarlama sonrası deneyimlerde spontan olarak torsades de pointes vakaları raporlanmıştır.

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 bradiartimiler, 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, klinik olarak belirgin bradikardi ve sınıf IA(kinidin, prokainamid) veya sınıf III antiaritmik ajanların kullanılma durumları (dofetilid, aminodaron, sotalol) gibi proaritmik duruma haiz hastalar,**
- **Yaşlı hastalar**

ilaçla ilişkili QT aralığı uzaması durumuna daha duyarlı olabilir.

Gastrointestinal rahatsızlık

GFR < 10 ml/dk olan limitli sayıdaki deneğe uygulanan ZITROMAX sonucunda daha yüksek oranda gastrointestinal yan etkiler (19 denekten 8'inde) gözlenmiştir.

İlaça dirençli bakteri gelişimi

Kanıtlanmış veya yüksek şüpheli bakteriyel enfeksiyonlar dışında ZITROMAX reçetelenmesi ilaca dirençli bakterilerin gelişme riskini artırır.

Ergotizm

Muhtemel ergotizm riskinden dolayı, azitromisin ve ergot türevleri birlikte kullanılmamalıdır.

Sükroz içeriği

Bu ürün sükroz içermektedir. Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum içeriği

Oral süspansiyon için azitromisin uzatılmış salımlı granül 148 mg sodyum içerir.

Bu durum, böbrek yetmezliği ve kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

QT aralığını uzatma potansiyeli bulunan diğer ilaçları kullanan hastalarda azitromisin kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Antasitler

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

Didanozin (Dideksinozin)

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

Bazı makrolid antibiyotiklerinin bazı hastaların sindirim sistemlerinde digoksinin mikrobiyal metabolizmasını bozduğu bildirilmiştir. Bu gruba yakın bir azalid antibiyotiği olan azitromisin ile birlikte digoksin kullanan hastalarda, digoksin seviyelerinin yükselme ihtimali akılda tutulmalıdır.

Ergot

Teorik olarak ergotizm olasılığı bulunduğundan, azitromisin'in ergot türevleriyle birlikte kullanımı önerilmez (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Setirizin

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

Zidovudin

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

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

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

Atorvastatin

Atorvastatin (10 mg/gün) ve azitromisin'in (500 mg/gün) birlikte kullanımı, atorvastatinin plazma konsantrasyonlarını değiştirmemiştir (HMG CoA-reduktaz inhibisyonu testine dayanılarak).

Efavirenz

Yedi gün süreyle günde 400 mg efavirenz ve 600 mg tek doz azitromisin'in birlikte kullanımı, klinik olarak önemli bir farmakokinetik etkileşime yol açmamıştır.

Flukonazol

Tek doz 1200 mg azitromisin'in tek doz 800 mg flukonazol ile birlikte uygulanması sonucunda, azitromisin flukonazolün farmakokinetiğini değiştirmemiştir. Flukonazol ile birlikte kullanım azitromisin'in total maruziyetinde ve yarı ömründe değişikliğe yol açmasa da, azitromisin'in 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.

Karbamazepin

Azitromisin ve karbamazepin'in aynı anda verildiği, sağlıklı gönüllülerde yapılan bir farmakokinetik etkileşim çalışmasında karbamazepin veya aktif metabolitlerinin plazma düzeyleri üzerinde belirgin etki görülmemiştir.

Simetidin

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

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.

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 nelfinavirin (günde üç defa 750 mg) beraber kullanımında nelfinavir ve M8 metabolitinin ortalama EAA (0-8 saat)'sında %16'lık bir azalma, azitromisinin EAA (0- ∞)'sında %113'lük ve C_{maks} 'ında %136'lık bir artma gerçekleşmiştir. Doz ayarlaması gerekli değildir. Ancak, nelfinavir ile birlikte kullanıldığında azitromisinin bilinen yan etkilerini takip etmek düşünülebilir.

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 İstenmeyen etkiler).

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 C_{maks} ve EAA_{0-5} 'in (Eğri Altındaki Alan) 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 ihtiyatlı olmalıdır. Eğer aynı zamanda kullanım zorunluysa, siklosporin düzeyleri izlenmeli ve doz gerekli şekilde ayarlanmalıdır.

Sildenafil

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

Teofilin

Sağlıklı gönüllülerde, birlikte uygulanan azitromisin ve teofilinin arasında klinik olarak önem taşıyan herhangi bir farmakokinetik etkileşim bulunmamıştır.

Terfenadin

Bildirilen nadir olgular bu tür bir etkileşim olasılığını tamamen dışlamayı olanaksız kılmaktadır; ancak bu tür bir etkileşimin gerçekleştiğine ilişkin spesifik bir kanıt bulunmamaktadır.

Triazolam

Sağlıklı 12 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. Doz ayarlamasına gerek yoktur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Yeterli bilgi yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

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 hamile kalmayı planlayan veya hamilelik şüphesi olan kadınlarda kullanılırken uygun doğum kontrol yöntemleri uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebelerde azitromisin kullanımına ilişkin klinik veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde hafif- orta düzeyde maternal toksik dozlarla çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda azitromisinin fetuse zararı konusunda herhangi bir kanıt bulunmamıştır. İnsan için potansiyel risk bilinmemektedir. Gebelerde ancak kesin ihtiyaç duyulduğunda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Azitromisinin insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ZITROMAX SD tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ZITROMAX SD tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/fertilite

Yeterli bilgi yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Azitromisinin hastanın araç ya da makine kullanma becerisini etkilediğini düşündüren bulgu mevcut değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler

ZITROMAX, düşük yan etki insidansı ile iyi tolere edilir.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

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.

Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar

Yaygın olmayan : Kandidiyazis, oral kandidiyazis, vajinal enfeksiyon
Bilinmiyor : Psödomembranöz kolit, vajinit

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan : Lökopeni, nötropeni
Bilinmiyor : Trombositopeni, hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan : Anjiyoödem, hipersensitivite
Bilinmiyor : Anaflaktik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın : Anoreksi

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın olmayan : Sinirlilik
Seyrek : Ajitasyon
Bilinmiyor : Agresif tepkiler ve anksiyete

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın : Sersemlik, baş ağrısı, parestezi, disguzi
Yaygın olmayan : Hipoestezi, somnolans, insomnia
Bilinmiyor : Senkop, konvulsiyon, psikomotor hiperaktivite, anosmi, aguzi, parosmi, Myastenia gravis

Göz bozuklukları

Yaygın : Görme bozukluğu

Kulak ve iç kulak bozuklukları

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

Kardiyak bozukluklar

Yaygın olmayan : Palpitasyon
Bilinmiyor : *Torsades de pointes* , ventriküler taşikardi gibi aritmiler

Vasküler bozukluklar

Bilinmiyor : Hipotansiyon

Gastrointestinal bozukluklar

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

Hepato-biliyer bozukluklar

Yaygın olmayan	: Hepatit
Seyrek	: Karaciğer fonksiyon anormallikleri
Bilinmiyor	: Karaciğer yetmeliği**, fulminan hepatit, karaciğer nekrozu, kolestatik sarılık

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın	: Kaşıntı ve döküntü
Yaygın olmayan	: Stevens Johnson Sendromu, fotosensitivite reaksiyonları, ürtiker
Bilinmiyor	: Toksik epidermal nekroliz, eritema multiforme

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik bozuklukları

Yaygın	: Artralji
--------	------------

Böbrek ve idrar bozuklukları

Bilinmiyor	: İnterstisyel nefrit ve akut renal yetmezlik
------------	---

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

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

Araştırmalar

Yaygın	: Lenfosit sayısında azalma, eozinofil sayısında artma, kan bikarbonat artışı
Yaygın olmayan	: Aspartat aminotransferaz artışı, alanin aminotransferaz artışı, kan bilirubini artışı, kan üresi artışı, kan kreatinini artışı, anormal kan potasyumu
Bilinmiyor	: Elektrokardiyogramda QT uzaması

** seyrek olarak ölüm ile sonuçlanır.

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 dozlarda görülenlere benzer olmuştur. Makrolid antibiyotikleri ile doz aşımının tipik belirtileri geri dönüşlü işitme kaybı, ciddi bulantı, kusma ve ishali içerir. Doz aşımı durumunda gerektiği şekilde medikal kömür kullanımı ve genel semptomatik ve destekleyici tedavi endikedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grubu: Sistemik kullanım için antibakteriyeller

ATC-kodu: J01FA10

Azitromisin, makrolid grubu antibiyotiklerin azalid olarak bilinen alt-sınıfının ilk üyesidir ve kimyasal olarak eritromisinden farklıdır. Kimyasal açıdan, eritromisinin lakton halkasına bir nitrojen atomu eklenmesiyle elde edilir. Kimyasal adı 9-deoksi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromisin A'dır. Molekül ağırlığı 749.0'dır.

Etki mekanizması:

Azitromisinin etki mekanizması, 50S ribozomal alt birimlere bağlanarak ve peptidlerin translokasyonunu inhibe ederek bakteriyel protein sentezinin baskılanmasına dayanmaktadır.

Kardiyak Elektrofizyoloji:

QT aralığının uzaması tek başına klorokin (1000 mg) veya azitromisin ile birlikte klorokin (günde bir kere 500 mg, 1000 mg, ve 1500 mg) alan 116 sağlıklı gönüllünün katıldığı randomize, plasebo kontrollü paralel bir çalışma ile yapılmıştır. Azitromisinin birlikte uygulanması doz ve konsantrasyon bağımlı olarak QT aralığını uzatmıştır. Tek başına klorokin ile karşılaştırıldığında klorokinin sırasıyla 500 mg, 1000 mg ve 1500 mg azitromisin ile birlikte kullanılması sonucu maksimum ortalama (%95 üst güven sınırı) QTcF'de 5(10)ms, 7(12)ms ve 9(14) ms'dir.

Direnç mekanizması:

Azitromisine direnç doğuştan veya sonradan edinilmiş olabilir. Bakterilerde üç ana direnç mekanizması vardır: hedef bölge değişikliği, antibiyotik girişinde değişiklik ve antibiyotik yapısının bozulması.

Streptococcus pneumoniae, A grubunun betahemolitik streptokokları, *Enterococcus faecalis* ve metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) suşları dahil *Staphylococcus aureus* arasında eritromisine, azitromisine, diğer makrolidlere ve linkozamidlere karşı tam bir çapraz direnç bulunmaktadır.

Duyarlılık aralıkları

Tipik bakteriyel patojenler için azitromisinin duyarlılık aralıkları aşağıdaki gibidir:

Klinik Laboratuvarlar Standartları Ulusal Komitesi (NCCLS):

- Duyarlı ≤ 2 mg/ml; dirençli ≥ 8 mg/ml
- *Haemophilus* türleri: duyarlı ≤ 4 mg/ml
- *Streptococcus pneumoniae* ve *Streptococcus pyogenes*:
Duyarlı ≤ 0.5 mg/l; dirençli ≥ 2 mg/ml

Duyarlılık

Edinilmiş direncin prevalansı, seçilen türler için coğrafik olarak ve zamanla değişebilir ve özellikle şiddetli enfeksiyonlar tedavi edilirken direnç ile ilgili lokal bilgiler yararlı olur. Gerektiğinde, lokal direnç prevalansı en azından bazı enfeksiyon tiplerinde bu ajanın kullanımının şüpheli olduğuna işaret ediyorsa bir uzmandan tavsiye alınmalıdır.

Tablo: Azitromisinin anti-bakteriyel spektrumu

Yaygın olarak duyarlı olduğu 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>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>
Edinilmiş direncin bir problem olabildiği türler
Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Penisiline orta düzeyde duyarlı
Penisiline dirençli
Doğuştan dirençli organizmalar
Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar
<i>Enterococcus faecalis</i>
Stafilokoklar MRSA, MRSE*
Anaerobik mikroorganizmalar
<i>Bacteroides fragilis</i> grubu

*Metisiline dirençli stafilokoklar makrolidlere karşı çok yüksek düzeyde edinilmiş direnç prevalansına sahiplerdir ve burada gösterilmişlerdir. Çünkü bunlar nadir olarak azitromisine duyarlıdırlar.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Uzatılmış salımlı azitromisin granülleri, tek oral doz ile tam kür antibakteriyel tedavi sağlayan modifiye salımlı formülasyondur. Sağlıklı erişkinlerin katıldığı farklı farmakokinetik çalışmalarından elde edilen verilere göre, uzatılmış salımlı azitromisin granülün tek dozu sonrasında azitromisin için elde edilen doruk serum konsantrasyon (C_{maks}) ve eğri altında kalan alan (EAA), geleneksel ani salımlı formülasyonların dozlarıyla elde edilenlerden daha yüksektir.

Emilim:

Uzatılmış salımlı azitromisin granüller, ince barsakta yavaş azitromisin salımı gerçekleştirecek şekilde tasarlanmıştır.

Uzatılmış salımlı azitromisin granülün bağıl biyoyararlanımı, azitromisin saşe formülasyonunun %83'üdür. Doruk serum konsantrasyonlarına yaklaşık 2.5 saat sonra ulaşılır.

Yemeklerle Birlikte Kullanımın Etkisi:

2.0 g dozda azitromisin uzatılmış salımlı granüllerin, yağ oranı yüksek bir yemekten sonra sağlıklı gönüllülere uygulandığında, doruk serum konsantrasyonu ve sistemik maruz kalma değerleri yükselmiştir (sırasıyla %115 ve %23). Normal bir yemekten sonra sağlıklı gönüllülere yapılan bir uygulamada, doruk serum konsantrasyonu %199 yükselmiştir ancak sistemik maruz kalma değeri değişmemiştir.

Klinik çalışmaların sonuçlarına göre uzatılmış salımlı azitromisin granül aç karnına uygulandığında daha iyi tolere edilmektedir.

Dağılım:

Serum proteinlerine bağlanma, plazma konsantrasyonuna göre farklılık göstermektedir ve 0.02 µ/ml'de %51'den 2.0 µ/ml'de %7'ye kadar düşmektedir. Oral uygulamadan sonra kararlı durumda dağılımın ortalama hacmi (VVss) 31.1 l/kg olarak hesaplanmıştır.

Farmakokinetik çalışmaları, dokularda plazmadakinden bariz şekilde daha yüksek azitromisin düzeyleri göstermiştir (plazmada gözlemlenen maksimum konsantrasyonun 50 katına kadar) ki bu durum, ilacın yoğunlukla dokuya bağlandığını göstermektedir. İlaçların yoğun bir şekilde dokuya dağılımı klinik aktiviteyle ilişkili olabilir. Azitromisinin antimikrobiyal etkisi pH ile alakalı olup pH düşüşlerinde azalabildiği görülmüştür. Bu yüzden yüksek doku konsantrasyonu klinik etkinlik ile kantitatif olarak ilgilidir şeklinde yorumlanmamalıdır

Biyotransformasyon:

Biyotransformasyon için in vivo in vitro çalışma yapılmamıştır.

Eliminasyon:

Sistemdeki azitromisinin büyük bölümü safrada değişmeden atılır. 2.0 g'lık tek doz uzatılmış salımlı azitromisin granül sonrasında serum azitromisin konsantrasyonlarının polifazik biçimde azaldıkları ve terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 59 saat olduğu bulunmuştur. Terminal yarılanma ömrünün uzamasının, sanal dağılım hacminin artmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bir haftalık uygulamadan sonra yaklaşık olarak alınan dozun %6'sı idrarda değişmeden atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Yeterli bilgi yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Yaşlılar:

Yaşlı gönüllülerde (>65 yaş), 5 günlük uygulamadan sonra, genç gönüllülere göre (<40 yaş) biraz daha yüksek EAA değerleri görülmüş, ancak bu değerler klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir ve dolayısı ile herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir.

Böbrek Bozukluğu:

Tek doz (1 g) ani salımlı azitromisin uygulaması sonrasında, hafif-orta şiddette böbrek bozukluğu [GFH (Glomerül Filtrasyon Hızı) 10-80 ml/dak] olan bireylerde azitromisin farmakokinetik özellikleri değişmemiştir. Ağır böbrek bozukluğu (GFH < 10 ml/dak) olan grup ile böbrek fonksiyonları normal olan grup arasında EAA₀₋₁₂₀'da (8.8 µg.saat/ml'ye karşın 11.7 µg.saat/ml), C_{maks}'da (1.0 µg/ml'ye karşın 1.6 µg/ml) ve renal klerense (CL_r) (2.3 ml/dak./kg'a karşın 0.2 ml/dak./kg) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Karaciğer Bozukluğu:

Hafif (Sınıf A) ve orta (Sınıf B) şiddette karaciğer bozukluğu bulunan hastalarda azitromisin serumdaki farmakokinetik özelliklerinin karaciğer fonksiyonu normal olan kişilerdekinden belirgin biçimde farklı olduğunu gösteren bir kanıt yoktur. Bu hastalarda, belki de karaciğer klerensindeki azalmayı telafi etmeye yönelik olarak, idrardaki azitromisin klerensinin arttığı görülmektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Klinik pratikte uygulanması beklenen dozun 40 misli ilaç konsantrasyonu uygulanan yüksek doz hayvan çalışmalarında, azitromisin, genellikle fark edilebilir toksikolojik sonuçlar olmadan geri dönüşlü fosfolipidoza sebep olduğu görülmüştür. İnsanlarda normal azitromisin kullanımı ile buna ait bir kanıt mevcut değildir.

Elektrofizyolojik araştırmalar hafif derecede QT uzama potansiyeli olduğunu göstermiştir.

Karsinojenik potansiyel:

İlaç yalnızca kısa süreli tedavi için endike olduğundan ve karsinojenik etkinliğe işaret eden bir belirtiye rastlanmadığından, hayvanlarda karsinojenik potansiyeli değerlendirmek için uzun süreli çalışma yapılmamıştır.

Mutajenik potansiyel

In vivo ve *in vitro* test modellerinde genetik veya kromozom mutasyonu potansiyeline dair kanıt görülmemiştir.

Üreme toksisitesi:

Maddenin embriyotoksik etkileri için yapılan hayvan çalışmalarında, fare ve sıçanlarda teratojenik etki gözlemlenmemiştir. Sıçanlarda 100 ve 200 mg/kg vücut ağırlığı/gün azitromisin dozları, fetal kemikleşmede ve maternal kilo alımında hafif geriliğe yol açmıştır. Sıçanlardaki doğum öncesi ve sonrası çalışmalarda, 50 mg/kg/gün ve üstü azitromisin tedavisini takiben fetal kemikleşmede ve maternal kilo alımında hafif gerilik gözlemlenmiştir.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Gliseril behenat
Poloksamer (Poloksamer 407)
Saf su
Sükroz
Sodyum fosfat tribazik, susuz
Magnezyum hidroksit
Hidroksipropil selüloz
Xanthan gum
Koloidal silikon dioksit
Titanyum dioksit
Yapay Kiraz Aroması No. 11929
Yapay Muz Aroması No. 15223

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Folyo torba içindeki şişede kapağı sıkıca kapalı olarak 30°C'nin altında saklanmalıdır.

Ürün sulandırıldıktan sonra, 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanması koşulu ile 12 saat içinde kullanılmalıdır.

6.5 Ambalaj niteliği ve içeriği

PET/aluminyum folyo/LLDPE kaplı folyo torba içinde 28 mm çocuk emniyet kapaklı 100 cc'lik HDPE şişe

Sulandırma kabı

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

Kullanılmamış 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

Pfizer İlaçları Ltd. Şti.
Muallim Naci Cad. No:55
34347 Ortaköy-İSTANBUL
Tel : 0 212 310 70 00
Faks : 0 212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI:

2014/874

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 11.12.2014

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ: