

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AZELTİN® 200 mg/5 ml oral süspansiyon için kuru toz

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Azitromisin dihidrat 209.64 mg/5 ml

Yardımcı maddeler:

Sakkaroz 3850.03 mg/5 ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Oral süspansiyon hazırlanması için kuru toz.

Beyaz renkte, ahududu-muz kokulu, homojen toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

AZELTİN®, duyarlı organizmalara bağlı enfeksiyonlarda; bu arada, bronşit, *S.pneumonia* veya *H.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.

AZELTİN®, 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:

AZELTİN® günlük tek doz olarak verilmelidir.

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 500 mg olarak verilen 1500 mg'dır.

Uygulama şekli:

Ağızdan alınır.

Enfeksiyona göre doz uygulama süresi aşağıda verilmiştir. AZELTİN® yiyecekler ile birlikte alınabilir.

Süspansiyonun Hazırlanması:

Şişe iyice çalkalanarak içeriğinin gevşemesi sağlandıktan sonra, kutu içerisinde yer alan su ölçөгünü üzerindeki çizgiye kadar kaynatılmış, soğutulmuş su ile doldurunuz ve içerisinde toz bulunan şişeye suyun tamamını ilave edip, şişe kapağını kapatarak çalkalayınız. Süspansiyonu hazırladıktan sonra, ilk dozdan önce beş dakika kadar bekletiniz. Her kullanımdan önce şişeyi tekrar çalkalayınız.

Kaşığın kullanımı:

Kullanıma hazır hale gelen süspansiyonu, üzerinde doz miktarlarını belirten çizgiler bulunan ölçekli kaşık yardımıyla, doktorunuzun reçete ettiğı dozda kullanınız.

Özel popölasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliğı:

Hafif ve orta seviyede böbrek yetmezliğı olan hastalarda (GFR 10-80 ml/dak), doz ayarlamasına gerek yoktur. Ciddi böbrek yetmezliğı 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 böbrek 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 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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 aşılmamalıdır. 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.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılar için erişkinler ile aynı doz kullanılır.

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.

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Eritromisin ve diğer makrolidlerde olduğu gibi anjiyoödem, 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 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 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 terapiye dirençli olabilirler ve kolektomiye gereksinim duyabilirler. CDAD antibiyotik kullanan tüm diyare hastalarında dikkate alınmalıdır. CDAD'nin antibakteriyel ajanların verilmişinden 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 sebep ile devam eden 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.

Myastenia gravis'in şiddetlenmesi

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

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. 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 bradiaritmiler, uzamış konjenital QT sendromu, *torsades de pointes* öyküsü olan, bilinen QT aralığı uzamış olan hastalar
- QT aralığını uzattığı bilinen ilaçları kullanan hastalar
- Düzeltilememiş hipokalemi veya hipomagnezemi, klinik olarak belirgin bradikardi ve sınıf IA (kinidin, prokainamid) veya sınıf III antiaritmik ajanların kullanılma durumları (dofetilid, amiodaron, 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 AZELTİN® sonucunda daha yüksek oranda gastrointestinal yan etkiler (19 denekten 8'inde) gözlenmiştir.

İlacı dirençli bakteri gelişimi

Kanıtlanmış veya yüksek şüpheli bakteriyel enfeksiyonlar dışında AZELTİN® reçetelenmesi ilacı dirençli bakterilerin gelişme riskini artırır.

Sakkaroz içeriği

Bu ürün sakkaroz içermektedir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün her tablette 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder. Sodyuma bağlı herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antasitler

Azitromisin 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 (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

Bazı makrolid antibiyotiklerin bazı hastaların sindirim sistemlerinde digoksinin mikrobiyal metabolizmasını bozduğu bildirilmiştir. Azitromisin ile birlikte digoksin kullanan hastalarda, digoksin seviyelerinin yükselme ihtimali akılda tutulmalıdır.

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 veya 600 mg'lık çoklu doz azitromisin, zidovudin veya glukronat metabolitinin plazma farmakokinetiği veya idrarda atılımı üzerinde çok az etkide bulunmuştur. Ancak azitromisin kullanımı, periferik kandaki mononükleer hücrelerinde 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 girmediği sanılmaktadır. Azitromisin kullanımı sırasında, sitokrom-metabolit kompleksi aracılığıyla hepatik sitokrom P450 indüksiyonu ya da inaktivasyonu gözlenmez.

Ergot

Teorik olarak ergotizm olasılığı bulunduğundan, azitromisinin ergot türevleriyle birlikte kullanımı önerilmez.

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

Atorvastatin

Atorvastatin (10 mg/gün) ve azitromisinin (500 mg/gün) birlikte kullanımı, atorvastatinin plazma konsantrasyonlarını değiştirmemiştir (HMG CoA-redüktaz inhibisyonu testine dayanılarak).

Efavirenz

7 gün süresince günde tek doz 600 mg azitromisin ve 400 mg efavirenzin birlikte kullanımı sonucunda klinik açıdan 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.

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.

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 nelfinaviri (günde üç defa 750 mg) beraber kullanan sağlıklı gönüllülerde yapılmış olan çalışmaya dayanarak, azitromisin emilimi ve biyoyararlanımının % 100 artması ile sonuçlanmıştır. Absorpsiyonun hızı ve klerensin hızına göre belirgin bir etki gözlenmemiştir. Klinik olarak anlamlı advers etkiler gözlenmemiş, doz ayarlanmasına ihtiyaç duyulmamıştır. Bu etkileşimin klinik sonucu bilinmemektedir, nelfinavir alan hastalara azitromisin reçete edileceği zaman dikkatli olunmalıdır.

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 anlamlı şekilde yükselmesi (sırasıyla %24 ve % 21) ile sonuçlanmıştır, bununla birlikte $EAA_{0-\infty}$ 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.

Simetidin

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

Teofilin

Sağlıklı gönüllülerde, birlikte uygulanan azitromisin ve teofilinin arasında klinik olarak önem taşıyan herhangi bir farmakokinetik etkileşim bulunmamıştır. AZELTİN® kullanan hastalarda teofilin seviyeleri artabilir.

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 azitromisin'in 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.

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 azitromisin'in fetüse zararı konusunda herhangi bir kanıt bulunamamıştır. 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 AZELTİN® tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken,

emzirmenin çocuk açısından faydası ve AZELTİN® 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 kabiliyeti üzerine etkisi olduğunu gösteren kanıt bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

AZELTİN®, 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

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, konvülsiyon, 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 yetmezliği**, 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	: İnterstisiyel 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 (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 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 ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için 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. Moleküler ağırlığı 749.0'dır. 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</i> (Grup A)
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 duyarlıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Azitromisinin oral uygulamadan sonra biyoyararlanımı yaklaşık %37'dir. AZELTİN®'in besleyici bir yemek sonrasında verilmesiyle biyoyararlanımı en az %50 oranında azalır. Doruk plazma düzeylerine ulaşma süresi 2-3 saattir.

Dağılım:

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. 500 mg'lık tek bir dozdan sonra akciğer, bademcik ve prostat gibi hedef dokulardaki konsantrasyonlar, bulunması muhtemel patojenlerin MIC₉₀ değerlerinin üzerindedir. Serum proteinlerine bağlanma, plazma konsantrasyonuna göre değişkenlik göstermektedir ve 0.5 mikrogram/ml için %12'den başlayarak 0.05 mikrogram

azitromisin/ml için %52'ye kadar değişmektedir. Kararlı durumda dağılımın ortalama hacmi (VVss) 31.1 l/kg olarak hesaplanmıştır.

Azitromisinin 600 mg'lık günlük dozlarda oral alımını takiben, ortalama en yüksek plazma konsantrasyonu (C_{maks}) 1. gün ve 2. gün sırasıyla 0.33 µg/ml ve 0.55 µg/ml olmuştur.

Biyotransformasyon:

Yeterli bilgi yoktur.

Eliminasyon:

Plazma terminal eliminasyon yarı-ömrü, dokulardaki azitromisin yarı ömrünü yansıtır (2-4 gün)

İntravenöz yoldan uygulanan bir dozun yaklaşık % 12'si, en önemli bölümü ilk 24 saatte olmak üzere, takip eden 3 gün süresince, ana ilaç olarak idrarla atılır. İnsan safrasında yüksek konsantrasyonda değişmemiş ilaç bulunur. Aynı zamanda insan safrasında 10 metaboliti gözlenmiştir. Dokulardaki mikrobiyolojik assay'ler ve HPLC karşılaştırmaları, azitromisinin mikrobiyolojik etkinliğinde metabolitlerin hiçbir rol oynamadığını göstermektedir.

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 (Glomerüler Filtrasyon Hızı) 10-80 ml/dak] olan bireylerde azitromisinin farmakokinetik özellikleri değişmemiştir. Ağır böbrek bozukluğu (GFH < 10 ml/dak) olan grup ile böbrek fonksiyonları normal olan grup arasında EAA₀₋₁₂₀ (8.8 µg.saat/ml'ye karşın 11.7 µg.saat/ml), C_{maks} (1.0 µg/ml'ye karşın 1.6 µg/ml) ve 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 azitromisinin 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 güvenlilik verileri

Klinik pratikte uygulanması beklenen dozun 40 misli ilaç konsatrasyonu uygulanan yüksek doz hayvan çalışmalarında, azitromisinin, genellikle fark edilebilir toksikolojik sonuçlar olmadan geri dönüşümlü 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 hafif gerilik gözlemlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sakkaroz
Anhidr tribazik sodyum fosfat
Sodyum benzoat
Hidroksi propil selüloz
Xanthan gum
Sodyum sakkarin
Muz aroması
Ahududu aroması

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Sulandırılmış olarak, 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında 5 gün stabildir.
Sulandırmadan önce 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutu içerisinde, sulandırıldıktan sonra her 5 ml'sinde (1 ölçek) 200 mg azitromisine eşdeğer azitromisin dihidrat içeren 15 ml'lik ve 30 ml'lik beyaz bir plastik kapak ile kapatılmış beyaz, opak, HDPE şişe; 5 mL'lik ölçekli kaşık ve su ölçeği ile birlikte sunulmaktadır.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ad : Biofarma İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Adres : Akpınar Mah. Osmangazi Cad. No:156
Sancaktepe / İSTANBUL
Tel : (0216) 398 10 63 (4 hat)
Faks : (0216) 419 27 80

8. RUHSAT NUMARASI

201/93

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.02.2003
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ