

## 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:

Sukroz 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, *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/tonsillit 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.

## 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* tonsillit/farenjitinin 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. AZRO Süspansiyon yiyecekler ile birlikte 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.

Her kullanımdan önce şişeyi iyice çalkalayınız.

## Kaşığın kullanımı:

Süspansiyon ölçekli (2.5-5mL) kaşık ile kullanılır.

## Pediyatrik ambalajda bulunan doz şırıngasının kullanılışı:

Dozun hassas bir şekilde uygulanabilmesi için hazırlanan doz şırıngası, 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. Şırıngayı şişenin ağzındaki adaptör tıpayı yerleştiriniz.
3. Şırınga içindeki piston hava boşluğu kalmayacak şekilde tamamen aşağıya itilmiş olmalıdır.
4. İlacı şırıngaya çekmek için 'şişe+şırıngayı birlikte' ters çeviriniz ve dik tutunuz.
5. Hekim tarafından belirtilen değere karşılık gelen çizgiye kadar süspansiyonu şırıngaya çekiniz. Bunun yanı sıra, şırınga 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. Şırınganın içindeki ilaç doğrudan ya da bir kaşığa boşaltılarak verilebilir.
7. Şırıngayı temiz su ile durulayınız.

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

#### Böbrek yetmezliği:

Hafif ve orta seviyede böbrek bozukluğu olan hastalarda (GFR 10-80 mL/dk.), doz ayarlamasına gerek yoktur. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFR<10 mL/dk.) 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 herhangi bir çalışma yürütülmemiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

#### Pediyatrik popülasyon:

45 kg'ın üstündeki çocuklarda erişkin dozu kullanılır. 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       |                    | 5 günlük tedavi       |                    | Toplam doz |
|--------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|------------|
|              | Günde 1 kez uygulanır |                    | Günde 1 kez uygulanır |                    |            |
|              | 1. Gün                | 2. ve 3. Günler    | 1. Gün                | 2.-5. Günler       |            |
| <15 kg       | 2,5 mL<br>(100 mg)    | 2,5 mL<br>(100 mg) | 2,5 mL<br>(100 mg)    | 1,25 mL<br>(50 mg) | 30 mg/kg   |
| 15-25 kg     | 5 mL                  | 5 mL               | 5 mL                  | 2,5 mL             | 600 mg     |

|               | (200 mg)           | (200 mg)           | (200 mg)           | (100 mg)            |         |
|---------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------|
| 26-35 kg      | 7,5 mL<br>(300 mg) | 7,5 mL<br>(300 mg) | 7,5 mL<br>(300 mg) | 3,75 mL<br>(150 mg) | 900 mg  |
| 36-45 kg      | 10 mL<br>(400 mg)  | 10 mL<br>(400 mg)  | 10 mL<br>(400 mg)  | 5 mL<br>(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 aşılmalıdır. Bu iki doz aralığının karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda, klinik etkinlik benzer olmuştur, ancak, 20mg/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 erişkinlerle 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 belirlenememiştir.

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

Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi, hastaların mantarlar dahil olmak üzere duyarlı olmayan organizmalara bağlı süperenfeksiyon bulguları açısından gözlemlenmesi 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 verilışinden 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 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 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 ve 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 azitromisin sonucunda daha yüksek oranda gastrointestinal yan etkiler (19 denekten 8'inde) gözlenmiştir.

#### **İlaça dirençli bakteri gelişimi**

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

#### **Sukroz içeriği**

Bu ürün sukroz içermektedir. Nadir kalıtsal früktoz 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 pik serum konsantrasyonu yaklaşık %25 azalmasına rağmen toplam biyoyararlanım üzerine bir etki görülmemiştir. Hem azitromisin hem de antasit alan hastalarda, ilaçlarla 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 sisteminde 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 durum 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 glukuronat metabolitinin plazma farmakokinetiği veya idrarla 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 potansiyelize olduğuna dair raporlar mevcuttur. Kesin bir ilişki ortaya konmamışsa da, kumarin benzeri oral antikoagülan alan hastalarda azitromisin kullanılırken protrombin zamanının izleme sıklığına karar verilmelidir.

### **Metilprednizolon**

Sağlıklı gönüllülerde yapılan farmakokinetik etkinlik 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 3 defa 750 mg) beraber kullanan sağlıklı gönüllülerde yapılmış olan çalışmaya dayanarak, azitromisin emilimi ve biyoyararlanımının %100 artması ile sonuçlanmıştır. Absorbsiyonun hızı ve klerensin hızına göre belirgin bir etki gözlenmemiştir. Klinik olarak anlamlı advers etkiler gözlenmemiş, doz ayarlamasına 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  $EAA_{0-\infty}$ '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 olunmalıdır. 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 majör metabolitinin  $EAA$  ve  $C_{maks}$  değerleri üzerinde etkide bulunmamıştır.

### **Simetidin**

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

### **Teofilin**

Sağlıklı gönüllülerde birlikte uygulanan azitromisin ve teofilin arasında klinik olarak önem taşıyan herhangi bir farmakokinetik etkileşim bulunmamıştır. AZRO kullanan hastalarda teofilin seviyesi 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 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.

### **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 dozlarda 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 dozlarda çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda azitromisinin

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 AZRO tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve AZRO tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Yeterli bilgi yoktur.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerinde etkiler**

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

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

AZRO, düşük yan etki insidansı ile iyi tolere edilir.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $\leq 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $\leq 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10000$  ila  $\leq 1/1000$ ); çok seyrek ( $\leq 1/10.000$ ); bilinmiyor: eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın olmayan: Kandidiazis, oral kandidiazis, vajinal enfeksiyon

Bilinmiyor: Psödomembranöz kolit

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Lökopeni, nötropeni

Bilinmiyor: Trombositopeni, hemolitik anemi

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Anjiyoödem, hipersensitivite

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyonlar

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın: Anoreksi

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Sinirlilik

Seyrek: Ajitasyon

Bilinmiyor: Agresif tepkiler ve anksiyete

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Sersemlik, baş ağrısı, parestezi, disguzi

Yaygın olmayan: Hipoestezi, somnolans, insomnia

Bilinmiyor: Senkop, konvülziyon, psikomotor hiperaktivite, anosmi, aguzi, parosmi,

Myastenia gravis

### **Göz hastalıkları**

Yaygın: Görme bozukluğu

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın: Sağırılık

Yaygın olmayan: Duyma bozukluğu, kulak çınlaması

Seyrek: Vertigo

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Palpitasyon

Bilinmiyor: *Torsades de pointes*, ventriküler taşikardi gibi aritmiler

### **Vasküler hastalıklar**

Bilinmiyor: Hipotansiyon

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Diyare, abdominal ağrı, bulantı, gaz

Yaygın: Kusma, dispepsi

Yaygın olmayan: Gastrit, konstipasyon

Bilinmiyor: Dilde renk değişikliği, pankreatit

### **Hepatobiliyer hastalıklar**

Yaygın olmayan: Hepatit

Seyrek: Karaciğer fonksiyon anormallikleri

Bilinmiyor: Karaciğer yetmezliği\*\*, fulminan hepatit, karaciğer nekrozu, kolestatik sarılık

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

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 hastalıkları**

Yaygın: Artralji

#### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Bilinmiyor: İnterstisyel nefrit ve 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 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 bildirilmesi 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 görülene 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 atomun eklenmesi ile oluşturulmuştur. Azitromisinin kimyasal adı 9-deoksi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromisin A'dır. Molekül 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 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 3 ana direnç mekanizması vardır: hedef bölge değişikliği, antibiyotik girişinde değişiklik ve antibiyotik yapısının bozulması.

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

#### Duyarlılık aralıkları

Tipik bakteriyel patojenler için azitromisinin duyarlılık aralıkları aşağıdaki gibidir:

Klinik Laboratuvar Standartları Ulusal Komitesi (NCCLS):

- Duyarlı  $\leq 2$  mg/mL; dirençli  $\geq 8$  mg/mL
- *Haemophilus* türleri: duyarlı  $\leq 4$  mg/mL
- *Streptococcus pneumoniae* ve *Streptococcus pyogenes*:  
Duyarlı  $\leq 0.5$  mg/L; dirençli  $\geq 2$  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. Gerekğinde, lokal direnç prevalansı en azından bazı enfeksiyon tiplerinde bu ajanın kullanımının şüpheli olduğuna işaret ediyorsa bir uzmandan tavsiye alınmalıdır.

Tablo: Azitromisinin antibakteriyel spektrumu

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>Yaygın olarak duyarlı olduğu türler</b>                         |
| <b>Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar</b>                      |
| <i>Staphylococcus aureus</i><br>Metisiline duyarlı                 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i><br>Penisiline duyarlı              |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> (Grup A)                             |
| <b>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</b>                      |
| <i>Haemophilus influenzae</i><br><i>Haemophilus parainfluenzae</i> |
| <i>Legionella pneumophila</i>                                      |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>                                       |
| <i>Pasteurella multocida</i>                                       |
| <b>Anaerobik mikroorganizmalar</b>                                 |
| <i>Clostridium perfringers</i>                                     |
| <i>Fusobacterium türleri</i>                                       |
| <i>Prevotella türleri</i>                                          |
| <i>Porphyromonas türleri</i>                                       |
| <b>Diğer mikroorganizmalar</b>                                     |
| <i>Chlamydia trachomatis</i>                                       |

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

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

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Emilim:

Azitromisinin oral uygulamadan sonra biyoyararlanımı yaklaşık %37'dir. AZRO'nun 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. (plazma gözlemlenen maksimum konsantrasyonunun 50 katına kadar) ki bu durum, ilacın yoğunlukla dokuya bağlandığını göstermektedir. 500 mg'lık tek bir dozdan sonra akciğer, bademcik ve prostat gibi hedef dokudaki konsantrasyonlar, bulunması muhtemel patojenlerin MIC<sub>90</sub> değerlerinin üzerindedir.

Serum proteinine bağlanma, plazma konsantrasyonuna göre değişiklik 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 (V<sub>dss</sub>) 31.1 l/kg olarak hesaplanmıştır.

Azitromisinin 600 mg'lık günlük dozlarda oral alımını takiben, ortalama en yüksek plazma konsantrasyonu (C<sub>maks</sub>) 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 tayinler ve HPLC karşılaştırmaları, azitromisinin mikrobiyolojik etkinliğinde metabolitlerin herhangi bir rol oynamadığını göstermektedir.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Yeterli bilgi yoktur.

Hastalarda 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/dk.] olan bireylerde azitromisinin farmakokinetik özellikleri değişmemiştir. Ağır böbrek bozukluğu (GFH<10 ml/dk.) olan grup ile böbrek fonksiyonları normal olan grup arasında EAA<sub>0-120</sub> (8.8 µg.saat/ml'ye karşın 11.7 µg.saat/mL), C<sub>maks</sub> (1.0 µg/mL'ye karşın 1.6 µg/mL) ve CL<sub>r</sub> (2.3 mL/dk./kg'a karşın 0.2 mL/dk./kg) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır.

#### Karaciğer bozukluğu:

Hafif (sınıf A) ve orta (sınıf B) şiddette karaciğer bozukluğu bulunan hastalarda azitromisinin serumdaki farmakokinetik özelliklerinin karaciğer fonksiyonları 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 konsantrasyonu 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:

*İn 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 ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sukroz

Tribazik sodyum fosfat (susuz)

Hidroksipropilselüloz

Ksantan gum

Muz aroması tozu

### 6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

### 6.3. Raf ömrü

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, çocuk kilitli PP kapaklı HDPE transparan şişede sulandırıldığında 15 mL ve 30 mL süspansiyon elde edilen kuru toz ve yanında 10 ml ölçü şırıngası, ölçekli kaşık ve ölçü 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

Zentiva Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.

Büyükdere Cad. No:193 Levent

34394 Şişli - 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'ÜN YENİLEME TARİHİ