

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AZİTROTEK 500 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablet 500 mg azitromisine eşdeğer azitromisin dihidrat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum karboksimetilselüloz.....18.00 mg

Sodyum lauril sülfat.....15.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz film kaplı, kokusuz, homojen görünümlü, bir yüzü çentikli, diğer yüzü "AZİTRO" yazılı, oblong tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

AZİTROTEK, 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:

AZİTROTEK günlük tek doz olarak verilmelidir.

Enfeksiyona göre doz uygulama süresi aşağıda verilmiştir.

Yetişkinler

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

Tüm diğer endikasyonlar için, toplam doz, 3 gün süreyle 500 mg olarak verilen 1500 mg'dır.

Uygulama şekli:

Ağızdan alınır.

Azitromisin tabletler yemeklerden 1 saat önce veya 2 saat sonra alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

45 kg'ın üstündeki çocuklarda erişkin dozu uygulanır. *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi* veya duyarlı *Neisseria gonorrhoeae* kaynaklı cinsel temasla bulaşan komplikasyonsuz hastalıkların tedavisi için doz, tek bir oral doz olarak alınan 1000 mg'dır.

45 kg'ın altındaki çocuklar için oral süspansiyon formları mevcuttur.

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

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 verilmesinden 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 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.

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 AZİTROTEK sonucunda daha yüksek oranda gastrointestinal yan etkiler (19 denekten 8'inde) gözlenmiştir.

İlacı dirençli bakteri gelişimi

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

Sodyum içeriği

AZİTROTEK her tablette 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

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 kullanılmalıdır.

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 etkiye 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 metabolizasyona uğrayan ilaçlarla farmakokinetik çalışmalar yapılmıştır.

Atorvastatin

Atorvastatin (10 mg/gün) ve azitromisinin (500 mg/gün) birlikte kullanımı, atorvastatinin plazma konsantrasyonlarını değiştirmemiştir (HMG CoA-reduktaz 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 azitromomisin ve kararlı durumda nelfinaviri (günde üç defa 750 mg) beraber kullanan sağlıklı gönüllülerde yapılmış olan çalışma, 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 azitromisin'in 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).

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'in, 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. AZİTROTEK 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 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 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 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 AZİTROTEK tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve AZİTROTEK 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

AZİTROTEK, 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, nütropeni

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 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.

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 beta hemolitik 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

Emilim:

Azitromisinin oral uygulamadan sonra biyoyararlanımı yaklaşık %37'dir. AZİTROTEK'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 (VV_{ss}) 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. Değişmemiş ilaç yüksek konsantrasyonda insan safrasında bulunur. Yine safrada, 10 metabolit 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 (Glomerül 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 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 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 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 belirtiyeye 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

Tablet çekirdeği:

Dibazik susuz kalsiyum fosfat

Sodyum karboksimetilselüloz 150 (Nymcel ZSB16)

Mikrokristalin selüloz PH 102

Sodyum lauril sülfat

Magnezyum stearat

Film kaplama maddesi (Opadry OY-D-7233 beyaz):

Hipromelloz

Titanyum dioksit

Talk

Polietilen glikol / Makrogol

Sodyum lauril sülfat

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir yüzü şeffaf PVC/PVDC, diğer yüzü üzeri baskılı alüminyum folyo kaplı, 2 film tabletlik blisterler.

Her bir karton kutu 2 film tablet içermektedir.

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

DEVA HOLDİNG A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No: 1 34303 Küçükçekmece / İSTANBUL

Tel: 0 212 692 92 92

Fax: 0 212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

183/2

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.07.1997

Ruhsat yenileme tarihi: 20.03.2013

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ