

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AZOCENT 500 mg IV enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti hazırlamak için toz

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon;

Azitromisin dihidrat 524,1 mg (500 mg azitromisine eşdeğer) içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit y.m.

Mannitol 20 mg/flakon

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Liyofilize toz içeren flakon.

Beyaz-beyazımsı, liyofilize toz.

Sulandırılmış numune, şeffaf partikül içermeyen çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

AZOCENT, aşağıdaki duyarlı organizmalara bağlı enfeksiyonların tedavisinde endikedir.

Önerilen doz, tedavi süresi ve uygulanan hasta popülasyonu bu enfeksiyonlarda farklı olduğundan, dozlama önerileri için Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli.

Chlamydia pneumoniae, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ya da *Streptococcus pneumoniae*'nin neden olduğu toplumda kazanılmış pnömoni bulunan ve başlangıçta intravenöz tedavi gereken hastalarda; bronşit dahil alt solunum yolu enfeksiyonlarında; deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında; otitis media, farenjit/tonsilit ve sinüzit dahil üst solunum yolu enfeksiyonlarında endikedir.



Ayrıca *Haemophilus ducreyi*'ye bağlı yumuşak şankr ve *Chlamydia trachomatis*'e bağlı, erkeklerde ve kadınlarda cinsel temasla bulaşan ve komplike olmayan genital enfeksiyonlar dahil, *Neisseria gonorrhoeae* ya da *Mycoplasma hominis*'in neden olduğu pelvik inflamatuvar hastalığı bulunan ve başlangıçta intravenöz tedavi gereken hastalarda endikedir, fakat beraberinde bir *Treponema pallidum* enfeksiyonu olup olmadığı saptanmalıdır.

Enfeksiyona anaerobik mikroorganizmaların da eşlik ettiğinden şüpheleniliyorsa, AZOCENT anaerobik aktivesi bulunan bir antimikrobik ajan ile kombinasyon halinde uygulanmalıdır.

AZOCENT'den sonra azitromisin oral yoldan, gerektiği gibi verilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

Belirtilen mikroorganizmaların neden olduğu toplumda kazanılmış pnömoni bulunan erişkin hastaların tedavisi için AZOCENT en az 2 gün süreyle intravenöz yoldan 500 mg günlük tek doz olarak kullanılır. İntravenöz tedaviden sonra azitromisin, 7-10 günlük bir tedavi kürünü tamamlamak üzere günde 2 adet 250 mg olarak verilen günlük 500 mg oral doz olarak uygulanmalıdır. Oral tedaviye geçiş zamanlaması doktorun kararına göre ve klinik cevaba uygun olarak yapılmalıdır.

Belirtilen mikroorganizmaların neden olduğu pelvik inflamatuvar hastalığı bulunan erişkin hastaların tedavisi için AZOCENT 1-2 gün süreyle intravenöz yoldan 500 mg günlük tek doz olarak kullanılır. İntravenöz tedaviden sonra azitromisin, 7 günlük bir tedavi kürünü tamamlamak üzere günde 1 adet 250 mg oral doz olarak uygulanmalıdır. Oral tedaviye geçiş zamanlaması doktorun kararına göre ve klinik cevaba uygun olarak yapılmalıdır.

Enfeksiyona anaerobik mikroorganizmaların da eşlik ettiğinden şüpheleniliyorsa, AZOCENT anaerobik aktivesi bulunan bir antimikrobik ajan ile kombinasyon halinde uygulanmalıdır.

Tedaviden önce, patojen mikroorganizmanın ve bunun azitromisine duyarlılığının saptanması için uygun kültür ve duyarlılık testleri yapılmalıdır. AZOCENT tedavisine bu testlerin sonuçları öğrenilmeden önce başlanabilir; sonuçlar elde edilince, antimikrobik tedavi buna göre



ayarlanmalıdır.

İlaça dirençli bakterilerin gelişimini azaltmak ve AZOCENT ve diğer antibakteriyel ilaçların etkinliğini devam ettirebilmek için azitromisin, sadece duyarlı bakterilerin neden olduğu kanıtlanmış olan ya da bundan kuvvetle şüphelenilen enfeksiyonların tedavisi ya da önlenmesinde kullanılmalıdır. Kültür ve duyarlılık bilgisi elde edilince, antibakteriyel tedavinin seçilmesi ya da modifiye edilmesinde bunlar göz önünde bulundurulmalıdır. Bu tür bulgular olmadığı zaman, lokal epidemiyoloji ve duyarlılık şekillerinin ampirik tedavinin seçimine katkısı bulunabilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

AZOCENT için infüzyon hızı ve infüzyat konsantrasyonu 3 saat içinde 1 mg/ml ya da 1 saat içinde 2 mg/ml olmalıdır.

Uygulama şekli:

AZOCENT bolus enjeksiyon ya da intramüsküler enjeksiyon olarak verilmemelidir.

Intravenöz uygulama için çözelti aşağıdaki gibi hazırlanır:

Sulandırma

AZOCENT'in başlangıç çözeltisi, 500 mg flakona 4.8 ml steril enjeksiyonluk su ilave edilip, ilacın tümü eriyinceye kadar flakon çalkalanarak hazırlanır. AZOCENT vakum altında hazırlandığından, tam olarak 4.8 ml'lik steril enjeksiyonluk su kullanılmasını sağlamak için standart bir 5 ml'lik (otomatik olmayan) şırınga kullanılması önerilir. Sulandırılan çözeltinin her ml'sinde 100 mg azitromisin vardır.

Sulandırılan AZOCENT'e, uygulamadan önce görsel kontrol yapılmalıdır. Çözelti içerisinde partikül görülürse, kullanılmamalıdır.

Uygulamadan önce çözelti aşağıdaki şekilde daha fazla seyreltilir:

Seyreltme

1,0-2,0 mg/ml'lik bir konsantrasyon aralığında AZOCENT elde etmek için, 100 mg/ml azitromisin çözeltisinden 5 ml, aşağıdaki seyrelticilerden herhangi birinin uygun miktarına ilave edilir:



- Normal Salin (% 0.9 sodyum klorür)
- 1/2 Normal Salin (% 0.45 sodyum klorür)
- Su içinde %5 dekstroz
- Laktatlı Ringer Çözeltisi
- 1/2 Normal Salin içinde % 5 Dekstroz (% 0.45 sodyum klorür) ile 20 mEq KCl
- Laktatlı Ringer Çözeltisi içinde % 5 Dekstroz
- 1/3 Normal Salin içinde % 5 Dekstroz (% 0.3 sodyum klorür)
- 1/2 Normal Salin içinde % 5 Dekstroz (%0.45 sodyum klorür)
- % 5 Dekstroz içinde Normosol®-M
- % 5 Dekstroz içinde Normosol®-R

<u>Final İnfüzyon Çözeltisi Konsantrasyonu (mg/ml)</u>	<u>Seyreltici Miktarı (ml)</u>
1.0 mg/ml	500 ml
2.0 mg/ml	250 ml

Yukarıdaki gibi seyreltilen AZOCENT'in 500 mg'lık dozu, 60 dakikadan kısa olmayacak şekilde, infüzyon olarak uygulanmalıdır.

AZOCENT çözeltisi içerisine başka ilaçlar ilave edilmemeli ve aynı intravenöz hattan eş zamanlı infüzyon uygulanmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Hafif ya da orta derecede böbrek yetmezliği bulunan hastalar (glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ≤ 80 ml/dak) için hiçbir doz ayarlaması önerilmemiştir. Ortalama AUC_{0-120} , normal böbrek fonksiyonu olan bireylerle karşılaştırıldığında, GFR 10-80 ml/dak olan bireylerde benzerken GFR ≤ 10 ml/dak olan bireylerde %35 artmıştır. Ciddi böbrek yetmezliği bulunan hastalarda (GFR ≤ 10 ml/dak) azitromisin kullanımına ilişkin yeterli veri olmadığından bu hastalara AZOCENT verilirken dikkatli olunmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda azitromisinin farmakokinetiği değerlendirilmemiştir. Ancak azitromisin daha çok karaciğerde metabolize olup, safra yolu ile elimine edildiğinden, ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalara AZOCENT verilirken dikkatli olunmalıdır.



Pediyatrik popülasyon:

Kontrollü klinik çalışmalarda azitromisin, pediatrik hastalara (6 ay-16 yaş) oral yoldan verilmiştir.

16 yaşından küçük çocuklarda intravenöz yoldan azitromisin kullanımının güvenliliği ve yararlılığı değerlendirilmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı gönüllülerde intravenöz azitromisin ile farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. Oral yoldan uygulanan azitromisinin farmakokinetiği, yaşlı gönüllülerle (65-85 yaş) 5 günlük tedavi rejimi süresince, genç gönüllülere (18-40 yaş) benzer bulunmuştur ve dolayısıyla herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir.

Toplumdan kazanılmış pnömoninin tedavisinde kullanılan azitromisin ile yapılan çoklu-doz klinik çalışmalarda, hastaların %45'i (188/414) en az 65 yaşında ve hastaların %22'si (91/414) en az 75 yaşındadır. Yaşlı ve genç bireylerde advers olaylar, laboratuvar anormallikleri ve tedaviye devam edememe durumlarında güvenlik açısından farklılıklar görülmemiştir. Klinik cevapta artan yaşla birlikte azitromisin ve karşılaştırmacı tedavi hastalarında benzer düşüşler gözlenmiştir.

Yaş/Cinsiyet:

Yaşa ya da cinsiyete bağlı doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

AZOCENT, azitromisine, eritromisine, makrolid ya da ketolid antibiyotiklerin herhangi birine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda ve önceden azitromisin kullanımı ile ilişkili olarak kolestatik sarılık/hepatik disfonksiyon hikayesi olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Eritromisin ve diğer makrolidlerde olduğu gibi, AZOCENT tedavisi uygulanan hastalarda anjiyoödem ve anafilaksiyi içeren, nadir ciddi alerjik reaksiyonlar bildirilmiş, ayrıca Stevens Johnson sendromunu ve toksik epidermal nekrolizi içeren dermatolojik reaksiyonlar kaydedilmiştir. Seyrek olmasına rağmen ölümcül olaylar raporlanmıştır. Azitromisinle olan bu reaksiyonların bazıları tekrarlayan semptomlara sebep olmuş ve daha uzun bir gözlem ve tedavi



süresi gerekmiştir.

Bir alerjik reaksiyon olduğu zaman ilaç tedavisi kesilmeli ve başka bir tedaviye geçilmelidir. Doktor semptomatik tedavi kesildikten sonra alerjik belirtilerin tekrardan oluşabileceğinin farkında olmalıdır.

Antibakteriyel ajanlar ile tedavi kolonun normal florasını değiştirir ve bu da *C. difficile* üremesine yol açar. Hemen hemen bütün antibakteriyel ajanlarda olduğu gibi, AZOCENT tedavisi uygulanan hastalarda *Clostridium difficile*'ye bağlı diyare (CDAD) raporlanmıştır ve şiddeti hafif diyareden fatal kolite kadar değişebilir.

C. difficile toksin A ve B üreterek CDAD gelişmesine sebep olmaktadır. *C. difficile*'nin hipertoksin üreten suşları artmış mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır. Bu enfeksiyonlar antimikrobiyal tedaviye yanıtız olabilir ve kolektomiye ihtiyaç duyulabilir. CDAD, antibiyotik kullanımını takiben diyare gelişen tüm hastalarda dikkate alınmalıdır.

Antibakteriyel ajanların uygulanmasının ardından 2 aydan uzun bir süre sonra CDAD meydana geldiği kaydedildiğinden, dikkatli bir tıbbi hikaye gereklidir.

CDAD'den şüphelenilir ya da bu kanıtlanırsa, uygulanmakta olan ve *C. difficile*'ye direkt etkisi olmayan antibiyotiğin durdurulması gerekebilir. Klinik uygulanabilirliğine göre, uygun sıvı ve elektrolit tedavisi, protein takviyesi, *C. difficile*'nin antibiyotik tedavisi ve cerrahi girişim değerlendirilmelidir.

Bazılarının ölüm ile sonuçlandığı anormal karaciğer fonksiyonu, hepatit, kolestatik sarılık, hepatik nekroz, ve hepatik yetmezlik raporlanmıştır. Hepatite ait semptom ve bulgular oluştuğunda azitromisin kullanımı hemen kesilmelidir. Azitromisin daha çok karaciğerde metabolize olup, safra yolu ile elimine edildiğinden, ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalara AZOCENT verilirken dikkatli olunmalıdır.

Glomerüler filtrasyon hızı <10 mL/dak olan bireylerde sınırlı veri olmasından dolayı, bu hastalara azitromisin verilirken dikkatli olunmalıdır.

AZOCENT belirtilen şekilde sulandırılmalı ve seyreltilmeli; 60 dakikadan kısa olmayacak



şekilde, infüzyon olarak uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

İntravenöz azitromisin uygulaması ile lokal IV bölge reaksiyonları raporlanmıştır. Bu reaksiyonların sıklığı ve şiddeti, 500 mg azitromisin 1 saat içinde (250 ml’lik infüzyon olarak 2 mg/ml) ya da 3 saat içinde (500 ml’lik infüzyon olarak 1 mg/ml) verildiği zaman aynı olmuştur (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler). 2.0 mg/ml’nin üzerindeki infüzyon konsantrasyonunun uygulandığı tüm gönüllülerde lokal IV bölge reaksiyonları meydana gelmiştir; bu nedenle, daha yüksek konsantrasyonlardan kaçınılmalıdır.

Uzamış kardiyak repolarizasyonu ve QT aralığı, kardiyak aritmiler ve *torsades de pointes* oluşma riski diğer makrolid antibiyotikler ile olan tedavilerde görülmüştür. Azitromisin ile benzer etkiler, uzamış kardiyak repolarizasyon riski artmış olan hastalarda tamamiyle göz ardı edilmemelidir. Bu nedenle tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya *torsades de pointes* hastalarında kullanılmamalıdır.

Azitromisin tedavisi uygulanan hastalarda myastenia gravis semptomlarının alevlenmesi ve yeni başlayan myastenik semptomlar raporlanmıştır.

Kanıtlanmış ya da kuvvetle şüphelenilen bakteriyel enfeksiyon veya profilaktik bir endikasyonun bulunmadığı durumlarda azitromisin önerilmesi hastaya bir yarar sağlamayacak ve ilaca dirençli bakteri gelişme riskini artıracaktır.

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 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.**

AZOCENT her bir flakonda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani doza bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

Ürün yardımcı madde olarak mannitol içerir. Ancak, uygulama yolu nedeniyle herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşimşekilleri

Nelfinavir'in kararlı durumda azitromisinin tek bir oral dozu ile eş zamanlı uygulanması azitromisin serum konsantrasyonlarının artmasına neden olmuştur. Nelfinavir ile kombinasyon halinde uygulandığı zaman azitromisin dozunda bir ayarlanma yapılması önerilmemekle beraber, azitromisinin karaciğer enzim anormallikleri ve işitme bozukluğu gibi bilinen yan etkilerinin yakından izlenmesi gerekir (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler).

Sağlıklı 22 erkeğe 5 gün süreyle uygulanan azitromisinden sonra varfarin dozunun uygulandığı bir çalışmada protrombin süresi etkilenmemiş olmakla beraber, spontan pazarlama-sonrası raporlarında azitromisinin eş zamanlı uygulanmasının oral antikoagülanların etkilerini güçlendirebileceği düşünülmüştür. AZOCENT ile oral antikoagülanların eş zamanlı uygulandığı hastalarda protrombin zamanları dikkatle izlenmelidir.

Azitromisin ile eş zamanlı uygulanma olasılığı bulunan ilaçlar ile ilaç etkileşim çalışmaları yapılmıştır. Terapötik dozlarda kullanıldığı zaman azitromisinin atorvastatin, karbamazepin, setirizin, didanozin, efavirens, flukonazol, indinavir, midazolam, rifabutin, sildenafil, teofilin (intravenöz ve oral), triazolam, trimetoprim/sulfametoksazol ya da zidovudin farmakokinetikleri üzerinde çok düşük bir etkisi olmuştur. Eş zamanlı uygulanan efavirens ya da flukonazolün azitromisin farmakokinetiği üzerinde düşük bir etkisi olmuştur; bu nedenle bu ilaçlardan herhangi biri azitromisin ile eş zamanlı uygulandığında, her iki ilacın dozunda ayarlama yapmak gerekmez.

Azitromisin ile yapılan klinik çalışmalarda, aşağıda yer alan ilaçlar ile etkileşim kaydedilmemiştir; bununla beraber, potansiyel ilaç-ilac etkileşimlerini değerlendirmek için spesifik ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Yine de, bunlar makrolid ürünler ile



gözlenmiştir. Azitromisin ve bu ilaçların eş zamanlı kullanılması ile ilaç etkileşim konusunda daha ileri bulgular elde edilinceye kadar, hastaların dikkatle izlenmesi önerilir:

- Digoksin – yüksek digoksin konsantrasyonları
- Ergotamin ya da dihidroergotamin – akut ergot toksisitesi; ciddi periferik vazospazm ve disestezi ile karakterize olur.
- Terfenadin, siklosporin, heksobarbital ve fenitoin – yüksek konsantrasyonlar.

AZOCENT ile hiçbir laboratuvar test etkileşimi kaydedilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Gebelik dönemi:

Hayvan üreme çalışmaları her zaman insanlardaki cevabın tahmin edilmesinde belirleyici değildir. AZOCENT gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon Dönemi:

Azitromisinin insan ya da hayvan sütü ile atılmasına ilişkin yetersiz / sınırlı bilgi mevcuttur. Memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup



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

Üreme yeteneği / Fertilite:

Azitromisine bağlı hiçbir üreme bozukluğu kanıtı görülmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri

Azitromisinin hastanın araba sürme ve makine kullanma işlevleri üzerine etkisi olduğunu gösteren hiçbir kanıt bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda rapor edilen yan etkilerin birçoğu hafif ve orta derecelidir ve ilacın kesilmesinin ardından ortadan kalkmışlardır.

Rapor edilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine 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).

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Yaygın: Vajinit.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Lökosit, nötrofil ve trombosit sayısında geçici azalmalar, geçici alkalik fosfataz yükselmesi.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anafilaksi (nadiren fatal).

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın olmayan: Agresif tepkiler, anksiyete.



Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Konvülsiyonlar, baş dönmesi/vertigo, baş ağrısı, somnolans, hiperaktivite, sinirlilik, ajitasyon, senkop, tad/koku değişikliği ve/veya kaybı.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: İşitme kaybı, sağırılık ve/veya kulak çınlaması gibi işitme bozuklukları.

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Ventriküler taşikardi içeren çarpıntı ve aritmiler, hipotansiyon, anjiyoödem.
Seyrek: QT uzaması ve *Torsades de Pointes*.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Dispne

Yaygın olmayan: Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Anoreksi, bulantı, kusma/diyare (nadiren dehidrasyonla sonuçlanan), karında rahatsızlık (ağrı/krampt), stomatit.

Yaygın olmayan: Dispepsi, kabızlık, gaz, psödomembranöz kolit, pankreatit, oral kandidiyazis, mukozit, gastrit.

Seyrek: Dilde renk değişikliği.

Bilinmiyor: Pilor stenoz

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın: ALT (SGPT), AST (SGOT), kreatinin, LDH ve bilirubin'in geçici yükselmesi.

Yaygın olmayan: Hepatit ve kolestatik sarılık gibi karaciğer fonksiyon anormallikleri.

Seyrek: Bazıları ölümle sonuçlanan hepatik nekroz ve karaciğer yetmezliği.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kaşıntı, döküntü.

Yaygın olmayan: Ödem

Seyrek: Eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz.



Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Artralji

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: İnterstisyel nefrit ve akut böbrek yetmezliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Enjeksiyon bölgesinde ağrı, lokal inflamasyon.

Yaygın olmayan: Asteni, parestezi, yorgunluk, bitkinlik.

Bilinmiyor: Malez.

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: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Tavsiye edilenden daha yüksek dozlarda görülen advers etkiler, normal dozda görülenlere benzer olmuştur. Doz aşımı durumunda gerektiği şekilde genel semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antibakteriyeller – Makrolidler.

ATC kodu: J01FA10.

Azitromisin, kimyasal olarak azalidler olarak adlandırılan bir antibiyotik grubundandır. Kimyasal olarak bu madde, eritromisin A'nın lakton halkasına bir nitrojen atomunun sokulmasıyla türetilmiştir. Azitromisinin kimyasal adı 9-deoksi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromisin A'dır. Azitromisinin etki mekanizması, 50S ribozomal alt birimlere bağlanarak ve peptidlerin translokasyonunu önleyerek bakterilerdeki protein sentezinin inhibisyonudur.



Direnç mekanizması:

Azitromisine direnç kendiliğindendir ya da sonradan edinilmiştir. Bakteride üç ana direnç mekanizması bulunmaktadır: hedef bölge değişikliği, antibiyotik transport değişikliği ve antibiyotik modifikasyonu.

Streptococcus pneumoniae, grup A betahemolitik streptokoklar, *Enterococcus faecalis* ve metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) da dahil olmak üzere *Staphylococcus aureus* ile eritromisin, azitromisin, diğer makrolidler ve linkozamidler arasında tam bir çapraz direnç mevcuttur.

Duyarlılık:

Sonradan edinilmiş direncin prevalansı, özellikle ciddi enfeksiyonların tedavisinde istenen direnç için seçilen türler ve lokal bilgiler için coğrafi olarak ve zamanla değişkenlik gösterebilir. Direncin lokal prevalansı, en azından bazı enfeksiyon tiplerinde ajanın yararlılığı kuşkuyla, gerektiği şekilde uzman görüşü alınmalıdır.

AZİTROMİSİNİN ANTİBAKTERİYEL SPEKTRUMU

Mikrobiyoloji:

Fagositlerde ve fibroblastlarda azitromisin konsantrisi *in vitro* inkübasyon teknikleriyle gösterilmiştir. Bu gibi yöntemlerle, 1 saatlik inkübasyondan sonra intraselüler konsantrasyonun ekstraselüler konsantrasyona oranı >30. *In vivo* çalışmalarda fagositlerdeki konsantrasyonun iltihaplı dokulara ilaç dağılımı ile ilişkili olduğu desteklenmektedir.

Azitromisinin *in vitro* ve “Terapötik endikasyonlar” bölümünde belirtildiği klinik enfeksiyonlarda aşağıdaki mikroorganizmaların çoğu izolatına karşı aktif olduğu gösterilmiştir.

Gram-pozitif aerobik bakteriler:

Staphylococcus aureus, *Streptococcus pyogenes*, (grup A beta-hemolitik streptokoklar), *Streptococcus pneumoniae* (penisiline dirençli), alfa-hemolitik streptokoklar (viridans grubu), ve diğer streptokoklar; *Corynebacterium diphtheriae*. Azitromisin, *Staphylococcus faecalis* (*Enterococcus*) ve metisiline dirençli stafilokokların çoğunu içeren eritromisine dirençli gram pozitif suşlar ile çapraz direnç gösterir.



Gram-negatif aerobik bakteriler:

Haemophilus influenzae, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Pasteurella multocida*, *Acinobacter* türleri, *Yersinia* türleri, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Shigella* türleri, *Vibrio cholerae* ve *parahaemolyticus*, *Plesiomonas shigelloides*. Azitromisin *Escherichia coli*, *Salmonella enteritis*, *Salmonella typhi*, *Enterobacter* türleri, *Aeromonas hydrophila* ve *Klebsiella* türlerine karşı etkinliği değişkendir ve duyarlılık testleri yapılmalıdır. *Proteus* türleri, *Serratia* türleri, *Morganella* türleri ve *Pseudomonas aeruginosa* genellikle dirençlidir.

Anaerobik bakteriler:

Bacteroides fragilis ve diğer *Bacteroides* türleri, *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium* türleri, *Prevotella* türleri, *Porphyromonas* türleri, *Peptococcus* türleri, *Peptostreptococcus* türleri ve *Propionibacterium acnes*.

Cinsel temasla bulaşan hastalık organizmaları:

Azitromisin, *Chlamydia trachomatis*'e karşı etkindir ve ayrıca *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae* ve *Haemophilus ducreyi*'ye karşı da iyi etkinlik gösterir.

Diğer organizmalar:

Borrelia burgdorferi (Lyme hastalığı ajanı), *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium avium intercellulare*, *Campylobacter* türleri ve *Listeria monocytogenes*.

Duyarlılık Test Metodu

Mevcut olduğu durumlarda, yerel hastanelerde kullanılan antimikrobiyal ilaçlar için *in vitro* duyarlılık test sonuçları nozokomiyal ve toplumdan kazanılmış patojenlerin duyarlılık profilini gösteren periyodik raporlar halinde doktorlara sağlanmalıdır. Bu raporlar ayakta tedavi edilen hastadan elde edilen duyarlılık verilerinden farklı olsa da, doktorun en etkili antimikrobiyal tedaviyi seçmesinde yardımcı olabilir.



5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Toplumda kazanılmış pnömoni teşhisi ile hastanede yatan ve 2 mg/ml konsantrasyonda 500 mg azitromisinin günde bir kez, bir saatlik infüzyonunun 2-5 gün süreyle uygulandığı hastalarda 24-saat dip düzeyi 0.20 ± 0.15 µg/ml ve AUC_{24} değeri $9,60 \pm 4,80$ µg.saat/ml iken, elde edilen ortalama $C_{max} \pm SS$ $3,63 \pm 1,60$ µg/ml'dir.

Azitromisinin 1 mg/ml konsantrasyonunda 3 saat, 500 mg'lık intravenöz infüzyonunun uygulandığı normal gönüllülerde ortalama C_{max} , 24 saat dip ve AUC_{24} değerleri, sırasıyla $1,14 \pm 0,14$ µg/ml, $0,18 \pm 0,02$ µg/ml ve $8,03 \pm 0,86$ µg.saat/ml'dir. Toplumda kazanılmış pnömoni bulunan ve aynı 3 saatlik doz rejiminin 2-5 gün süreyle uygulanmış olduğu hastalarda da benzer farmakokinetik değerler elde edilmiştir.

500 mg azitromisinin son gün intravenöz infüzyonundan sonra plazma konsantrasyonları (µg/mL)

<u>İnfüzyon konsantrasyonu,</u>	<u>İnfüzyonun başladıktan sonra süre (saat)</u>									
<u>Süre</u>	0,5	1	2	3	4	6	8	12	24	
2 mg/ml, 1 saat ^a	2,98	3,63	0,60	0,40	0,33	0,26	0,27	0,20	0,20	
	$\pm 1,12$	$\pm 1,73$	$\pm 0,31$	$\pm 0,23$	$\pm 0,16$	$\pm 0,14$	$\pm 0,15$	$\pm 0,12$	$\pm 0,15$	
1 mg/ml, 1 saat ^b	0,91	1,02	1,14	1,13	0,32	0,28	0,27	0,22	0,18	
	$\pm 0,13$	$\pm 0,11$	$\pm 0,13$	$\pm 0,16$	$\pm 0,05$	$\pm 0,04$	$\pm 0,03$	$\pm 0,02$	$\pm 0,02$	

^a = Toplumda kazanılmış pnömoni hastalarında 2-5 gün süreyle 500 mg (2 mg/ml)

^b = Sağlıklı bireylerde 5 gün süreyle 500 mg (1 mg/ml)

2 saat içinde 1 mg/ml olarak verilen 1000 – 4000 mg dozların uygulandığı 18 gönüllüde ortalama CL_t ve V_d değerleri, sırasıyla 10,18 ml/dak/kg ve 33,3 l/kg'dır.

500 mg'lık intravenöz azitromisinin 1. ve 5. günleri takiben plazma farmakokinetik parametreleri karşılaştırıldığında, C_{max} değerinde sadece % 8'lik bir artış, fakat AUC_{24} değerinde % 61'lik bir artış görülmüştür; bu da C_{24} dip düzeylerinde 3 kat bir yükselmeyi yansıtır.

12 sağlıklı gönüllüye uygulanan 500 mg azitromisin (2 adet 250 mg kapsül) tek oral dozunu



takiben C_{max} , dip düzeyi ve AUC_{24} değerleri sırasıyla 0,41 $\mu\text{g/mL}$, 0,05 $\mu\text{g/mL}$, ve 2,6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$. Bu oral değerler yaklaşık olarak tek bir 3 saatlik 500 mg IV infüzyon uygulamasını takiben görülen değerlerin % 38, % 83 ve % 52'sidir (C_{max} : 1,08 $\mu\text{g/mL}$, dip: 0,06 $\mu\text{g/mL}$, ve AUC_{24} : 5,0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$). Böylece, intravenöz tedaviyi takiben 24 saat aralığı boyunca plazma konsantrasyonları yüksektir. Sağlıklı genç gönüllülerde (18-40 yaş) oral 500 mg yükleme dozunun takiben 250 mg azitromisin'in 5. gün farmakokinetik parametreleri şu şekildedir: C_{max} : 0,24 $\mu\text{g/mL}$, AUC_{24} : 2,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$.

12 sağlıklı gönüllüye günde tek doz olarak 1500 mg oral azitromisin uygulanmasını takiben mononükleer (MN) ve polimorfonükleer (PMN) lökositlerde ortalama azitromisin maruziyeti (AUC_{0-288}) 5 gün (1. gün günde 2 tane 250 mg tablet, takiben 2.- 5. günler arası 1 tane 250 mg tablet) ya da 3 gün (her gün 500 mg tablet) uygulamaya kıyasla sırasıyla serumda 1000 kat ve 800 kat daha fazladır.

Dağılım:

Azitromisin'in, yaklaşık insan maruziyeti konsantrasyon aralığındaki serum proteinine bağlanması değişkendir ve 0.02 $\mu\text{g/mL}$ 'de % 51'den, 2 $\mu\text{g/mL}$ 'de % 7'ye düşer.

Azitromisin'in intravenöz infüzyonlarından sonra doku konsantrasyonları elde edilmemiştir. Seçilen doku (ya da sıvı) konsantrasyonları ve dokunun (ya da sıvının) plazma/serum konsantrasyon oranları oral azitromisin uygulanmasından sonra aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

Yetişkinlerde 500 mg Doz (2 x 250 mg Kapsül) Uygulanmasını Takiben

Azitromisin Konsantrasyonları

Doku ya da Sıvı	Doz sonrası Zaman (saat)	Doku ya da Sıvı Konsantrasyonu ($\mu\text{g/g}$ veya $\mu\text{g/mL}$) ¹	Plazma ya da Serum konsantrasyonlarının karşılığı ($\mu\text{g/mL}$)	<u>Doku (Sıvı) Plazma (Serum) Oranı</u> ¹
Deri	72-96	0.4	0.012	35
Akciğer	72-96	4.0	0.012	>100
Sputum*	2-4	1.0	0.64	2
Sputum**	10-12	2.9	0.1	30
Tonsil***	9-18	4.5	0.03	>100
Tonsil***	180	0.9	0.006	>100
Serviks****	19	2.8	0.04	70

¹: Yüksek doku konsantrasyonları kantitatif olarak klinik etkinliği ile ilgili olduğuyla yorumlanmamalıdır.



Azitromisinin antimikrobiyal aktivitesi pH ile ilişkilidir ve azalan pH ile düşmektedir. Ancak, ilacın dokulara geniş dağılımı klinik aktivitesi ile ilgili olabilir.

- * : Örnek ilk dozdan sonra 2-4 saat içinde alındı.
- ** : Örnek ilk dozdan sonra 10-12 saat içinde alındı.
- *** : Her 250 mg'ın 2 dozunda doz uygulamasını 12 saate ayırarak
- **** : Örnek bir tek 500 mg dozdan sonra 19 saat içinde alındı.

Doku düzeyleri bir tek oral doz 500 mg azitromisini takiben 7 jinekolojik hastada belirlenmiştir. Yaklaşık olarak dozlamadan 17 saat sonra azitromisin konsantrasyonları ovaryan dokularda 2.7 µg/g, uterin dokularda 3.5 µg/g, ve salpenksde 3.3 µg/g. 1. gün 500 mg ve 4 gün boyunca 250 mg ile devam edilen tedavide, serebrospinal sıvıdaki konsantrasyonlar inflamasyonsuz meninksler varlığında 0.01 µg/mL'den azdır.

Biyotransformasyon:

Azitromisinin biyotransformasyonunu değerlendirmek üzere herhangi bir *in vitro/in vivo* çalışma yapılmamıştır.

Eliminasyon:

Azitromisinin tek 500 mg oral ve IV dozlarından sonra plazma konsantrasyonları polifazik bir şekilde düşmüştür; görülen ortalama plazma klerensi 630 ml/dak ve terminal eliminasyon yarılanma süresi 68 saattir. Uzamış terminal eliminasyon yarılanma süresinin ilacın dokulardan geniş alımı ve sonrasında salınımından kaynaklandığı düşünülmektedir. Oral uygulamayı takiben, değişmemiş ilacın eliminasyonu için ana yol biliyer atılımıdır.

12 normal gönüllüde 5 gün süreyle 500 mg (1 mg/ml) 1 saat intravenöz doz rejiminin kullanıldığı bir çoklu-doz çalışmasında, uygulanan azitromisin dozunun idrarda 24 saat içinde itrah edilen miktarı 1. dozdan sonra yaklaşık % 11 ve 5. dozdan sonra % 14'tür. Bu değerler, azitromisinin oral uygulamasından sonra idrarda değişmemiş halde atılan % 6'lık orandan daha yüksektir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Veri yoktur.



Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek yetmezliği:

Azitromisin farmakokinetiği, çeşitli derecelerde böbrek yetmezliği bulunan 42 erişkinde (21-85 yaş) araştırılmıştır. Azitromisinin tekli 1000 mg oral dozunun uygulamasından sonra ortalama C_{max} ve AUC_{0-120} değerleri, hafif-orta böbrek yetmezliği bulunan bireylerde (GFR 10-80 ml/dak), böbrek fonksiyonu normal bireylere (GFR > 80 ml/dak) oranla, sırasıyla % 5.1 ve % 4.2 yükselmiştir. Ortalama C_{max} ve AUC_{0-120} değerleri, şiddetli böbrek yetmezliği bulunan bireylerde (GFR < 10 ml/dak), böbrek fonksiyonu normal bireylere (GFR > 80 ml/dak) oranla, sırasıyla % 61 ve % 35 yükselmiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda azitromisin farmakokinetiği değerlendirilmemiştir.

Cinsiyet:

Erkek ve kadın bireyler arasında, azitromisin dispozisyonu için hiçbir anlamlı fark bulunmamaktadır. Cinsiyete bağlı doz ayarlaması gerekmez.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda intravenöz azitromisin ile farmakokinetik çalışmaları yapılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı gönüllülerde intravenöz azitromisin ile farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. Oral yoldan uygulanan azitromisinin farmakokinetiği, yaşlı gönüllülerle (65-85 yaş) 5 günlük tedavi rejimi süresince, genç gönüllülere (18-40 yaş) benzer bulunmuştur.

İlaç-İlaç Etkileşimleri

İlaç etkileşim çalışmaları oral azitromisin ve birlikte uygulanan diğer ilaçlarla gerçekleştirilmiştir. Azitromisin ve diğer ilaçların birlikte uygulanmasıyla azitromisinin diğer ilaçların farmakokinetiği üzerine etkileri Tablo 1’de ve diğer ilaçların azitromisinin farmakokinetiği üzerine etkileri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Terapötik dozlarda azitromisinin birlikte uygulanması Tablo’1 de listelenmiş ilaçların farmakokinetiği üzerine hafif etkileri vardır. Azitromisin ile birlikte Tablo’1 de listelenmiş



ilaçlar birlikte uygulandığında bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Efavirenz ya da flukonazol azitromisin ile birlikte uygulandığında azitromisinin farmakokinetiği üzerine hafif etkileri vardır. Nelfinavir azitromisinin C_{max} ve AUC'sini önemli oranda artırmaktadır. Azitromisin ile birlikte Tablo 2'de listelenmiş ilaçlar birlikte uygulandığında bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Tablo 1. İlaç Etkileşimleri: Azitromisin Varlığında Birlikte Uygulanan İlaçların Farmakokinetik Parametreleri

Birlikte Uygulanan İlaç	Birlikte Uygulanan İlacın Dozu	Azitromisin Dozu	n	Birlikte Uygulanan İlacın farmakokinetik parametrelerinin oranı (azitromisin olsun veya olmasın) (%90 CI); Etki yok= 1.00	
				Ortalama C_{max}	Ortalama AUC
Atorvastatin	10 mg/gün x 8 gün	500 mg/gün po 6-8 günlerinde	12	0,83 (0,63 – 1,08)	1,01 (0,81 – 1,25)
Karbamazepin	200 mg/gün x 2 gün, sonra günde 2 kere 200 mg x 18 gün	500 mg/gün po 16-18 gün	7	0,97 (0,88 – 1,06)	0,96 (0,88 – 1,06)
Setirizin	20 mg/gün x 11 gün	500 mg po 7. gün, sonra 250 mg/gün 8-11 günlerinde	14	1,03 (0,93 – 1,14)	1,02 (0,92 – 1,13)
Didanozin	200 mg po günde 2 kere x 21 gün	1200 mg/gün po 8-21 günlerinde	6	1,44 (0,85 – 2,43)	1,14 (0,83 – 1,57)
Efavirenz	400 mg/gün x 7 gün	600 mg po 7.gün	14	1,04*	0,95*
Flukonazol	200 mg po tek doz	1200 mg po tek doz	18	1,04 (0,98 – 1,11)	1,01 (0,97 – 1,05)
İndinavir	800 mg günde 3 kere	1200 mg po 5. gün	18	0,96 (0,86 – 1,08)	0,90 (0,81 – 1,00)



	x 5 gün				
Midazolam	15 mg po 3.gün	500 mg/gün po x 3 gün	12	1,27 (0,89 – 1,81)	1,26 (1,01 – 1,56)
Nelfinavir	750 mg günde 3 kere x 11 gün	1200 mg po 9.gün	14	0,90 (0,81 – 1,01)	0,85 (0,78 – 0,93)
Rifabutin	300 mg/gün x 10 gün	500 mg po 1.gün, sonra 250 mg/gün 2-10 günlerinde	6	aşağıdaki dipnota bakınız.	mevcut değil
Sildenafil	100 mg 1. ve 4. gün	500 mg/gün po x 3 gün	12	1,16 (0,86 – 1,57)	0,92 (0,75 – 1,12)
Teofilin	4 mg/kg IV 1., 11. ve 25. günlerde	500 mg po 7.gün, 250 mg/gün 8-11 günlerinde	10	1,19 (1,02 – 1,40)	1,02 (0,86 – 1,22)
Teofilin	300 mg po günde 2 kere x 15 gün	500 mg po 6.gün, 250 mg/gün 7-10 günlerinde	8	1,09 (0,92 – 1,29)	1,08 (0,89 – 1,31)
Triazolam	0.125 mg 2.gün	500 mg po 1.gün, 250 mg/gün 2.gün	12	1,06*	1,02*
Trimetoprim / Sülfametoksazol	160 mg /800 mg/gün po x 7 gün	1200 mg po 7.gün	12	0,85 (0,75 – 0,97) / 0,90 (0,78 – 1,03)	0,87 (0,80 – 0,95) / 0,96 (0,88 – 1,03)
Zidovudin	500 mg/gün po x 21 gün	600 mg/gün po x 14 gün	5	1,12 (0,42 – 3,02)	0,94 (0,52 – 1,70)
Zidovudin	500 mg/gün po x 21 gün	1200 mg/gün x 14 gün	4	1,31 (0,43 – 3,97)	1,30 (0,69 – 2,43)

* : %90 güven aralığı raporlanmamıştır. (CI: güven aralığı)

Rifabutin son dozundan sonra yarım gün ortalama rifabutin konsantrasyonları azitromisin ile birlikte uygulandığında 60 ng/mL, plasebo ile birlikte uygulandığında 71 ng/mL.



Tablo 2. İlaç Etkileşimleri: Birlikte Uygulanan İlacın Varlığında Azitromisin'in Farmakokinetik Parametreleri

Birlikte Uygulanan İlaç	Birlikte Uygulanan İlacın Dozu	Azitromisin Dozu	n	Azitromisinin farmakokinetik parametrelerinin oranı (ilaç olsun/olmasın) (%90 CI); Etki yok= 1.00	
				Ortalama C _{max}	Ortalama AUC
Efavirenz	400 mg/gün x 7 gün	600 mg po 7.gün	14	1,22 (1,04 – 1,42)	0,92*
Flukonazol	200 mg po tek doz	1200 mg po tek doz	18	0,82 (0,66 – 1,02)	1,07 (0,94 – 1,22)
Nelfinavir	750 mg günde 3 kere x 11 gün	1200 mg po 9.gün	14	2,36 (1,77 – 3,15)	2,12 (1,80 – 2,50)
Rifabutin	300 mg/gün x 10 gün	500 mg po 1.gün, sonra 250 mg/gün 2-10 günlerinde	6	aşağıdaki dipnota bakınız.	mevcut değil

* : %90 güven aralığı raporlanmamıştır. (CI: güven aralığı)

Son dozundan bir gün sonra ortalama azitromisin konsantrasyonları günlük 300 mg rifabutin ile birlikte uygulandığında 53 ng/mL, plasebo ile birlikte uygulandığında 49 ng/mL.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Çoklu doz azitromisin verilen fare, sıçan ve köpeklerin bazı dokularında fosfolipidoz (intraselüler fosfolipid birikimi) görülmüştür. Bu durum, azitromisin ile tedavi edilen köpeklerde yaklaşık olarak tavsiye edilen yetişkin insan dozuna eşit ve sıçanlarda ise yaklaşık olarak tavsiye edilen yetişkin insan dozunun altıda biri kadar mg/m² esasına dayanarak pek çok organ sistemlerinde (örneğin, göz, dorsal kök gangliyonu, karaciğer, safra kesesi, böbrek, dalak ve pankreas) ispatlanmıştır. Bu etkiler azitromisin tedavisinin kesilmesinden sonra ortadan kaybolur. Fosfolipidoz, azitromisinin 10 günden 30 güne kadar uzayan bir aralıkta verildiği günlük dozlarında neonatal sıçanlar ve köpeklerin dokularında benzer derecede görülmüştür. Farmakokinetik verilere dayanarak, fosfolipidoz sıçanlarda (30 mg/kg doz) C_{max} değeri 1,3 µg/ml olduğunda (10 mg/kg pediatrik dozlarda görülen C_{max} 0,216 µg/ml'in 6 katından daha



fazla) görülmüştür. Benzer olarak, köpeklerde (10 mg/kg doz) C_{max} değeri 1,5 µg/ml olduğunda (görülen aynı C_{max} ve pediatrik popülasyonda çalışılan ilaç dozlarının 7 katından daha fazla) görülmüştür. Neonatal sıçanlarda 30 mg/kg doz (135 mg/m²) ve neonatal köpeklerde 10 mg/kg doz (79 mg/m²) mg/m² esasına dayanarak yaklaşık olarak ortalama vücut ağırlığı 25 kg olan pediatrik hastalarda tavsiye edilen dozun sırasıyla 0,45 ve 0,3 katı. Fosfolipidoz, yetişkin hayvanlarda görüldüğü gibi azitromisin tedavisinin kesilmesinden sonra ortadan kaybolur. Bu bulguların hayvanlar ve insanlar için önemi bilinmemektedir.

Klinik terapötik dozun 40 katına kadar olan dozlarda kullanılan hayvan testlerinde, azitromisin geri dönüşümlü fosfolipidoza neden olmuştur; ancak bununla ilişkili olarak gözlenen, kanıtlanmış bir toksik etki bulunmamaktadır. Azitromisin önerilen dozlarda kullanıldığında hastalarda toksik reaksiyona sebep olmaz.

Karsinojenik potansiyel:

Bu ilaç sadece kısa süreli tedavide endike olduğundan, hayvanlar üzerinde yapılmış uzun dönem çalışmaları bulunmamaktadır. Bununla birlikte, karsinojenik aktivite gösterdiğini belirten hiçbir işaret bulunmamaktadır.

Mutajenik potansiyel:

In vivo ve *in vitro* test modellerinde genetik ve kromozom mutasyonlarına sebep olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur.

Üreme toksisitesi:

Üreme çalışmaları anneye ait toksik doz konsantrasyonlarına kadar fare ve sıçanlarda yapılmıştır (200 mg/kg/gün oral yoldan). Bu dozlar mg/m² esasına dayanarak oral yoldan günlük 500 mg insan dozunun sırasıyla 4 ve 2 katından tahmin edilmektedir. Hayvan çalışmalarında azitromisinin fetusa zarar verdiğini gösteren bir kanıt yoktur.

Azitromisinin embriyotoksik etkileri için gerçekleştirilen hayvan çalışmalarında fare ve sıçanlarda hiçbir teratojenik etki gözlenmemiştir.

Sıçanlarda azitromisinin 100 ve 200 mg/kg vücut ağırlığı/gün dozlarında, fetal ossifikasyon ve maternal kilo artışında hafif bir gerileme görülmüştür. Sıçanlarda yapılan peri ve postnatal çalışmalarda, 50 mg/kg/gün azitromisin ile tedaviden sonra, hafif bir gerileme görülmüştür.



6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit monohidrat

Mannitol

Dekstran 40

Sodyum hidroksit/Hidroklorik asit

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

Liyofilize toz içeren flakon: 24 ay

Çözücü içeren ampul: 24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

Sulandırılmadan önce flakonu, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız. Normal salin (%0,9 sodyum klorür), 1/2 normal salin (%0,45 sodyum klorür), su içinde %5 dekstroz, laktatlı ringer çözeltisi, 1/2 normal salin içinde %5 dekstroz (%0,45 sodyum klorür) ile 20 mEq KCl, laktatlı ringer çözeltisi içinde %5 dekstroz, 1/3 normal salin içinde %5 dekstroz (%0,3 sodyum klorür), 1/2 normal salin içinde %5 dekstroz (%0,45 sodyum klorür), %5 dekstroz içinde Normosol®-M ve %5 dekstroz içinde Normosol®-R solüsyonlarından biri ile sulandırıldıktan sonra 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 24 saat, 2- 8 °C'de (buzdolabında) 7 gün stabil kalır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bromobutil gri tıpalı, flip-off plastik alüminyum kapaklı, 10 R Tip I renksiz cam flakonda, 1 flakon veya 1 flakon ve enjeksiyonluk su içeren 5 ml Tip I renksiz şeffaf cam ampul.

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

Herhangi bir kullanılmamış ürün veya atık materyal “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.



7. RUHSAT SAHİBİ

Centurion İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Sarıyer /İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2021/138

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:22.05.2021

Yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ