KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AZOMAX 500 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Azitromisin dihidrat 524 mg (500 mg azitromisine eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Film kaplı tablet.
Beyaz renkli, oblong bir yüzü çentikli film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

AZOMAX, duyarlı organizmalara bağlı enfeksiyonlarda; bu arada, bronşit, *Streptococcus pneumonia* veya *Haemophilus influenza'nın* neden olduğu hafif şiddette toplumda kazanılmış pnönomi vakaları gibi alt solunum yolu enfeksiyonlarında; deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında; akut otitis media'da ve sinüzit dahil üst solunum yolları enfeksiyonlarında endikedir.

Streptococcus pyogenes'in neden olduğu farenjit/tonsilit tedavisinde penisilin alerjisi varlığında kullanılır.

AZOMAX, 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:

AZOMAX 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.

S.pyogenes tonsilit/farenjit'in 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 günde 500 mg olarak verilen 1500 mg'dır.

Penisilin ve/veya sefalosporinlere alerjisi olan hastalar için reçete edilirken yerel tedavi kılavuzları takip edilmelidir.

Uygulama şekli:

Ağızdan alınır.
Azitromisin tabletler yemeklerle birlikte veya yemeklerden bağımsız olarak alınabilir.
Film kaplı tabletler, sıvı ile birlikte çiğnenmeden yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 10 - 80 mL/dakika olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir; ancak GFR'si < 10 mL/dak olan hastalara uygulanırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

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. Herhangi bir pediyatrik tedavi için önerilen toplam maksimum doz 1.500 mg'dır. *S.pyogenes* tonsilit/farenjit'in 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.

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. Yaşlı hastaların süregelen proaritmik durumları olabileceğinden, kardiyak aritmi ve *torsades de pointes* oluşma riski açısından hastalara özel olarak dikkat gösterilmesi tavsiye edilir.

4.3. Kontrendikasyonlar
Bu ilacın kullanımı, azitromisin ya da makrolid veya ketolid antibiyotiklerinin herhangi birine, eritromisine ya da bölüm 6.1' de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hipersensitivite

Eritromisin ve diğer makrolidlerde olduğu gibi anjiyoödem, akut generalize ekzantematöz püstülozis (AGEP), anafilaksi (nadiren ölümcül), Stevens Johnson sendromu, toksik epidermal nekroz (nadiren ölümcül), eozinofili ve sistemik semptomlar ile ilaç reaksiyonu (DRESS) sendromu dahil nadir ciddi alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir.

Azitromisinin uygulanması ile ilişkili bu reaksiyonların bir kısmı nüks edebilmektedir ve bu nedenle uzun süreli gözlem ve tedavi gerektirmektedir.

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

Hepatotoksisite:

Azitromisin, çoğunlukla hepatobiliyer yol üzerinden elimine edildiği için, AZOMAX ciddi hepatik rahatsızlığı olan hastalara dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır.

Azitromisin tedavisinde anormal karaciğer fonksiyonu, hepatit, kolestatik sarılık, hepatik nekroz ve hepatik yetmezlik gibi rahatsızlıklar (bazıları ölüm ile sonuçlanabilen) rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bazı hastaların daha önceden hepatik rahatsızlığı olabilir ya da diğer hepatotoksik ilaçları kullanmış olabilirler.

Sarılığa bağlı olarak hızla gelişen asteni, koyu renkli idrar, kanamaya eğilim ya da hepatik ensefalopati gibi hepatik fonksiyon bozukluğu bulgu ve belirtileri görüldüğü zaman karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Hepatik fonksiyon bozukluğu oluşursa azitromisin tedavisi durdurulmalıdır.

İnfantil hipertrofik pilor stenozu (IHPS)

Bebeklerde azitromisin kullanımı sonucunda (yaşamın 42. gününe kadar tedavi), infantil hipertrofik pilor stenozu (IHPS) bildirilmiştir. Ebeveynlere ve sağlık operatörlerine, yemekten sonra kusma veya sinirlilik meydana gelirse doktorlarına başvurmaları söylenmelidir.

Ergot türevleri:

Ergot türevleri ile birlikte makrolid grubu antibiyotik kullanan hastalarda ergotizm meydana gelmiştir. Azitromisin ile ergot türevlerinin arasındaki etkileşime dair veri mevcut değildir. Teorik olarak ergotizm olasılığı bulunduğundan, azitromisinin ergot türevleriyle birlikte kullanımı önerilmez.

Süperenfeksiyon

Diğer antibiyotiklerde de olduğu gibi, hastaların mantarlar dahil olmak üzere duyarlı olmayan organizmalara bağlı süperenfeksiyon bulguları açısından gözlenmesi önerilir. Süperenfeksiyon gelişmesi durumunda azitromisin tedavisi kesilmesi ve uygun tedavi başlatılması durumu gerekebilir.

***Clostridium difficile* ilişkili diyare**

Clostridium difficile ile ilişkili diyare (CDİD), 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, CDİD'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 kolektomi gerekebilir. CDİD, antibiyotik kullanan tüm diyare hastalarında dikkate alınmalıdır. CDİD'nin antibakteriyel ajanların verilişinden 2 ay sonra ortaya çıktığı rapor edildiği için hasta hikayesine/ hastanın tedavi geçmişine dikkat edilmelidir. Azitromisin tedavisinin kesilmesi ve *C. difficile* için spesifik tedavi uygulanması düşünülmelidir.

Renal Yetmezlik
GFR'si < 10 mL/dakika olan hastalarda azitromisine sistemik maruziyette %33'lük bir artış gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.2).

Streptokok enfeksiyonları
Streptococcus pyogenes'e bağlı farenjit/tonsillit tedavisinde ve ayrıca akut romatizmal ateşin profilaksisinde penisilin genellikle ilk tedavi seçeneğidir. Azitromisin genel olarak orofarenks içindeki streptokoklara karşı etkilidir, ancak azitromisinin akut romatizmal ateşin önlenmesindeki etkinliğini gösteren hiçbir veri yoktur.

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 (bkz. Bölüm 4.8).

Bu nedenle, aşağıdaki durumlar kardiyak arreste yol açabilen ventriküler aritmiler (torsade de pointes dahil) için artmış riske yol açabileceğinden, varolan proaritmik zemini olan hastalarda (özellikle kadın ve yaşlı hastalar) azitromisin dikkatli kullanılmalıdır.
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
- Özellikle hipokalemi ve hipomagnezemi durumunda elektrolit bozukluğu ile birlikte, sınıf IA (kinidin, prokainamid) veya sınıf III antiaritmik ajanların kullanılma durumları (dofetilid, aminodaron, sotalol), sisaprid ve terfenadin; pimozid gibi antipsikotik ajanlar; sitalopram gibi antidepresanlar; moksifloksasin ve levofloksasin gibi florokinolonlar
- Klinik olarak belirgin bradikardi, kardiyak aritmi veya ciddi kardiyak yetmezlik
- Mevcut proaritmisi olan kadın ve yaşlı hastalar

ilaçla ilişkili QT aralığı uzaması durumuna daha duyarlı olabilir.

Hidroksiklorokin veya klorokin
Hidroksiklorokin veya klorokin kullanan herhangi bir hasta için azitromisin reçete etmeden önce, kardiyovasküler olay ve kardiyovasküler mortalite riskinin artma potansiyeli nedeniyle, fayda ve risk dengesi dikkatlice düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.5).

Myastenia gravis
Azitromisin ile tedavi edilen hastalarda myastenia gravis semptomlarının şiddetlenmesi ve miyastenik sendromun başlangıcı bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antasitler
Azitromisinin antasitler ile beraber kullanım etkisinin araştırıldığı bir farmakokinetik çalışmada doruk serum konsantrasyonu yaklaşık %25 azalmasına rağmen toplam biyoyararlanım üzerine bir

etki görülmemiştir. Hem azitromisin hem de antasit alan hastalarda, ilaçlar beraber kullanılmamalıdır.

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

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 ve kolşisin
Azitromisin dahil makrolid grubu antibiyotikleri ile digoksin ve kolşisin gibi P-glikoprotein substratlarının birlikte uygulanması sonucu P-glikoprotein substratlarının plazma seviyesinde artış rapor edilmiştir. Bu yüzden, azitromisin ve digoksin gibi P-glikoprotein substratları ile birlikte uygulandığında serum digoksin seviyelerinin artması ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Azitromisin tedavisi boyunca ve bırakıldıktan sonra, klinik gözlemleme ve serum digoksin düzeylerinin takibi yapılmalıdır.

Zidovudin
1000 mg'lık tek doz ve 1200 mg veya 600 mg'lık çoklu doz azitromisin, zidovudin veya glukronid metabolitinin plazma farmakokinetiği veya idrarda atılımı üzerinde çok az etkide bulunmuştur. Ancak azitromisin kullanımı, periferik kandaki mononükleer eritrositlerde 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 girmesi beklenmemektedir. Azitromisin kullanımı sırasında, sitokrom-metabolit kompleksi aracılığıyla hepatik sitokrom P450 indüksiyonu ya da inaktivasyonu gözlenmez.

Ergot türevleri
Konvülsif ergotizm başlatma potansiyeli dolayısıyla, azitromisinin ergot türevleriyle birlikte kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

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

HMG-CoA redüktaz inhibitörü (statinler)
Atorvastatin (10 mg/gün) ve azitromisinin (500 mg/gün) birlikte kullanımı, atorvastatinin plazma konsantrasyonlarını değiştirmemiştir (HMG CoA-redüktaz inhibisyonu testine dayanılarak). Bununla birlikte, pazarlama sonrası dönemde azitromisin ile birlikte statin alan hastalarda rabdomiyoliz durumu rapor edilmiştir.

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.

Simetidin

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

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 maksimum konstanrasyon (C_{maks}) ve eğri altındaki alanın $(EAA)_{0-5}$ 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 temkinli olunmalıdır. Eğer aynı zamanda kullanım zorunluysa, siklosporin düzeyleri izlenmeli ve doz gerekli şekilde ayarlanmalıdır.

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.

Metilprednizolon
Sağlıklı gönüllülerde yapılan farmakokinetik etkileşim çalışmasında, azitromisin metilprednizolonun farmakokinetik özellikleri üzerine önemli herhangi bir etkiye yol açmamıştır.

Midazolam
Sağlıklı gönüllülerde, 3 gün süreyle 500 mg/gün azitromisin ve 15 mg tek doz midazolamın birlikte kullanımı, midazolamın farmakokinetiği ve farmakodinamiği üzerinde klinik olarak önemli değişikliğe yol açmamıştır.

Nelfinavir
1200 mg azitromisin ve kararlı durumda nelfinaviri (günde üç defa 750 mg) beraber uygulanması azitromisin konsantrasyonlarında artışa neden olmuştur. Klinik olarak anlamlı advers etkiler gözlenmemiş, doz ayarlanmasına ihtiyaç duyulmamıştır.

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).

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.

Teofilin
Teofilin ve azitromisin sağlıklı gönüllülere birlikte uygulandığında klinik olarak önem taşıyan herhangi bir farmakokinetik etkileşim bulunmamıştır.

Terfenadin
Farmakokinetik çalışmalar azitromisin ve terfenadin arasında hiçbir etkileşim olmadığını göstermiş olsa da bildirilen bazı vakaların bulunması bu olasılığın tamamen dışlanmayacağını göstermektedir. Azitromisin ve terfenadin birlikte kullanıldığında dikkatli takip önerilir.

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.

Hidroksiklorokin veya klorokin
Gözlemsel veriler, romatoid artritli hastalarda azitromisinin hidroksiklorokin ile birlikte uygulanmasının artan kardiyovasküler olay ve kardiyovasküler mortalite riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Hidroksiklorokin alan hastalara azitromisin reçetelemeden önce fayda ve risk dengesini dikkatlice değerlendirin. Klorokin ile benzer risk potansiyeli nedeniyle, klorokin alan hastalara azitromisin reçete etmeden önce de benzer şekilde fayda ve risk dengesi dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar (bkz. Bölüm 4.4)
Azitromisin, QT aralığını uzattığı bilinen ve kardiyak aritmiyi indükleme potansiyeli olan hidroksiklorokin gibi ilaçları alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Özel popülasyonlar için ilaç etkileşimleri konusunda yeterli bilgi yoktur.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyon için ilaç etkileşimleri konusunda yeterli bilgi yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Hayvan üreme çalışmaları, orta derecede toksik maternal konsantrasyonlara ulaşmak için ölçeklendirilmiş dozlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalardan azitromisine bağlı fetal riske dair herhangi bir kanıt ortaya çıkmamıştır. Hayvan üreme toksikolojisi çalışmalarında, azitromisinin plasentayı geçtiğine dair kanıtlar vardır, ancak teratojenik etkiler gözlenmemiştir. Bu sebepten dolayı gebe kalmayı planlayan kadınlarda kullanılırken uygun doğum kontrol yöntemleri uygulanmalı, gebelik şüphesi olanlarda ise gebe olup olmadığı netleştirilerek karar verilmelidir.

Gebelik dönemi
Hayvan üreme çalışmaları, orta derecede toksik maternal konsantrasyonlara ulaşmak için ölçeklendirilmiş dozlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalardan azitromisine bağlı fetal riske dair herhangi bir kanıt ortaya çıkmamıştır. Hayvan üreme toksikolojisi çalışmalarında, azitromisinin plasentayı geçtiğine dair kanıtlar vardır, ancak teratojenik etkiler gözlenmemiştir. Aynı dönemde antibiyotik kullanılmaması veya başka bir antibiyotik kullanılmasıyla karşılaştırıldığında, gebelik sırasında azitromisine maruz kalma konusunda çeşitli ülkelerde yapılan gözlemsel çalışmalardan elde edilen büyük miktarda veri bulunmaktadır. Çalışmaların çoğu majör konjenital malformasyonlar veya kardiyovasküler malformasyonlar gibi olumsuz fetal etkilerle bir ilişki olduğunu göstermezken, gebeliğin erken döneminde azitromisine maruz kalmayı takiben düşük riskinin arttığına dair sınırlı epidemiyolojik kanıt vardır.
Azitromisin hamilelik sırasında yalnızca klinik olarak ihtiyaç duyulduğunda ve tedavinin faydasının, mevcut olabilecek küçük risk artışlarından daha ağır basması beklendiğinde kullanılmalıdır.

Çok sayıda gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, AZOMAX'ın gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi
Yayınlanmış literatürden elde edilen sınırlı bilgiler, azitromisinin insan sütünde tahmini en yüksek medyan günlük doz olan 0,1 ila 0,7 mg/kg/gün oranında bulunduğunu göstermektedir. Azitromisinin insan sütüne geçtiği rapor edilmiştir; ancak emziren annelerde insan sütü ile azitromisin atılımının farmakokinetiği ile karakterize yeterli ve kontrollü çalışma mevcut değildir. Bu nedenle azitromisin emziren kadınlarda, sadece anne için potansiyel yararlarının bebek için potansiyel riskten ağır bastığı durumda kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/fertilite
Sıçanlar üzerinde yürütülen fertilite çalışmalarında, azitromisin uygulanmasını takiben gebelik oranlarında azalma görülmüştür. Bu bulgunun insanlar ile ilişkisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥ 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 (bkz. Bölüm 4.4)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan : Lökopeni, nötropeni
Bilinmiyor : Trombositopeni, hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan : Anjiyoödemi, hipersensitivite
Bilinmiyor : Anaflaktik reaksiyonlar (bkz. Bölüm 4.4)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın : Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın olmayan : Sinirlilik
Seyrek : Ajitasyon
Bilinmiyor : Agresif tepkiler, kaygı

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın : Baş ağrısı, sersemlik, parestezi, disguzi
Yaygın olmayan : Hipoestezi, somnolans, insomnia
Bilinmiyor : Senkop, konvülsiyon, psikomotor hiperaktivite, anosmi, aguzi, parosmi, Myastenia gravis (bkz. Bölüm 4.4)

Göz hastalıkları
Yaygın : Görme bozukluğu

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın : Sağırlık
Yaygın olmayan : Duyma bozukluğu, kulak çınlaması
Seyrek : Vertigo

Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan : Palpitasyon
Bilinmiyor : *Torsades de pointes*, ventriküler taşikardi gibi aritmiler (bkz. Bölüm 4.4)

Vasküler hastalıklar
Bilinmiyor : Hipotansiyon

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın olmayan : Dispne, epistaksis

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın : Diyare, abdominal ağrı, bulantı, şişkinlik
Yaygın : Kusma, dispepsi
Yaygın olmayan : Konstipasyon, gastrit
Bilinmiyor : Pankreatit, dilde renk değişikliği

Hepato-biliyer hastalıkları
Yaygın olmayan : Hepatit
Seyrek : Karaciğer fonksiyon anormallikleri
Bilinmiyor :Karaciğer yetmezliği (nadiren ölümle sonuçlanan bkz. Bölüm 4.4), fulminan hepatit, hepatik nekroz, kolestatik sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın : Kaşıntı ve döküntü
Yaygın olmayan : Stevens Johnson Sendromu, fotosensitivite reaksiyonları, ürtiker
Seyrek : Akut generalize ekzantematöz püstülozis (AGEP) [*+], eozinofili ve sistemik semptomlarla ilaç reaksiyonu (DRESS sendromu)[*+]
Bilinmiyor : Toksik epidermal nekroliz, eritema multiforme

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın : Artralji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Bilinmiyor : Akut renal yetmezik, interstisiyel nefrit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın : Yorgunluk
Yaygın olmayan : Göğüs ağrısı, ödem, kırgınlık/halsizlik, asteni

Araştırmalar
Yaygın : Lenfosit sayısında azalma, eozinofil sayısında artma, kan bikarbonat düzeyinde azalma
Yaygın olmayan : Aspartat aminotransferaz artışı, alanin aminotransferaz artışı, kan bilirubini yükselmesi, kan üresinde yükselme, kan kreatinininde artış, anormal kan potasyumu seviyesi,
Bilinmiyor : Elektrokardiyogramda QT uzaması (bkz. Bölüm 4.4)

[*] Pazarlama sonrası bildirilen yan etkiler

[+] Yan etki sıklığı, "3 Kuralı" kullanılarak hesaplanan %95 güven aralığının tahmini üst sınırı ile temsil edilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Tavsiye edilenden daha yüksek dozlarda görülen advers etkiler, normal dozlarda görülenlere benzer olmuştur. En belirgin doz aşımı semptomları geri dönüşlü duyma kaybı, şiddetli bulantı, kusma ve diyaredir. Doz aşımı durumunda medikal kömür kullanımı ve genel semptomatik ve destekleyici tedavi endikedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için makrolid sınıfı 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'dur

Azitromisinin etki mekanizması, 50S ribozomal alt birimin 23S rRNA kısmına bağlanarak ve peptidlerin translokasyonunu inhibe ederek bakteriyel protein sentezinin baskılanmasına dayanmaktadır.

Direnç mekanizması:
Azitromisine karşı direnç doğal veya kazanılmış olabilir. Bakterilerde üç ana direnç mekanizması vardır: bunlar hedef bölge değişikliği, antibiyotik taşınımında değişiklik ve antibiyotiğin modifikasyonudur.

Azitromisin, eritromisine dirençli gram pozitif izolatlar ile çapraz direnç gösterir. Özellikle Streptococcus pneumoniae ve Staphylococcus aureus'ta zaman içinde makrolid duyarlılığında bir azalma olduğu kaydedilmiştir. Benzer şekilde, Streptococcus viridans ve Streptococcus agalactiae (Grup B) streptokokları arasında diğer makrolidlere ve linkozamidlere karşı duyarlılığın azaldığı gözlenmiştir.

Kesme noktaları:
Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST) tarafından yayınlanan tipik bakteriyel patojenler için azitromisin kesme noktaları:

	Minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) kesme noktaları (mg/L)	
	Duyarlı	**Dirençli**
Staphylococcus türleri	≤1	>2
Streptococcus A, B, C ve G grupları *Streptococcus pneumoniae* *Haemophilus influenzae*	≤0,25 ≤0,25 ≤0,12	>0,5 >0,5 >4

Moraxella catarrhalis	≤0,25	>0,5
Neisseria gonorrhoeae	≤0,25	>0,5

Duyarlılık

Kazanılmış direncin prevalansı seçilen türler için coğrafi olarak ve zamanla değişebilir. (Özellikle şiddetli enfeksiyonların tedavisinde, dirençle ilgili yerel bilgiler yararlı olabilir.)

Lokal direnç prevelansı, tedavide kullanılacak ajanın bazı enfeksiyon tiplerindeki kullanımı için soru işareti yaratırsa gerekli olduğunda uzman tavsiyesi alınmalıdır.

Tablo: Azitromisinin anti-bakteriyel spektrumu

Yaygın duyarlı türler
Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar
Staphylococcus aureus Metisiline duyarlı
Streptococcus pneumoniae Penisiline duyarlı
Streptococcus pyogenes **(Grup A)**
Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar
Haemophilus influenzae *Haemophilus parainfluenzae*
Legionella pneumophila
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Pasteurella multocida
Anaerobik mikroorganizmalar
Clostridium perfringens
Fusobacterium türleri
Prevotella türleri
Porphyromonas türleri
Diğer mikroorganizmalar
Chlamydia trachomatis

Kazanılmış direncin sorun yaratabileceği türler
Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar
Streptococcus pneumoniae Penisiline orta duyarlı Penisiline dirençli
Doğal dirençli organizmalar
Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar
Enterococcus faecalis
Staphylococci MRSA, MRSE *
Anaerobik mikroorganizmalar
Bacteroides fragilis grubu

* Metisilin dirençli stafilokokların makrolidlere karşı kazanılmış direnç prevalansı çok yüksektir ve azitromisine nadiren duyarlı oldukları için bu sınıfta verilmiştir.

Pediatrik popülasyon
Çocuklarda yapılan çalışmaların değerlendirilmesi sonucunda, sıtma tedavisi için azitromisin kullanımı, komplike olmayan sıtmanın tedavisinde önerilen sıtma ilaçlarına eşdeğerlik saptanmadığından ne monoterapi olarak ne de klorokin veya artemisinin bazlı ilaçlarla kombine olarak önerilmemektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
İnsanlarda oral uygulamayı takiben biyoyararlanım yaklaşık %37'dir. İlacı aldıktan sonra doruk plazma konsantrasyonuna 2-3 saatte ulaşılır.

Dağılım:
Oral yolla alınan azitromisin, vücutta geniş çapta dağılır. Farmakokinetik çalışmalarda, dokularda ölçülen azitromisin konsantrasyonlarının plazmada ölçülenlere kıyasla belirgin şekilde daha yüksek (50 kat kadar) olduğu görülmüştür. Bu durum azitromisinin dokulara kuvvetli bir şekilde bağlandığını göstermektedir.

Serum proteinlerine bağlanma, plazma konsantrasyonuna göre değişmektedir ve 0,5 mikrogram/mL'de %12 ila 0,05 mikrogram azitromisin/mL serumda %52 arasında değişir. Kararlı haldeki ortalama dağılım hacmi 31,1 L/kg olarak hesaplanmıştır.

Biyotransformasyon:
İnsan safrasında özellikle yüksek konsantrasyonlarda değişmemiş azitromisin bulunmuştur. Safrada ayrıca, N- ve O-demetilasyondan, desosamin ve aglikon halkalarının hidroksillenmesinden ve kladinöz konjügatın parçalanmasından oluşan 10 metabolit tespit edilmiştir. Sıvı kromatografi ve mikrobiyolojik analiz sonuçlarının karşılaştırılması, azitromisinin metabolitlerinin mikrobiyolojik olarak aktif olmadığını göstermiştir.

Hayvan çalışmalarında fagositlerde yüksek azitromisin konsantrasyonları gözlenmiştir. Deneysel modellerde, aktif fagositoz sırasında daha yüksek konsantrasyonlarda azitromisin uyarılmamış fagositlerden verilmiştir. Hayvan modellerinde bu durum enfeksiyon bölgesine yüksek konsantrasyonlarda azitromisin ulaştırılması ile sonuçlanmıştır.

Eliminasyon:
Terminal plazma yarı ömrü, dokudan temizlenme yarı ömrünü (2 ila 4 gün) yansıtmaktadır.

İntravenöz yoldan uygulanan bir dozun yaklaşık %12'si, takip eden üç gün içinde idrarda değişmeden atılır.

Böbrek yetmezliği:
Tek bir oral 1 gram azitromisin uygulamasını takiben, GFR'si 10-80 mL/dak olan hastalarda herhangi bir farmakokinetik etki bulunmamıştır. Ancak, EAA değerleri0-120 (8.8 µg-saat/mL'ye karşı 11.7 µg-saat/mL), Cmaks (1.0 µg/mL'ye karşı 1.6 µg/mL) ve CLr (2.3 mL/dak/kg'a karşı 0.2 mL/dak/kg) değerlerinde GFR < 10 mL/dak ve GFR > 80 mL/dak olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur.

Yaşlılar:
Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir araştırma, 5 günlük bir tedavi süresinden sonra, yaşlı hastalarda (> 65 yaş) EAA değerlerinin genç hastalara (< 40 yaş) göre biraz daha yüksek olduğunu vurgulamıştır; Bununla birlikte, bu veriler klinik olarak anlamlı olmadığından, doz ayarlaması gerekmez.

Karaciğer Yetmezliği:
Hafif (Sınıf A) ve orta (Sınıf B) karaciğer yetmezliği olan hastalarda, normal karaciğer fonksiyonu olan hastalara kıyasla azitromisinin kan farmakokinetiğinde önemli bir değişiklik olduğuna dair bir kanıt yoktu. Bu hastalarda, azalmış olan hepatik klerensi kompanse etmek için azitromisinin idrar yoluyla eliminasyonu artmış gibi görünmektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Çoklu azitromisin dozları verilen farelerde, sıçanlarda ve köpeklerde, birçok dokuda (örneğin göz, dorsal kök gangliyonlar, karaciğer, safra kesesi, böbrek, dalak ve/veya pankreas) fosfolipidoz (hücre içi fosfolipid birikimi) gözlenmiştir. Fosfolipidoz, yenidoğan farelerin ve köpeklerin dokularında da benzer derecede gözlenmiştir. Azitromisin tedavisinin kesilmesinden sonra etkinin geri dönüşlü olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçların hem hayvanlar hem de insanlar için önemi bilinmemektedir.

Karsinojenik potansiyel:
Azitromisin sadece kısa süreli tedavi için endike olduğundan ve kanserojen aktivite göstergesi herhangi bir belirti olmadığından, karsinojenik potansiyeli değerlendirmek için hayvanlarda uzun süreli bir çalışma yapılmamıştır.

Mutajenik potansiyel
in vivo ve *in vitro* test modellerinde genetik veya kromozom mutasyonu potansiyeline dair kanıt bulunmamıştır.

Üreme toksisitesi:
Embriyotoksik etkiler için yapılan hayvan çalışmalarında, farelerde ve sıçanlarda teratojenik etki gözlenmemiştir. Sıçanlarda, 100 ve 200 mg/kg vücut ağırlığı/gün azitromisin dozları, fetal kemikleşmenin hafif geriliğine ve maternal ağırlık artışına yol açmıştır. Sıçanlarda yapılan peri ve

postnatal çalışmalarda, 50 mg/kg/gün ve üzeri azitromisin dozları ile tedavi sonrası hafif retardasyon gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polivinilpirrolidon K-30
Kroskarmelloz sodyum
Mikrokristalin sellüloz PH 101
Sodyum lauril sülfat
Magnezyum stearat
Talk
Etanol (%96)

Film kaplama;
Hidroksipropilmetilsellüloz (Methocel E-15)
Titanyum dioksit
Polietilen glikol 4000
Metilen klorür
İzopropil alkol

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalaj niteliği ve içeriği

AZOMAX 500 mg film kaplı tablet, PVC / Alu blister ambalajdadır. Paket büyüklüğü 3 adet film kaplı tablet halindedir.

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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.
Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No: 23
Bağcılar/İstanbul
Tel. : 0212 410 39 50
Faks. : 0212 447 61 65

8. RUHSAT NO

214/29

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.01.2008
Ruhsat yenileme tarihi:-

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ