

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AZYTER %1,5 göz damlası, çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 g çözeltide;

Azitromisin dihidrat 15 mg (14,3 mg azitromisine eşdeğer)

(250 mg çözelti içeren her bir tek dozluk flakonda 3,75 mg azitromisin dihidrat bulunur)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Steril, tek dozluk göz damlası

Berrak, renksiz ya da hafif sarımsı, yağlı sıvı.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

AZYTER, çocuklarda (yeni doğandan 17 yaşa kadar) ve yetişkinlerde, duyarlı organizmaların neden olduğu pürülan bakteriyel konjonktivit ve *Chlamydia trachomatis*'e bağlı trahomatöz konjonktivitin lokal antibakteriyel tedavisinde endikedir (yeni doğanlarda kullanım için bkz. bölüm 4.4).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

3 gün boyunca sabah ve akşam günde 2 kez konjonktival keseye bir damla damlatılır.

Tedaviyi 3 günden fazla sürdürmek gereksizdir.

Dozlama rejimine uymak, tedavinin başarısı için önemlidir.

Uygulama şekli:

AZYTER göze uygulanır.

- Uygulama öncesinde ve sonrasında eller iyice yıkanmalıdır.
- Tek dozluk flakonun damlalık ucu göz ve göz kapağı ile temas ettirilmemelidir.
- Tek dozluk flakon kullanıldıktan sonra atılmalı ve sonraki kullanımlar için saklamamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Herhangi bir önlem gerekmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1).

Geriyatrik popülasyon:

Herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

AZYTER, Azitromisin'e, herhangi bir diğer makrolid grubu antibiyotiğe veya içerdiği yardımcı maddelerden birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Göz damlası çözeltisi enjekte edilmemeli ya da yutulmamalıdır.

Göz damlası çözeltisi, peri-oküler ya da intra-oküler enjeksiyon için kullanılmamalıdır. Alerjik reaksiyon görülmesi durumunda tedaviye devam edilmemelidir.

Bakteriyel konjonktivit belirtileri sürse bile, tedavinin üçüncü gününden sonra göz damlası çözeltisinin uygulanmasına devam edilmemelidir. Genellikle 3 gün içinde belirtilerde azalma görülür. 3 günün sonunda herhangi bir iyileşme belirtisi olmaması halinde, teşhis yeniden gözden geçirilmelidir.

Bakteriyel konjonktivitli hastalar kontakt lens kullanmamalıdır.

Azitromisinin sistemik kullanımı sırasında, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden karaciğer bozukluğuna neden olan fulminan hepatit vakaları bildirilmiştir. Oftalmik kullanımda sistemik etkin madde maruziyetinin önemsiz düzeyde olması sebebiyle bu risk geçerli değildir (bkz. bölüm 5.2).

Aşırı duyarlılık

Eritromisin ve diğer makrolitlerde olduğu gibi, anjiyonörotik ödem ve anaflaksiyi (seyrek olarak ölümcül) içeren seyrek ciddi alerjik reaksiyonlar, akut generalize ekzantematöz püstülozü (AGEP) içeren dermatolojik reaksiyonlar, Stevens Johnson Sendromu (SJS), Toksik epidermal nekroliz (TEN) (seyrek olarak ölümcül) ve eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonları (DRESS) raporlanmıştır. Azitromisinle olan bu reaksiyonların bazıları, semptomların yeniden oluşması ile sonuçlanmış ve daha uzun süre gözlem ve tedavi gerektirmiştir.

Bir alerjik reaksiyonun oluşması durumunda, ilaç bırakılmalı ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Doktorlar, semptomatik tedavinin bırakılmasıyla alerjik semptomların yeniden görülebileceğinin bilincinde olmalıdırlar.

Pediyatrik popülasyon

Trahomatöz konjonktivit tedavisinde, 1 yaşından küçük çocuklarda AZYTER ile karşılaştırmalı

bir etkinlik ve güvenlik çalışması yapılmamıştır. Bununla birlikte, bilinen bir güvenilirlik sorunu bulunmamaktadır. 1 yaşından büyük çocukların trahomatöz konjonktivit tedavisinde edilen klinik deneyime, hastalık süreçlerinde fark olmayışına ve AZYTER'in çocuklarda doğumdan itibaren pürülan bakteriyel konjonktivit tedavisindeki kullanım deneyimine dayanarak, bu yaş grubundaki çocukların kullanımını kısıtlayacak bir durum bulunmamaktadır.

Yeni doğanlarda kullanım

Göz ve genital traktusu içeren ve yeni doğanlara bulaşmaya duyarlı hastalıklar üzerinde sağlanan uluslararası fikir birliğine göre, *Chlamydia trachomatis* kaynaklı non-trahomatöz konjonktivit ve *Neisseria gonorrhoeae* kaynaklı konjonktivit sistemik bir tedavi gerektirmektedir.

Yeni doğanlarda ve 3 aylıktan küçük bebeklerde, *Chlamydia trachomatis* kaynaklı sistemik enfeksiyonlar (ör: pnömoni, bakteriyemi) konjonktivite eşlik edebilir.

Yeni doğan bebeklerde bakteriyel konjonktivitin profilaktik tedavisinde kullanılmamalıdır.

QT aralığında uzama

Azitromisin de içinde olduğu makrolid grubu ile tedavi edilen hastalarda, kardiyak aritmi ve torsades de pointes riskine işaret eden uzamış kardiyak repolarizasyon ve QT aralığı görülmüştür. Azitromisin alan hastalarda, pazarlama sonrası deneyimlerde spontan olarak torsades de pointes vakaları raporlanmıştır.

Aşağıda yer alan hasta gruplarına azitromisin reçete edilirken ölüme neden olabilecek QT uzaması riski nedeniyle yarar-risk analizi yapılmalıdır:

- **Kompanse edilemeyen kalp yetmezliği ya da bradiaritmiler, uzamış konjenital QT sendromu, torsades de pointes öyküsü olan, bilinen QT aralığı uzamış olan hastalar,**
- **QT aralığını uzattığı bilinen ilaçları kullanan hastalar,**
- **Düzeltilmemiş hipokalemi veya hipomagnezemi, klinik olarak belirgin bradikardi ve Sınıf IA (kinidin, prokainamid) veya Sınıf III aritmik ajanların kullanılma durumları (dofetilid, aminodaron, sotalol) gibi proaritmik duruma haiz hastalar**
- **Yaşlı hastalar, ilaçla ilişkili QT aralığı uzaması durumuna daha duyarlı olabilirler.**

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

AZYTER ile ilgili olarak herhangi bir spesifik etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir. AZYTER'in göze damlatılması sırasında plazmada tespit edilebilir azitromisin konsantrasyonları bulunmadığı göz önüne alındığında (bkz. bölüm 5.2), azitromisinin oral yoldan uygulandığı diğer tıbbi ürünlerle görülen herhangi bir etkileşimin göz damlası ile birlikte oluşması beklenmemektedir.

Diğer bir göz damlası çözeltisi ile eş zamanlı olarak kullanılması halinde, iki çözeltinin uygulanması arasında 15 dakika beklenmelidir. En son AZYTER uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde 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 sebeple hamile kalmayı planlayan veya hamilelik şüphesi olan kadınlarda kullanılırken uygun doğum kontrol yöntemleri uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi

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. Hayvanlarda yapılan çalışmalar azitromisinin plasentadan geçtiğini göstermektedir. Ancak gebe kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışma yoktur. Bu nedenle AZYTER, gebelik süresince ancak çok gerekliyse, doktor kontrolünde kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Sınırlı veriler, azitromisinin anne sütüne geçtiğini göstermektedir. Fakat düşük doz ve düşük sistemik yararlanım göz önüne alındığında, yeni doğanın maruz kalacağı dozlar önemsiz düzeydedir. Sonuç olarak, tedavi sırasında anneler çocuklarını emzirebilir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Hayvanlardan elde edilen veriler, azitromisin tedavisinin erkek ve dişi fertilitesi üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını göstermiştir. İnsanlardan elde edilen veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte, sistemik azitromisin maruziyeti önemsiz düzeyde olduğundan, fertilitate üzerinde herhangi bir etki öngörülmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler için bir çalışma yürütülmemiştir.

Uygulama sonrasında, geçici olarak bulanık görme meydana gelebilir. Bu durumda, normal görüş yeteneği geri kazanılana dek hasta araç ya da herhangi bir makine kullanmaktan kaçınılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

AZYTER'in klinik çalışmaları sırasında ve pazarlama sonrası güvenlik verilerine göre tedavi ile ilişkili aşağıdaki belirti ve semptomlar raporlanmıştır:

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre sıralanmıştır:

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).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan : Aşırı duyarlılık, anjiyoödem*

Göz hastalıkları

Çok yaygın : Uygulama sonrasında oküler rahatsızlıklar (kaşıntı, yanma, batma hissi).

Yaygın : Uygulama sonrasında bulanık görme, gözde yapışkanlık hissi, gözde yabancı cisim hissi

Yaygın olmayan : Uygulama sonrasında konjonktivit*, alerjik konjonktivit*, keratit*, göz kapaklarında egzama*, göz kapaklarında ödem*, göz alerjisi*, konjonktival hiperemi, göz yaşarması, göz kapaklarında eritem.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: : Toksik epidermal nekroliz[§], eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonları[§], Stevens Johnson Sendromu[§], eksfoliyatif dermatit[§], akut generalize ekzantematöz püstülozü (AGEP)[§]

*İstenmeyen etki AZYTER ile yapılan klinik çalışmalarda görülmemiştir. İstenmeyen etki pazarlama sonrası verilere dayanarak dahil edilmiştir. Sıklık 3/X bazına göre belirlenmiştir (X: Tüm ilgili klinik deneme ve çalışmalardaki toplam örneklem sayısı anlamında olup, 3/879'a denk gelmektedir; bu da yaygın olmayan kategorisidir).

[§] sistemik maruziyetin ekstrapolasyonu için

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik klinik denemelerde, güvenlik profili yetişkinlerle benzerdir ve yeni bir istenmeyen etki görülmemiştir. Farklı pediyatrik alt kümelerdeki güvenlik profilleri de benzerdir (bkz. bölüm 5.1).

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

Her iki gözün tedavi edilmesine yetecek kadar çözelti içeren tek dozluk flakon içerisinde yer alan toplam azitromisin miktarı, intravenöz ya da oral uygulama sonrasında görülebilecek herhangi bir yan etkiye neden olmayacak kadar düşüktür.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Göz için, Antibiyotik

ATC kodu: S01AA26

Etki mekanizması

Azitromisin, azalid grubuna ait ikinci nesil bir makrolid antibiyotiktir.

50S ribozomal alt birime bağlanarak ve peptid translokasyonunu önleyerek bakteriyel protein sentezini inhibe eder.

Direnç mekanizması

Genel olarak, farklı bakteri türlerinin makrolidlere karşı direncinin, hedef bölge değişikliği, antibiyotik değişikliği ya da antibiyotik transportun (efflux pompası) değişmesi ile ilgili üç mekanizma ile oluştuğu bildirilmiştir. Bakterilerde, çeşitli efflux pompa sistemleri tanımlanmıştır. Streptococci'de görülen önemli bir efflux sistemi, *mef* genleri ile sağlanır ve makrolidle sınırlı bir direnç oluşturur (M fenotip). Hedeflenen modifikasyon, *erm* kodlu metilazlar ile (MLS_B fenotip) kontrol edilir ve çeşitli antibiyotik sınıflarına karşı çapraz-direnç oluşturur (bkz. aşağıdaki bilgiler).

Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) dahil *Streptococcus aureus*, A grubu beta-hemolitik streptokoklar, *Enterococcus* spp. ve *Staphylococcus pneumoniae* için eritromisin, azitromisin, diğer makrolidler, linkosamidler ve streptogramin B arasında tam bir çapraz direnç mevcuttur.

Erm(A) ya da *erm(C)* içeren indüklenebilir şekilde dirençli suçlardaki konstitütif mutantlar, azitromisin varlığında düşük frekanslarda ($\sim 10^{-7}$ cfu) *in vitro* olarak seçilebilir.

Sınır değerler

Aşağıdaki listede yer alan mikro-organizmalar tanımlanmış endikasyonlarda hedeflenmektedir (bkz. bölüm 4.1).

Burada sunulan sınır değerleri (breakpoint) ve *in-vitro* aktivite spektrumu, sistemik kullanımda geçerlidir. Bu sınır değerleri, uygulama alanında erişilen lokal konsantrasyonlar ve maddenin genel aktivitesini etkileyebilecek lokal fizikokimyasal koşullardan ötürü müstahzarın topikal oküler uygulamasında geçerli olmayabilir.

EUCAST'a göre (Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Avrupa Komitesi) azitromisin için aşağıdaki sınır değerleri tanımlanmıştır:

- *Haemophilus influenzae* : $S \leq 0,12$ mg/l ve $R > 4$ mg/l
- *Moraxella catarrhalis*: $S \leq 0,5$ mg/l ve $R > 0,5$ mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae* : $S \leq 0,25$ mg/l ve $R > 0,5$ mg/l
- *Staphylococcus spp**: $S \leq 1,0$ mg/l ve $R > 2,0$ mg/l
- *Streptococcus pneumoniae*: $S \leq 0,25$ mg/l ve $R > 0,5$ mg/l
- *Streptococcus A, B, C, G*: $S \leq 0,25$ mg/l ve $R > 0,5$ mg/l

**spp cinsin tüm türlerini içermektedir*

Diğer türler için, EUCAST, listelenen bakterilerin azitromisine duyarlılığının belirlenmesinde eritromisin kullanılması izin vermektedir.

Edinilmiş direnç prevalansı seçilen türler için coğrafi olarak ve zamanla değişebilir. Dirence ilişkin bölgesel bilgiler, özellikle şiddetli enfeksiyonların tedavisinde yararlıdır. Gerekliğinde, en azından bazı enfeksiyon türleri için maddenin yararlılığı kesin olarak bilinmiyorsa lokal prevalans konusunda uzman tavsiyesi alınmalıdır.

Endikasyonlarla ilgili bakteriyel türler için azitromisinin antibakteriyel spektrumu

Yaygın duyarlı türler

Aerobik Gram-negatif

- *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*
- *Neisseria gonorrhoeae*¹
- *Haemophilus influenzae*^s
- *Haemophilus parainfluenzae*^s

Diğer mikroorganizmalar

- *Chlamydia trachomatis**

Edinilmiş direncin sorun oluşturabileceği türler

Aerobik Gram-pozitif

- *Staphylococcus aureus* (metisiline dirençli ve metisiline duyarlı)
- *Staphylococcus*, koagülaz negatif (metisiline dirençli ve metisiline duyarlı)
- *Staphylococcus capitis*
- *Staphylococcus epidermidis*
- *Staphylococcus haemolyticus*
- *Staphylococcus hominis*
- *Staphylococcus hyicus*
- *Staphylococcus intermedius*
- *Staphylococcus warnerii*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococci viridans*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus grup G*

Dođal olarak dirençli organizmalar

Aerobik Gram-pozitif

- *Corynebacterium* spp.
- *Enterococcus faecium*

Aerobik Gram-negatif

- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter*
- *Enterobacteriaceae*

* Klinik etkinlik, onaylı endikasyonlar için duyarlı izole organizmalar ile kanıtlanmıştır.

\$ Dođal orta düzeyde duyarlılık

¹ *Neisseria gonorrhoeae* kaynaklı konjonktivit sistemik bir tedavi gerektirmektedir (bkz. bölüm 4.4).

Klinik çalışmalarda elde edilen bilgiler

Chlamydia trachomatis kaynaklı trahomatöz konjonktivit

AZYTER, 670 çocukta (1-10 yaş aralığında) trahoma tedavisi için AZYTER'in oral tek doz azitromisinle karşılaştırıldığı iki ay süreli randomize, çift kör çalışmada değerlendirilmiştir. Primer etkinlik değişkeni olarak 60. gündeki klinik iyileşme izlenmiştir (grad TF0; basitleştirilmiş WHO puanlama ölçeği). 60. günde, 3 gün boyunca günde iki kez uygulanan AZYTER'in klinik iyileşme oranı (%96,3), oral azitromisin ile hemen hemen eşdeğer (%96,6) bulunmuştur.

Kuzey Kamerun bölgesinde (112 000 kişi) tüm popülasyonda (doğumdan itibaren) toplu küratif ve profilaktik trahoma tedavisinde AZYTER'in (3 gün süreyle günde iki kez damlatılan) klinik etkililiği, çok merkezli, açık etiketli, tek kollu bir faz IV çalışmada değerlendirilmiştir. Üç adet yıllık tedavi periyodu uygulanmıştır. Primer etkililik sonlanma noktası aktif trahoma prevalansıydı, yani trahomlu enflamasyon-foliküler veya trahomlu enflamasyon-şiddetli (TF+TI0 veya TF+TI+). Analiz için, rastgele toplu örneklem alınarak ≥ 1 ve < 10 yaş arası 2400 çocukta yıllık olarak klinik trahoma değerlendirmesi gerçekleştirilmiştir. Aktif trahoma prevalansı (TF+TI0 veya TF+TI+) 0. yılda (AZYTER damlalarından önce) %31.1 olup 1. yılda %6.3, 2. yılda %3.1 ve 3. yılda %3.1'e düşmüştür.

Tüm popülasyonda, çalışma ilacı ile ilgili ciddi bir yan etki görülmemiştir.

Pürülan bakteriyel konjonktivit

AZYTER, 5'i yeni doğan (0 ila 27 günlük) ve 38'i bebek ve emekleyen bebekler (28 günlük ila 23 aylık) olmak üzere 11 yaşına kadar olan toplam 109 çocuk dahil olmak üzere, toplam 1043 hastada (ITT grubu) pürülan bakteriyel konjonktivit tedavisi için, 3 gün boyunca günde iki defa uygulanan AZYTER ile 2 gün boyunca her iki saatte bir ve ardından 5 gün boyunca günde dört defa uygulanan %0,3 tobramisin göz damlasının karşılaştırıldığı bir randomize, araştırmacı-kör çalışmada değerlendirilmiştir. Protokole uygun grupta (PP) (n=471), herhangi bir yeni doğan

olmayıp sadece 16 bebek ve emekleyen bebek mevcuttur. PP grubunda klinik çalışma Avrupa, Kuzey Afrika ve Hindistan'ın farklı bölgelerinde gerçekleştirilmiştir. Primer etkinlik değişkeni olarak bulbar konjonktival enjeksiyon ve pürülan akıntı için 0'lık skor olarak tanımlanmış olan

9. gündeki klinik iyileşme değerlendirilmiştir. 9. günde, AZYTER'in klinik iyileşme oranı (%87,8), tobramisin klinik iyileşme oranına (%89,4) hemen hemen eşdeğer bulunmuştur. AZYTER'in mikrobiyolojik rezolüsyon oranı tobramisininkine benzer bulunmuştur.

Pediyatrik Popülasyon

AZYTER'in ≤ 18 yaşındaki pediyatrik hastalardaki etkililiği ve güvenliliği, pürülan bakteriyel konjonktivit tanısı konuluş 282 hastada tobramisin ile karşılaştırmalı olarak randomize, araştırmacı-kör bir çalışmada gösterilmiştir (0 günlük - < 24 aylık alt gruptaki 148 hastayı içeren). Hastalara 3 gün süreyle günde iki kez damlatılan AZYTER veya 2 gün süreyle her iki saatte bir ve ardından 5 gün süreyle günde dört kez damlatılan tobramisin %0.3 göz damlaları uygulanmıştır. Primer etkililik sonlanma noktası G0 (0. gün pozitif bakteri kültürlerine sahip hastalar için 3. günde (G3) daha kötü olan gözde klinik iyileşmeydi. Daha kötü olan gözde 3. gündeki klinik iyileşmenin tobramisine (%28) kıyasla AZYTER için (%47) anlamlı şekilde daha iyi olduğu gösterilmiştir. 7. günde, AZYTER tedavisi uygulanan hastaların %89'u, tobramisin grubundaki hastaların %78'i iyileşmiştir. 7. günde bakteriyolojik iyileşme açısından iki tedavi grubu arasında istatistiksel bir fark tespit edilmemiştir.

AZYTER (3 gün süreyle günde iki kez damlatılan) pediyatrik hastalarla yapılan bu kapsamlı çalışmada tüm yaş gruplarında iyi tolere edilmiştir. Pediyatrik hastalarda gözlemlenen olaylar, yetişkinlerde gözlemlenenlerin bir alt grubuydu; pediyatrik hastalarda yeni yan etkiler görülmemiştir. Ayrıca, yaşa bağlı klinik riskler bulunmamıştır. Azitromisin %1.5 tedavisinin kısa süreli olması, daha az damlatma sayısının olması ve çocuklara damlatma kolaylığı hem çocuklar hem de aileler tarafından olumlu karşılanmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim: AZYTER, önerilen dozda uygulandıktan sonra bakteriyel konjonktivitli hastaların kanında teşhis edilmemiştir (teşhis sınırı: 0,0002 µg/mL plazma).

Dağılım: AZYTER, önerilen dozda uygulandıktan sonra bakteriyel konjonktivitli hastaların kanında teşhis edilmediğinden dağılım araştırılmamıştır.

Biyotransformasyon: Oküler yolla metabolizasyonu hakkında herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Eliminasyon: Oküler yolla eliminasyonu hakkında herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum: Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum konusunda veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Farmakokinetik çalışmalar sadece yetişkinlerde yapılmıştır. Farklı hasta gruplarıyla ilgili veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvanlarda, azitromisin reversibl fosfolipidaza neden olmuştur. Bu etki, klinik kullanımda geçerli olmayan, oküler uygulamanın ardından gözlenen maksimum insan maruziyetinden yaklaşık 300 kat daha yüksek olan oral maruziyetlerden sonra görülmüştür.

Elektrofizyolojik araştırmalar, azitromisinin QT aralığını uzattığını göstermiştir.

Karsinojenik potansiyel

Karsinojenik potansiyelin değerlendirilmesi için uzun süreli hayvan çalışmaları yapılmamıştır.

Mutajenik potansiyel

In vivo ve *in vitro* test modellerinde genetik ve kromozom mutasyon potansiyeline yönelik herhangi bir kanıt yoktur.

Üreme toksisitesi

Oral azitromisin uygulamasının ardından sıçanlarda yapılan embriyotoksosite çalışmalarında herhangi bir teratojenik etki gözlemlenmemiştir. Sıçanlarda, 100 ve 200 mg/kg vücut ağırlığı/gün dozlarında uygulanan azitromisin, fetal osifikasyon ve maternal kilo alımında hafif geriliğe yol açmıştır. Sıçanlarda perinatal-postnatal çalışmalarda, 50 mg/kg/gün ve daha yüksek azitromisin ile yapılan tedavinin ardından hafif gerilik gözlemlenmiştir. Bu etkiler, oküler uygulamanın ardından maksimum insan maruziyetinden yaklaşık 1000 kat daha yüksek maruziyet düzeylerinde oral uygulamadan sonra görülmüştür. Yüksek güvenlilik aralığından dolayı, bu bulgular, insanlarda üreme için anlamlı bir risk oluşturmamaktadır.

Oküler toksisite

AZYTER göz damlasının hayvanlara 28 gün boyunca günde iki veya üç defa oküler yolla uygulanması herhangi bir lokal veya sistemik toksik etki göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Orta-zincirli trigliserid

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliđi bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

18 ay

Tek dozluk flakonun ağzı açıldıktan hemen sonra göz damlası derhal kullanılmalıdır.

Açılmış tek dozluk flakon, ilk kullanımın ardından hemen atılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanır. Işıktan korunması için tek dozluk flakonlar poşetinde muhafaza edilmelidir.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Kutuda, bir alüminyum poşet içinde, 6 adet tek dozluk düşük yoğunluklu polietilen (LDPE) flakon.

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

Kullanılmamış ürünler veya atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Thea Pharma İlaç Tic. Ltd. Şti.

Hakkı Yeten Cad. Selenium Plaza No:10 K:21

Fulya, Beşiktaş, İstanbul

8.RUHSAT NUMARASI

134/37

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.10.2012

Ruhsat yenileme tarihi: 23.02.2018

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

06.12.2019