

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AZYTER 15 mg/g tek dozluk göz damlası

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 g çözültide;

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

Tek dozluk göz damlası

Berrak, renksiz ya da hafif sarımsı, yağlı sıvı.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

AZYTER, duyarlı organizmaların neden olduğu pürülan bakteriyel konjonktivit ve *Chlamydia trachomatis*'e bağlı trahomatöz konjonktivitinin lokal antibakteriyel tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler, adolesanlar (12 - 17 yaş) ve çocuklarda (2 - 11 yaş) kullanım:

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:

Sistemik etkisi olmadığından herhangi bir önlem gerekmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Pürülan bakteriyel konjonktivit için, 2 yaşından küçük çocuklarda AZYTER ile ilgili yeterli deneyim bulunmamaktadır (bkz. bölüm 5.1).

Trahomatöz konjonktivit tedavisinde 1-2 yaş grubu çocuklar için doz ayarlaması gerekli değildir. AYZTER, trahomatöz konjonktivit tedavisinde, 1 yaşından küçük çocuklarda yeterli deneyimin mevcut olmaması nedeniyle kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 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.

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.

Trahomatöz konjonktivit tedavisi hariç, söz konusu yaş grubunda yeterli klinik veriler bulunmadığından AZYTER'in 2 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmemektedir.

Yeni doğan bebeklerde bakteriyel konjonktivitin profilaktik tedavisinde kullanılmamalıdır.

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).

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.

Geriatrik 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 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

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, fertilité üzerinde herhangi bir etki öngörülmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler aşğıdaki 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).

İmmün sistem bozuklukları

Çok seyrek : 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 artan göz yaşarması.

Çok seyrek : Göz kapaklarında egzama, göz kapaklarında eritem, göz kapaklarında ödem, göz alerjisi, konjonktival hiperemi, alerjik konjonktivit, konjonktivit, keratit.

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

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 eritromisinin kullanılmasına izin vermektedir.

Edinilmiş direnç prevalansı seçilen türler için coğrafi olarak ve zamanla değişebilir. Dirence ilişkin bölgesel bilgiler, özellikle şiddetli enfeksiyonların tedavisinde yararlıdır. Gerektiğinde, 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*^{\$}
- *Haemophilus parainfluenzae*^{\$}

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

Doğal 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.

\$ Doğal 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.

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), tobramisininin klinik iyileşme oranına (%89,4) hemen hemen eşdeğer bulunmuştur. AZYTER'in mikrobiyolojik rezolüsyon oranı tobramisininkine benzer bulunmuştur.

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

Farklı hasta gruplarıyla ilgili veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik 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

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

Üreme toksisitesi

Oral azitromisin uygulamasının ardından sıçanlarda yapılan embriyotoksisite 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 güvenilirlik 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 geçimsizlięi bulunmamaktadır.

6.3 Raf mrü

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 nitelięi ve içerięi

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 Yönetmelięi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelięi” 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:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

05/10/2012