

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Azyter 15 mg/g picături oftalmice, soluție în recipient unidoză

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare gram de soluție conține dihidrat de azitromicină 15 mg, echivalent cu azitromicină 14,3 mg.
Un recipient unidoză a 250 mg soluție conține dihidrat de azitromicină 3,75 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluție în recipient unidoză. Lichid uleios limpede, incolor până la gălben deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Azyter 15 mg/g picături oftalmice, soluție în recipient unidoză este indicat pentru tratamentul curativ topic antibacterian al conjunctivitei provocate de tulpini sensibile (vezi pct. 4.4 și 5.1):

- conjunctivită bacteriană purulentă, la copii (cu vârsta între 0 și 17 ani) și la adulți.
- conjunctivită trahomatoasă, provocată de *Chlamydia trachomatis* la copii (cu vârsta între 0 și 17 ani) și la adulți (vezi pct. 4.4, „Utilizarea la nou-născuți”).

Trebuie luate în considerare recomandările oficiale cu privire la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți:

Se instilează câte o picătură în fornixul conjunctival, de două ori pe zi, dimineața și seara, pe parcursul a trei zile.

Nu este necesară prelungirea tratamentului peste trei zile.

Respectarea schemei de tratament este importantă pentru succesul tratamentului.

Pacienți vârstnici:

Nu este necesară ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.4 și 5.1)

Mod de administrare
Oftalmică.

Pacientului trebuie să i se recomande:

- să se spele bine pe mâini înainte și după instilație,
- să evite atingerea ochiului sau pleoapelor cu vârful picurătorului din ambalajul unidoză,
- să elimine recipientul unidoză după utilizare și să nu îl păstreze pentru utilizare ulterioară.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la azitromicină, la orice alte macrolide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Picăturile oftalmice, soluție nu trebuie injectate sau înghițite.

Picăturile oftalmice, soluție nu trebuie utilizate pentru injectare peri- sau intraoculară.

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției unei reacții alergice.

Pacientul trebuie informat că nu este necesar să continue instilarea picăturilor oftalmice, soluție, la sfârșitul celei de-a treia zi de tratament, chiar dacă rămân semne reziduale de conjunctivită bacteriană. Ameliorarea simptomatică apare de obicei în decurs de 3 zile. Dacă nu există semne de ameliorare după 3 zile, diagnosticul trebuie reevaluat.

Pacienții cu conjunctivită bacteriană nu trebuie să poarte lentile de contact.

În cazul utilizării sistemice de azitromicină au fost raportate cazuri de hepatită fulminantă care poate duce la insuficiență hepatică letală. În cazul utilizării oftalmice, acest risc nu este relevant deoarece expunerea sistemică la substanța activă este neglijabilă (vezi pct. 5.2).

Hipersensibilitate

Ca și în cazul eritromicinei și al altor macrolide, au fost raportate reacțiile alergice grave foarte rare, inclusiv edemul angioneurotic și anafilaxia (rareori letale), reacțiile dermatologice, inclusiv pustuloză exantematoasă acută generalizată. (PEAG), sindromul Stevens Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET) și reacții medicamentoase cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS). Unele dintre aceste reacții la azitromicină au avut ca rezultat simptome recurente și au necesitat o perioadă mai lungă de observație și tratament.

Dacă apare o reacție alergică, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie instituit un tratament adecvat. Medicii trebuie să fie conștienți de faptul că simptomele alergice pot să reapară atunci când tratamentul simptomatic este întrerupt.

Copii și adolescenți

În privința tratamentului conjunctivitei trahomatoase, nu au fost derulate studii comparative de eficacitate și siguranță cu Azyter 15 mg/g, picături oftalmice, la copii cu vârsta sub 1 an, cu toate acestea nu sunt cunoscute riscuri pentru siguranța utilizării sau diferențe în evoluția bolii pentru a exclude utilizarea la copii cu vârsta sub 1 an pentru această indicație terapeutică, ținând cont de experiența clinică la copii cu vârsta peste 1 an tratați de conjunctivită trahomatoasă și luând în considerare experiența cu Azyter la copii, începând cu cei nou-născuți, tratați de conjunctivită bacteriană purulentă.

Utilizarea la nou-născuți

Pe baza unui consens internațional privind afecțiunile oftalmice și de la nivelul tractului genital, și despre care se presupune că se transmit la nou-născuți, conjunctivita non-trahomatoasă provocată de *Chlamydia trachomatis* și conjunctivita provocată de *Neisseria gonorrhoeae* necesită tratament sistemic.

La nou-născuți și la copiii cu vârsta sub 3 luni, conjunctivita poate fi însoțită de infecții sistemice (de exemplu pneumonie, bacteriemie) cauzate de *Chlamydia trachomatis*. În cazul unor suspiciuni este necesar un tratament sistemic.

Acest tratament nu este destinat utilizării ca tratament profilactic al conjunctivitei bacteriene la sugarii nou-născuți.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile specifice în cazul administrării Azyter.

Datorită absenței concentrațiilor plasmatice detectabile de azitromicină în timpul administrării Azyter prin instilații oculare (vezi pct. 5.2), niciuna dintre interacțiunile cu alte medicamente, descrise în cazul administrării azitromicinei pe cale orală, nu este prevăzută în cazul administrării picăturilor oftalmice, soluție.

În cazul administrării concomitente a tratamentului cu alt medicament sub formă de picături oftalmice, soluție, trebuie respectat un interval de 15 minute între instilarea celor două soluții. Azyter trebuie administrat ultimul.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Deoarece expunerea sistemică la azitromicină este neglijabilă, nu sunt anticipate efecte asupra sarcinii. Azyter poate fi utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Date limitate indică faptul că azitromicina se excretă în laptele uman, dar, având în vedere doza și disponibilitatea sistemică scăzute, cantitățile care ajung la nou-născut sunt neglijabile. În consecință, alăptarea este posibilă în timpul tratamentului.

Fertilitatea

Datele provenind din studiile la animale nu sugerează că tratamentul cu azitromicină poate avea vreun efect asupra fertilității la masculi sau femele. Datele provenind din studiile la om lipsesc. Cu toate acestea, dat fiind că expunerea sistemică la azitromicină este neglijabilă, nu sunt anticipate efecte asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

După instilare, este posibilă apariția temporară a vederii încețoșate. În acest caz, pacientului trebuie să i se recomande să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor până la restabilirea vederii normale.

4.8 Reacții adverse

În timpul studiilor clinice și potrivit datelor privind siguranța după punerea pe piață a Azyter picături oftalmice, soluție, s-au raportat următoarele semne și simptome legate de tratament:

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
Angioedem*, hipersensibilitate

Tulburări oculare

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
Disconfort ocular (prurit, senzație de arsură, senzație de înțepătură) după instilare.

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
Vedere încețoșată, senzație de ochi lipicioși, senzație de corp străin în ochi după instilare.

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Conjunctivită*, conjunctivită alergică*, keratită*, eczemă la nivelul pleoapelor*, edeme la nivelul pleoapelor*, alergie oculară*, hiperemie conjunctivală, hipersecreție lacrimală după instilare, eritem la nivelul pleoapelor.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)

Necroliză epidermică toxică, reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice, sindrom Stevens-Johnson, dermatită exfoliativă, pustuloză exantematoasă acută generalizată (PEAG).

*reacția adversă nu a fost observată în cadrul studiilor clinice cu Azyter. Incluziunea reacției adverse se bazează pe experiența de după punerea pe piață. Frecvența a fost atribuită pe baza formulei 3/X, unde X reprezintă dimensiunea globală a eșantionului care a însumat toate studiile și testele clinice relevante, calculele ducând la o valoare a frecvenței de 3/879, respectiv „mai puțin frecvente”.

^s prin extrapolarea expunerii sistemice

Copii și adolescenți

În cadrul studiilor clinice la copii și adolescenți, profilul de siguranță a fost similar cu cel stabilit la adulți și nu au fost observate reacții adverse suplimentare. De asemenea, profilul de siguranță la diferite subseturi de populație pediatrică au fost similare (vezi pct. 5.1).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Volumul total de azitromicină în ambalajul unidoză care conține o cantitate suficientă pentru tratamentul ambilor ochi este prea mic pentru a provoca reacții adverse după administrarea eronată pe cale intravenoasă sau orală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice, codul ATC: S01AA26

Mod de acțiune

Azitromicina este un antibiotic macrolid de generația a doua, care aparține grupului azalidelor. Aceasta inhibă sinteza proteinelor bacteriene prin legarea de subunitatea ribozomală 50S și prevenirea translocării peptidelor.

Mecanism de rezistență

În general, s-a raportat că rezistența diferitelor specii bacteriene la macrolide apare printre mecanismele asociate cu modificarea locului țintă, modificarea antibioticului sau transportul modificat al antibioticului (eflux). La nivelul bacteriei s-au descris diferite sisteme de pompă de eflux. Un sistem de eflux important la nivelul streptococilor este reprezentat de genele *mef*, care determină rezistență limitată la macrolide (fenotipul M). Modificarea țintei este controlată de metilaze *erm* codificate (fenotipul MLS_B) și determină rezistență încrucișată la mai multe clase de antibiotice (vezi mai jos).

Există o rezistență încrucișată completă între eritromicină, azitromicină, alte macrolide și lincosamide și streptogramina B pentru *Streptococcus pneumoniae*, streptococii beta-hemolitici de grup A, *Enterococcus spp.* și *Staphylococcus aureus*, incluzând *S. aureus* rezistent la meticilină (MRSA).

Mutantele constitutive în tulpinile cu rezistență indusă de *erm(A)* sau *erm(C)* pot fi selectate *in vitro* la frecvențe scăzute de aproximativ 10⁻⁷ unități formatoare de colonii (ufc), în prezența azitromicinei.

Valori critice

Lista microorganismelor prezentate în continuare a fost stabilită în conformitate cu indicațiile terapeutice (vezi pct. 4.1).

Vă rugăm să rețineți că valorile critice și spectrul de activitate *in vitro*, prezentate în continuare, sunt cele valabile pentru utilizarea sistemică. Este posibil ca aceste valori critice să nu fie valabile pentru administrarea topică oftalmică a medicamentului, datorită concentrațiilor locale atinse și condițiilor locale fizico-chimice, care pot influența activitatea globală a medicamentului la nivelul locului de administrare.

Conform EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, Comitetul european pentru testarea sensibilității antimicrobiene) au fost definite următoarele valori critice pentru azitromicină:

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

**spp include toate speciile acestui gen*

Pentru alte specii, EUCAST permite ca eritromicina să poată fi utilizată pentru determinarea sensibilității bacteriilor enumerate la azitromicină.

Prevalența rezistenței dobândite poate varia în funcție de aria geografică și în timp pentru speciile selectate, fiind necesare informații despre rezistența locală, în special pentru tratamentul infecțiilor severe. Dacă este necesar, trebuie cerut sfatul unui specialist, când prevalența locală a rezistenței este de așa natură încât utilitatea antibioticului este discutabilă, cel puțin în anumite tipuri de infecții.

Tabel: Spectrul antibacterian al azitromicinei pentru specii bacteriene relevante pentru indicații

Specii frecvent sensibile
Microorganisme aerobe Gram-pozitiv
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ¹
<i>Haemophilus influenzae</i> [§]
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> [§]
Alte microorganisme
<i>Chlamydia trachomatis</i> *
Specii pentru care rezistența dobândită poate constitui o problemă
Microorganisme aerobe Gram-pozitiv
<i>Staphylococcus aureus</i> (rezistent la meticilină și sensibil la meticilină)
<i>Staphylococcus coagulazo-negativ</i> , (rezistent la meticilină și sensibil la meticilină)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococci viridans</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus</i> de grup G
Microorganisme cu rezistență înăscută
Microorganisme aerobe Gram-pozitiv
<i>Corynebacterium spp.</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
Microorganisme aerobe Gram-negativ
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Acinetobacter</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>

* Eficacitatea clinică este demonstrată de microorganisme sensibile izolate pentru indicațiile aprobate.

§ Sensibilitate naturală intermediară

¹ Conjunctivita provocată de *Neisseria gonorrhoeae* necesită tratament sistemic (vezi pct. 4.4).

Informații provenite din studiile clinice

- Conjunctivită trahomatoasă provocată de *Chlamydia trachomatis*
Azyter a fost evaluat într-un studiu cu durata de două luni, randomizat, în dublu-orb, care a comparat Azyter cu o doză unică orală de azitromicină pentru tratamentul trahomului la 670 de copii (cu vârsta cuprinsă între 1 și 10 ani). Variabila privind eficacitatea primară a fost reprezentată de vindecarea clinică în ziua 60, și anume trahom folicular (TF) de grad 0 (pe scala OMS de clasificare simplificată). În ziua 60, frecvența vindecării clinice cu Azyter administrat sub formă de instilații de două ori pe zi, timp de 3 zile (96,3%) nu a fost inferioară celei cu azitromicină orală (96,6%).
Eficacitatea clinică a Azyter-ului (instilat de două ori pe zi timp de 3 zile) în tratamentul curativ și profilactic de masă al trahomului la o întreagă populație (începând cu nou-născuții) dintr-un district din nordul Camerunului (112000 subiecți) a fost evaluată într-un studiu multicentric, deschis, cu un singur braț, de faza IV. Au fost efectuate trei perioade anuale de tratament. Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost prevalența trahomului activ, de exemplu, inflamația trahomatoasă foliculară sau inflamația trahomatoasă intensă (TF+TI0 sau TF+TI+). În scopul analizei, evaluarea clinică a trahomului a fost realizată în fiecare an pe un eșantion de 2400 de copii cu vârsta între 1 și 10 ani, selecțai folosind o metodă de eșantionare aleatorie de grup. Prevalența trahomului activ (TF+TI0 sau TF+TI+) a fost de 31,1% în anul 0 (înaintea instilărilor de Azyter) și a scăzut la 6,3% în anul 1, 3,1% în anul 2 și 3,1% în anul 3. La nivelul întregii populații, nu au apărut reacții adverse grave legate de studiul clinic.
- Conjunctivită bacteriană purulentă
Azyter a fost evaluat într-un studiu randomizat, orb pentru investigator, care a comparat Azyter,

instilat de două ori pe zi, timp de 3 zile, cu tobramicină 0,3% sub formă de picături oftalmice, instilată la fiecare două ore, timp de 2 zile, apoi de patru ori pe zi, timp de 5 zile, pentru tratamentul conjunctivitei bacteriene purulente la 1043 pacienți (grupul cu intenție de tratament), incluzând 109 copii cu vârsta de cel mult 11 ani, dintre care 5 erau nou-născuți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 27 de zile) și 38 sugari și copii mici (cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și 23 de luni). În grupul cu tratament conform protocolului (n=471) nu au existat nou-născuți și numai 16 sugari și copii mici. Studiul clinic a fost efectuat în diferite zone din Europa, Africa de Nord și India. Variabila de eficacitate primară a fost vindecarea clinică în ziua a 9-a în grupul cu tratament conform protocolului, definită prin scorul 0 atât în ceea ce privește infecția conjunctivală bulbară cât și secreția purulentă. În ziua a 9-a, frecvența de vindecare clinică cu Azyter (87,8%) nu a fost inferioară celei obținute cu tobramicină (89,4%). Frecvența de vindecare microbiologică în cazul Azyter a fost comparabilă cu cea a tobramicinei.

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța utilizării Azyter la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani a fost demonstrată în cadrul unui studiu clinic randomizat, mascat pentru investigator, care a comparat Azyter cu tobramicina la 282 de pacienți diagnosticați cu conjunctivită bacteriană purulentă (incluzând 148 de pacienți în subgrupa de vârstă 0-24 de luni). Pacienții au fost tratați fie cu Azyter, instilat de două ori pe zi, fie cu tobramicină 0,3%, picături oftalmice, instilată la fiecare două ore timp de 2 zile iar apoi de patru ori pe zi timp de 5 zile. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost vindecarea clinică a ochiului cel mai afectat la ziua 3 în cazul pacienților care la ziua zero prezentau culturi bacteriene. S-a demonstrat că vindecarea clinică a ochiului cel mai afectat la ziua 3 a fost semnificativ superioară în cazul Azyter (47%) față de tobramicină (28%). La ziua 7, 89% din pacienții tratați cu Azyter erau vindecați, față de 78% dintre cei tratați cu tobramicină. Nu au fost observate diferențe statistice între grupurile de tratament din punctul de vedere al evoluției bacteriologice la ziua 7.

Azyter (instilat de două ori pe zi timp de 3 zile) a fost bine tolerat la toate grupele de vârstă în cadrul acestui studiu de largi dimensiuni la copii și adolescenți. Reacțiile adverse observate la pacienții pediatrici au reprezentat un subset al celor observate anterior la adulți; nu au fost identificate reacții adverse noi la copii. Mai mult decât atât, nu au fost observate modele de riscuri clinice specifice grupelor de vârstă. Durata scurtă a tratamentului cu azitromicină 1,5%, numărul redus de instilații necesare și ușurința instilării la copii au fost apreciate pozitiv atât de copii cât și de părinții acestora.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Azitromicina nu a fost detectată în sângele pacienților cu conjunctivită bacteriană, după instilarea Azyter în doză recomandată (limită de detecție: 0,0002 μg/ml de plasmă).

Copii și adolescenți

Studiile farmacocinetice au fost efectuate doar la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

La animale, azitromicina a provocat fosfolipidoză reversibilă. Acest efect a fost observat după expuneri orale de aproximativ 300 de ori mai mari față de expunerea maximă la om după administrarea oftalmică, indicând o relevanță scăzută pentru utilizarea clinică.

Investigațiile electrofiziologice au demonstrat că azitromicina prelungește intervalul QT.

Potențialul carcinogen

Nu s-au efectuat studii pe termen lung la animale pentru a evalua potențialul carcinogen.

Potențialul mutagen

Nu există dovezi privind potențialul de apariție a mutațiilor genetice și cromozomiale în modelele de testare *in vivo* și *in vitro*.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Nu s-au observat efecte teratogene în studiile privind embriotoxicitatea la șobolani, după administrarea orală a azitromicinei. La șobolani, dozele de azitromicină de 100 și 200 mg/kg și zi au dus la întârzieri ușoare în osificarea fetală și în creșterea ponderală maternă. În studiile peri- și postnatale la șobolani s-au observat retardări ușoare în urma tratamentului cu azitromicină în doze egale cu și mai mari de 50 mg/kg și zi. Aceste efecte s-au observat după administrarea orală, la expuneri de 100 de ori mai mari față de expunerea maximă la om, după administrarea oftalmică. Datorită limitei de siguranță crescute, aceste constatări nu reprezintă un risc relevant asupra funcției de reproducere la om.

Toxicitate oculară

Administrarea oftalmică a Azyter picături oftalmice la animale, de două sau de trei ori pe zi, pe parcursul a 28 de zile, nu a demonstrat niciun efect toxic local sau sistemic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Trigliceride cu lanț mediu.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

După deschiderea recipientului unidoză, picăturile oftalmice, soluție trebuie utilizate imediat. Eliminați recipientul unidoză deschis imediat după prima utilizare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra recipientele unidoză în plicuri pentru a fi protejate de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Recipient unidoză din polietilenă cu densitate joasă, fiecare conținând 0,25 g, introdus într-un plic.

Mărimea ambalajului: cutie cu șase recipiente unidoză.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

LABORATOIRES THEA

12, rue Louis Blériot

63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2

FRANȚA

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5881/2013/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoire Autorizație Octombrie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2018