

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Azyter 15 mg/g, øyedråper, oppløsning i endosebeholder

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert gram oppløsning inneholder 15 mg azitromycindihydrat tilsvarende 14,3 mg azitromycin.
En endosebeholder med 250 mg oppløsning inneholder 3,75 milligram azitromycindihydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, oppløsning i endosebeholder.
Klar, fargeløs til svakt gul, oljete væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

AZYTER 15 mg/g, øyedråper, oppløsning i endosebeholder er indisert til lokal antibakteriell kurativ behandling av konjunktivitt forårsaket av følsomme stammer (se pkt. 4.4 og 5.1):

- Purulent bakteriell konjunktivitt hos barn (fra nyfødte til 17 år gamle) og voksne.
- Trakomatøs konjunktivitt forårsaket av *Chlamydia trachomatis* hos barn (fra nyfødte til 17 år gamle) og voksne (se pkt. 4.4 "Bruk hos nyfødte").

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksen populasjon

Drypp en dråpe i konjunktivalsekken to ganger daglig, morgen og kveld, i tre dager.

Det er unødvendig å forlenge behandlingen utover tre dager.

Det er viktig å følge doseringsregimet for å lykkes med behandlingen.

Eldre pasienter

Ingen dosejustering er nødvendig.

Pediatrisk populasjon

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.1).

Administrasjonsmåte

Okulær bruk.

Pasienten bør rådes til å:

- vaske hendene grundig før og etter drypping,
- unngå å berøre øyet eller øyelokkene med dråpespissen av endosebeholderen,
- kaste endosebeholderen etter bruk, og ikke oppbevare den for senere bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor azitromycin eller overfor andre makrolider eller hjelpestoffet listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Øyedråpeoppløsningen bør ikke injiseres eller svelges.

Øyedråpeoppløsningen bør ikke brukes til peri-eller intra-okulær injeksjon.

Dersom det oppstår en allergisk reaksjon bør behandlingen seponeres.

Pasienten bør informeres om at det ikke er nødvendig å fortsette å dryppe øyedråpeoppløsningen etter avsluttet behandling tredje dag, selv om det fortsatt er tegn på bakteriell konjunktivitt.

Symptomlindring oppstår vanligvis innen 3 dager. Hvis det ikke er tegn til bedring etter 3 dager, bør diagnosen revurderes.

Kontaktlinser bør ikke brukes av pasienter med bakteriell konjunktivitt.

Ved systemisk bruk av azitromycin er det rapportert om tilfeller av fulminant hepatitt, som potensielt kan føre til livstruende leversvikt. Ved bruk i øyet er denne risikoen ikke relevant da systemisk eksponering av virkestoffet er neglisjerbar (se pkt 5.2).

Overfølsomhet

Som for erytromycin og andre makrolider, er det rapportert sjeldne, alvorlige allergiske reaksjoner, inkludert angioødem og anafylaksi (sjelden fatalt), samt dermatologiske reaksjoner som akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (sjeldent fatalt) og legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). Noen av disse reaksjonene med azitromycin ga tilbakevendende symptomer og krevde en lengre periode med observasjon og behandling.

Dersom en allergisk reaksjon inntreffer skal legemidlet seponeres og passende behandling initieres. Leger bør være klar over at allergiske symptomer kan komme tilbake når symptomatisk behandling avsluttes.

Pediatrisk populasjon

Med hensyn til behandling av trakomatøs konjunktivitt, er det ikke utført sammenlignende sikkerhets- og effektstudier med Azyter 15 mg/g øyedråper hos barn under ett år, men det er ingen kjente sikkerhetsproblemer eller forskjeller i sykdomsprosess som skulle utelukke bruk hos barn under ett år ved denne indikasjonen, basert på klinisk erfaring hos barn over ett år ved behandling av trakomatøs konjunktivitt samt erfaring med Azyter hos barn fra fødsel ved behandling av purulent bakteriell konjunktivitt.

Bruk hos nyfødte

Basert på internasjonal konsensus om sykdommer i øyet og genitalia som kan overføres til nyfødte, krever ikke-trakomatøs konjunktivitt forårsaket av *Chlamydia trachomatis* og konjunktivitt forårsaket av *Neisseria gonorrhoeae* en systemisk behandling.

Hos nyfødte og spedbarn under 3 måneder kan konjunktivitt ledsages av systemisk infeksjon (f.eks. pneumoni, bakteremi) forårsaket av *Chlamydia trachomatis*. Ved alvorlig mistanke bør systemisk behandling vurderes.

Denne behandlingen er ikke beregnet til bruk som profylaktisk behandling av bakteriell konjunktivitt hos nyfødte.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen spesifikke interaksjonsstudier er blitt utført med Azyter.

På grunn av at det ikke finnes påvisbare konsentrasjoner av azitromycin i plasma under administrasjon av Azyter til okulær bruk (se pkt. 5.2), er ingen av de interaksjoner med andre legemidler som er beskrevet for oralt administrert azitromycin forventet ved bruk av øyedråpeoppløsningen.

Ved samtidig behandling med andre øyedråpeoppløsninger, bør det være et intervall på 15 minutter mellom drypping av de to oppløsningene. Azyter bør være det siste som dryppes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Ettersom systemisk eksponering av azitromycin er minimal, er det ikke forventet noen effekt under graviditet. Azyter kan benyttes under graviditet.

Amming

Begrensede data tyder på at azitromycin utskilles i morsmelk, men på grunn av lav dose og lav systemisk tilgjengelighet, er doser som tas av den nyfødte ubetydelige. Følgelig er amming mulig under behandlingen.

Fertilitet

Data fra studier på dyr indikerer ikke en effekt av behandling med azitromycin på kvinnelig eller mannlig fertilitet. Data fra mennesker mangler. Likevel forventes ingen effekt på fertilitet, da systemisk eksponering av azitromycin er neglisjerbar.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Synet kan være forbigående uklart etter drypping. I slike tilfeller bør pasienten rådes til å unngå å kjøre eller bruke maskiner før normalt syn er gjenvunnet.

4.8 Bivirkninger

I kliniske studier og i henhold til sikkerhetsdata etter markedsføring av Azyter øyedråpeoppløsning, ble følgende behandlingsrelaterte tegn og symptomer rapportert:

Forstyrrelser i immunsystemet:

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Angioødem*, overfølsomhet.

Øyesykdommer:

Svært vanlige ($\geq 1 / 10$)

Okulært ubehag (kløe, brennende følelse, svie) ved drypping.

Vanlige ($\geq 1 / 100$, $< 1 / 10$)

Tåkesyn, følelse av klebrige øyne, følelse av fremmedlegemer ved drypping.

Mindre vanlige ($\geq 1 / 1000$, $< 1 / 100$)

Konjunktivitt*, allergisk konjunktivitt*, keratitt*, øyelokksekssem*, øyelokksødem*, øyeallergi*, konjunktival hyperemi, økt tåredannelse ved drypping, erytem på øyelokket.

Hud- og underhudssykdommer:

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Toksisk epidermal nekrolyse[§], legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer[§], Stevens-Johnsons syndrom[§], eksfoliativ dermatitt[§], akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP)[§].

* bivirkningen er ikke observert i kliniske studier med Azyter. Inklusjon av bivirkning er basert på data rapportert etter markedsføring. Frekvensen er tildelt basert på 3/X, hvor X representerer total utvalgsstørrelse oppsummert på tvers av alle relevante kliniske studier, som er 3/879 og gir “mindre vanlige”.

§ ved ekstrapolering av systemisk eksponering

Pediatrisk populasjon

I pediatriske kliniske studier var sikkerhetsprofilen tilsvarende den hos voksne, og det ble ikke påvist noen nye bivirkninger. Sikkerhetsprofilen var også lik i de forskjellige pediatriske undergruppene (se pkt. 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via Statens legemiddelverk

Nettside: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Den totale mengden av azitromycin i en endosebeholder inneholder en tilstrekkelig mengde for behandling av begge øyne, men det er for lite til å indusere bivirkninger etter utilsiktet intravenøs eller oral administrering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antibiotika, ATC-kode: S01AA26

Virkningsmekanisme

Azitromycin er et andre-generasjons makrolidantibiotikum som tilhører azalidgruppen.

Det hemmer syntesen av bakterielle proteiner ved å binde seg til den ribosomale subenheten 50S og hindre peptidtranslokasjon.

Resistensmekanisme

Vanligvis har ulike bakteriers resistens overfor makrolider forekommet ved tre mekanismer assosiert med endring av målområde, modifisering av antibiotikum, eller endret antibiotikum-transport (effluks). Ulike effluks-pumpesystemer har blitt beskrevet i bakterier. Et viktig efflux-system i streptokokker er gitt av *mef*-gener og resulterer i en resistens begrenset til makrolider (M fenotype). Endring av målområde er kontrollert av *erm*-kodet methylaser (MLS_B fenotype) og resulterer i kryssresistens til flere grupper av antibiotika (se nedenfor).

En komplett kryssresistens eksisterer mellom erytromycin, azitromycin, andre makrolider og linkosamider og streptogramin B for *Streptococcus pneumoniae*, beta-hemolytiske streptokokker gruppe A, *Enterococcus* spp. og *Staphylococcus aureus*, inkludert meticillinresistente *S. aureus* (MRSA).

Konstitutive mutanter av induserbare resistente stammer med *erm*(A) eller *erm*(C) kan selekteres *in vitro* ved lave frekvenser $\sim 10^{-7}$ cfu i nærvær av azitromycin.

Brytningspunkter

Listen over mikroorganismer som presenteres i det følgende er målrettet mot indikasjoner (se avsnitt 4.1.).

Merk at brytningspunktene og spekteret for *in-vitro*-aktivitet som presenteres i det følgende er de som gjelder ved systemisk bruk. Disse brytningspunktene gjelder kanskje ikke lokal okulær bruk av legemidlet på grunn av de lokale konsentrasjoner som oppnås og de lokale fysiokjemiske forhold som kan påvirke den samlede aktiviteten av legemidlet på applikasjonsstedet.

Ifølge EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) er følgende brytningspunkter definert for azitromycin:

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

**spp* inkluderer alle arter av slekten

For andre arter, tillater EUCAST at erytromycin kan brukes til å bestemme de oppførte bakterienes følsomhet for Azitromycin.

Forekomsten av ervervet resistens kan variere geografisk og over tid for utvalgte arter og lokal informasjon om resistens er ønskelig, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner. Ekspertråd bør søkes ved behov, når den lokale prevalensen er slik at nytten av legemidlet i det minste for noen typer infeksjoner er tvilsom.

Tabell: Antibakterielt spekter for azitromycin for bakteriearter som er relevante for indikasjonene

Vanligvis følsomme arter
Aerobe Gram-negative
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ¹
<i>Haemophilus influenzae</i> [§]
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> [§]
Andre mikroorganismer
<i>Chlamydia trachomatis</i> *
Arter hvor ervervet resistens kan være et problem
Aerobe Gram-positive
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinresistent og meticillinfølsomme)
<i>Staphylococcus</i> , koagulase negative (meticillinresistent og meticillinfølsomme)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptokokker viridans</i>
<i>Streptokokker agalactiae</i>

Streptokokker gruppe G
Naturlig resistente organismer
Aerobe Gram positive
<i>Corynebacterium</i> spp.
<i>Enterococcus faecium</i>
Aerobe Gram-negative
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Acinetobacter</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>

* Klinisk effekt er vist ved sensitive isolerte organismer for godkjente indikasjoner.

\$ Naturlig middels følsomhet

¹ Konjunktivitt forårsaket av *Neisseria gonorrhoeae* krever en systemisk behandling (se pkt. 4.4).

Informasjon fra kliniske studier

- Trakomatøs konjunktivitt forårsaket av *Chlamydia trachomatis*.

Azyter ble evaluert i en to-måneders, randomisert, dobbelt-blind studie som sammenligner Azyter med en enkelt oral dose av azitromycin for behandling av trakom hos 670 barn (1-10 år). Den primære effektvariabelen var kliniske helbredelse på dag 60 dvs. en grad TF0 (forenklet WHO graderingsskala). På dag 60 var den kliniske helbredelsesraten for Azyter dryppet 2 ganger daglig i 3 dager (96,3 %) ikke dårligere enn den for oral azitromycin (96,6 %).

Klinisk effekt av Azyter (dryppet to ganger daglig i 3 dager) ved kurativ og profylaktisk massebehandling av trakom av en samlet populasjon (fra fødsel) i et nordlig distrikt i Kamerun (112 000 forsøkspersoner) ble undersøkt i en multisenter, åpen, fase IV-studie med én behandlingsgruppe. Treårige behandlingsperioder ble gjennomført. Det primære effektendepunktet var prevalens av aktivt trakom, dvs. trakomatøs inflammasjonsfollikulær eller trakomatøs inflammasjonsintens (TF+TI0 eller TF+TI+). Til analyseformål ble klinisk vurdering av trakom utført hvert år i en gruppe på 2400 barn ≥ 1 og < 10 år basert på tilfeldig gruppeutvalg. Prevalensen av aktivt trakom (TF+TI0 eller TF+TI+) var 31,1 % i år 0 (før drypping av Azyter) og falt til 6,3 % i år 1, 3,1 % i år 2 og 3,1 % i år 3.

I hele populasjonen var det ingen alvorlige bivirkninger relatert til studielegemidlet.

- Purulent bakteriell konjunktivitt.

Azyter ble evaluert i en randomisert, investigator-maskert studie som sammenlignet Azyter, dryppet to ganger daglig i 3 dager, med tobramycin 0,3 % øyedråper, dryppet annenhver time i 2 dager og deretter fire ganger daglig i 5 dager, for behandling av purulent bakteriell konjunktivitt hos 1043 pasienter (ITT sett), deriblant 109 barn opp til 11 år og hvorav 5 var nyfødt spedbarn (0 til 27 dager) og 38 spedbarn og småbarn (28 dager til 23 måneder). I Per protokoll gruppen (n = 471), var det ingen nyfødte og bare 16 spedbarn og småbarn. Den kliniske studien ble utført i ulike områder i Europa, Nord-Afrika, og India. Den primære effektvariabelen var klinisk helbredelse på dag 9 i PP-gruppen, definert som en score på 0 for både bulbar konjunktival injeksjon og purulent sekresjon. På dag 9 var klinisk helbredelsesrate for Azyter (87,8 %) ikke dårligere enn den for tobramycin (89,4 %). Mikrobiologisk resolusjonsrate for Azyter var sammenligbar med den for tobramycin.

Pediatrisk populasjon

Effekt og sikkerhet av Azyter hos pediatriske pasienter ≤ 18 år ble vist i en randomisert, utprøvermaskert studie sammenlignet med tobramycin hos 282 analyserte pasienter med diagnosen purulent bakteriell konjunktivitt (inkludert 148 pasienter i undergruppen 0 dager - < 24 måneder). Pasientene fikk Azyter dryppet to ganger daglig i 3 dager eller tobramycin 0,3 % øyedråper dryppet annenhver time i 2 dager, etterfulgt av fire ganger daglig i 5 dager. Det

primære effektendepunktet var klinisk kurering i det verste øyet på dag 3 for pasienter med positive bakteriekulturer på dag 0. Klinisk kurering i det verste øyet på dag 3 ble vist å være signifikant høyere med Azyter (47 %) enn med tobramycin (28 %). På dag 7 var 89 % av pasientene behandlet med Azyter kurert mot 78 % med tobramycin. Det ble ikke funnet noen statistisk forskjell mellom behandlingsgruppene i bakteriefrihet på dag 7.

Azyter (dryppet to ganger daglig i 3 dager) ble godt tolerert i denne store studien i alle aldersgrupper av den pediatrike populasjonen. Bivirkningene som ble observert hos pediatrike forsøkspersoner var en undergruppe av de som tidligere var observert hos voksne, og ingen nye bivirkninger ble påvist hos pediatrike forsøkspersoner. Det var heller ingen åpenbare aldersrelaterte negative kliniske mønstre. Den korte behandlingstiden med Azithromycin 1,5 %, de lave antallet dryppinger som var nødvendig og det at det er lett å dryppe dråper hos barn ble verdsatt av både barn og foreldre.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Azithromycin ble ikke påvist i blodet til pasienter med bakteriell konjunktivitt etter drypping av Azyter i anbefalt dose (deteksjonsgrense: 0,0002 µg/ml plasma).

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikkstudier har kun blitt utført hos voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I dyr forårsaket azitromycin reversibel fosfolipidose. Denne effekten ble observert etter oral eksponering som var rundt 300 ganger den maksimale humane eksponering etter okulær administrering og indikerer liten klinisk relevans.

Elektrofysiologiske undersøkelser har vist at azitromycin forlenger QT-intervallet.

Karsinogenitet

Langtidsstudier på dyr for å evaluere karsinogenitet har ikke blitt utført.

Mutagenitet

Det var ingen bevis for mulig genetiske- og kromosom-mutasjoner i *in vivo* og *in vitro* testmodeller.

Reproduksjonstoksisitet

Ingen teratogene effekter ble observert i embryotoksisitetsstudier hos rotter etter oral administrasjon av azitromycin. I rotter førte azitromycindoser på 100 og 200 mg / kg kroppsvekt / dag til milde retardasjoner i fosterets forbenning og i morens vektøkning. I peri-og postnatale studier i rotter, ble det observert milde retardasjoner etter behandling med azitromycin 50 mg / kg / dag og over. Disse effektene ble sett etter oral administrering ved eksponeringer som var ca. 1000 ganger maksimal human eksponering etter okulær administrasjon. På grunn av den høye sikkerhetsmarginen, peker ikke disse funnene på en relevant risiko for menneskelig reproduksjon.

Okulær toksisitet

Okulær administrasjon av Azyter øyedråper til dyr to eller tre ganger daglig i 28 dager viste ikke noen lokal eller systemisk toksisk effekt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Triglyserider, middels lengde.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

18 måneder.

Etter åpning av enkeltdosebeholderen bør øyedråpeoppløsningen brukes umiddelbart.

Kast den åpnede enkeltdosebeholderen umiddelbart etter første gangs bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C

Oppbevar endosebeholderne i posen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrering eller implantasjon

Endosebeholder , polyetylen, lav tetthet. Hver inneholder 0,25 g, i en pose.

Pakningsstørrelse: eske med seks enkeltdosebeholdere.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

LABORATOIRES THEA

12, rue Louis Blériot

63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2

FRANKRIKE

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10-7953

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. mai 2011

Dato for siste fornyelse: 30. juli 2012

10. OPPDATERINGSDATO

21.12.2018