

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Azyter 15 mg/g, ögondroppar, lösning i endosbehållare

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ett gram lösning innehåller 15 mg azitromycindihydrat som motsvarar 14,3 mg azitromycin.
En endosbehållare med 250 mg lösning innehåller 3,75 milligram azitromycindihydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Ögondroppar, lösning i endosbehållare.
Klar, färglös eller gulaktig, oljig vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Azyter 15 mg/g, ögondroppar, lösning i endosbehållare, är indicerat vid lokal antibakteriell kurativ behandling av konjunktivit som orsakas av känsliga bakteriestammar (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- Purulent bakteriell konjunktivit, hos barn (nyfödda till 17 år) och vuxna.
- Konjunktivit förorsakad av *Chlamydia trachomatis*, hos barn (nyfödda till 17 år) och vuxna (se avsnitt 4.4 "Användning hos nyfödda").

Beakta de officiella riktlinjerna gällande korrekt användning av antibakteriella läkemedel.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

Applicera en droppe i konjunktivalsäcken två gånger dagligen, morgon och kväll, under tre dygn.

Det är inte nödvändigt att förlänga behandlingen till längre än tre dygn.

För att uppnå en framgångsrik behandling är det viktigt att doseringsanvisningarna följs noga.

Äldre

Ingen dosjustering behövs.

Pediatrisk population

Ingen dosjustering behövs (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Administreringssätt

Okulärt.

Patienten ska instrueras att:

- tvätta händerna omsorgsfullt före och efter applicering,
- undvika att vidröra ögonen eller ögonlocken med endosbehållarens droppspets,
- kassera endosbehållaren efter användning och inte förvara den för senare användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot azitromycin, mot något annat makrolidantibiotikum eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Ögondroppslösningen får inte injiceras eller sväljas.

Ögondroppslösningen ska inte användas för periokulära eller intraokulära injektioner.

Om någon allergisk reaktion förekommer ska behandlingen avbrytas.

Patienten ska informeras om att det inte är nödvändigt att fortsätta applicera ögondroppslösning efter att behandlingen pågått i tre dygn, även om tecknen på bakteriell konjunktivit fortfarande skulle kvarstå.

Symtomlindring inträder i allmänhet inom 3 dygn. Om inga tecken på förbättring ses efter 3 dygn ska diagnosen omprövas.

Patienter som har bakteriell konjunktivit ska inte använda kontaktlinser.

Vid systemisk behandling med azitromycin har fall av fulminant hepatit som kan leda till livshotande leversvikt rapporterats. Vid användning i ögonen är denna risk inte relevant, eftersom den systemiska exponeringen för den aktiva substansen är försumbar (se avsnitt 5.2).

Överkänslighet

Liksom för erytromycin och andra makrolider har sällsynta allvarliga allergiska reaktioner rapporterats, däribland angioödem och anafylaxi (sällan med dödlig utgång), hudreaktioner såsom akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) (sällan med dödlig utgång) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS). Några av dessa reaktioner med azitromycin resulterade i återkommande symtom och krävde en längre tids observation och behandling.

Om en allergisk reaktion inträffar ska läkemedlet sättas ut och lämplig behandling inledas. Läkare måste vara medvetna om att de allergiska symtomen kan återkomma när den symtomatiska behandlingen sätts ut.

Pediatrisk population

För behandling av trakomatös konjunktivit, har jämförande kliniska studier inte utförts hos barn under 1 år. Det föreligger dock inga säkerhetsrisker eller skillnader i sjukdomsprocess för att utesluta barn under 1 år vid denna indikation eftersom klinisk erfarenhet finns vid behandling av barn över 1 år med trakomatös konjunktivit och från behandling av nyfödda med purulent bakteriell konjunktivit.

Användning hos nyfödda

På basis av internationell överenskommelse som gäller sjukdomar i ögonen och könsorganen som kan överföras till nyfödda barn kräver icke-trakomkonjunktivit som orsakas av *Chlamydia trachomatis* och konjunktivit som orsakas av *Neisseria gonorrhoeae* systemisk behandling.

Hos nyfödda och spädbarn under 3 månader kan systemisk infektion (till exempel pneumoni, bakteriemi) orsakad av *Chlamydia trachomatis* förekomma samtidigt som konjunktivit. Vid allvarligt misstänkta fall ska systembehandling övervägas.

Detta läkemedel är inte avsett för profylaktisk behandling av bakteriell konjunktivit hos nyfödda barn.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Några särskilda interaktionsstudier har inte utförts med Azyter.

Eftersom azithromycin inte har kunnat detekteras i plasma vid okulär applicering av Azyter (se avsnitt 5.2), förväntas inga interaktioner med andra läkemedel som finns beskrivna för oralt azithromycin när substansen används i ögondropparsform.

Om patienten får samtidig behandling med andra ögondroppslösningar, ska ett tidsintervall på 15 minuter iakttagas mellan appliceringen av de två lösningarna. Azyter ska appliceras sist.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Ingen påverkan på graviditet förväntas eftersom den systemiska exponeringen för azitromycin är försumbar. Azyter kan användas under graviditet.

Amning

Det finns endast begränsat med data som antyder att azitromycin utsöndras i modersmjölken, men mot bakgrund av den låga dosen och läkemedlets låga systemiska tillgänglighet, utgör de doser som nyfödda barn intar en obetydlig mängd. Således är amning tillåtet under behandling med Azyter.

Fertilitet

Djurdata visar ej någon effekt av azitromycinbehandling på manlig eller kvinnlig fertilitet. Humandata saknas. Ingen påverkan på fertilitet förväntas dock eftersom den systemiska exponeringen för azitromycin är försumbar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier gällande effekten på förmågan att framföra fordon eller att använda maskiner har utförts.

Efter applicering kan övergående dimsyn förekomma. I detta fall ska patienten anvisas att undvika bilkörning eller användning av maskiner tills synen har normaliserats.

4.8 Biverkningar

Under kliniska studier och enligt säkerhetsdata som inkommit efter att Azyter beviljats godkännande för försäljning, rapporterades följande behandlingsrelaterade fynd och symtom hos patienter som använde Azyter ögondroppar:

Immunsystemet

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Angioödem*, överkänslighet.

Ögonen

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
Obehag i ögat (klåda, sveda, stickningar) vid applicering.

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Dimsyn, kletig känsla i ögat, känsla av främmande kropp i ögat vid applicering.

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Konjunktivit*, allergisk konjunktivit*, keratit*, ögonlockseksem*, ögonlocksödem*, allergiska reaktioner*, konjunktival hyperemi, ökad tårutsöndring vid applicering, ögonlockserytem.

Hud och subkutan vävnad

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Toxisk epidermal nekrolys[§], läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom[§], Stevens-Johnsons syndrom[§], exfoliativ dermatit[§], akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)[§].

* biverkan som inte observerats under kliniska studier med Azyter. Listningen av biverkningar baseras på användning efter registrering. Frekvensen har beräknats baserat på 3/X, med X representerande det totala sampelstorleken hopsummerat från alla relevanta kliniska studier och undersökningar, vilket ger 3/879 resulterande i "mindre vanlig".

[§] genom extrapolering av systemisk exponering

Pediatrisk population

I pediatrika kliniska studier var säkerhetsprofilen liknande den hos vuxna och inga nya biverkningar identifierades. Säkerhetsprofilen i de olika pediatrika grupperna var också lika (se avsnitt 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Den totala mängden azitromycin i en endosbehållare som innehåller en tillräckligt stor dos ögondroppar för behandling av båda ögonen, är alltför liten för att orsaka biverkningar efter intravenös eller oral administrering som skett av misstag.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antibiotika, ATC-kod: S01AA26

Verkningssätt

Azitromycin är ett andragenerationens makrolidantibiotikum som hör till läkemedelsgruppen azalider. Läkemedlet hämmar syntesen av bakterieproteiner genom att binda sig till 50S-enheten i ribosomerna och genom att förhindra peptidtranslokation.

Resistensmekanism

I allmänhet har det rapporterats tre resistensmekanismer mot makrolider hos olika bakteriearter. Dessa tre mekanismer är associerade med modifikation av målstrukturen, modifikation av antibiotikumet eller förändrad antibiotikatransport (efflux). Olika effluxpumpsystem i bakterier finns beskrivna. Ett viktigt effluxsystem i streptokocker förmedlas genom *mef*-generna och leder till resistens som begränsar sig till makroliderna (fenotyp M). Modifiering av målstrukturen kontrolleras av metylaser som kodas av *erm* (MLS_B-fenotypen) och leder till korsresistens mot flera olika klasser av antibiotika (se nedan).

Det föreligger fullständig korsresistens mellan erytromycin, azitromycin, andra makrolider och linkosamider samt streptogramin B för *Streptococcus pneumoniae*, betahemolytiska streptokocker av grupp A, *Enterococcus* spp. och *Staphylococcus aureus*, inklusive meticillinresistent *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Konstitutiva mutanter av inducerbart resistent stammar med *erm* (A) eller *erm* (B) kan selekteras *in vitro* i låg frekvens (~10⁻⁷ cfu) i närvaro av azitromycin.

Brytpunkter (breakpoints)

Förteckningen av mikroorganismer som anges nedan gäller de godkända indikationerna (se avsnitt 4.1).

Observera att brytpunkterna och det *in vitro*-aktivitetsspektrum som presenteras gäller systemiskt använt antibiotikum. Dessa brytpunkter kanske inte kan tillämpas på läkemedelsprodukter för lokal okulär administration p.g.a. den lokala koncentrationen som nås och de lokala fysikokemiska omständigheterna som kan påverka den totala aktiviteten av läkemedlet på appliceringsstället.

Enligt EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) har följande brytpunkter definierats för azitromycin:

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

*spp inkluderar alla arter av släktet

Då det gäller andra stammar tillåter EUCAST användningen av erytromycin för bestämning av känsligheten av ovannämnda stammar mot azitromycin.

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och med tiden för vissa stammar. Lokal information gällande resistens är önskvärd, särskilt då det gäller behandling av svåra infektioner. Vid behov ska expertråd sökas, om den lokala prevalensen är sådan att läkemedlets användbarhet för behandling av åtminstone vissa former av infektioner är tveksam.

Tabell: Antibakteriellt spektrum för azitromycin mot bakteriestammar som är relevanta för läkemedlets indikation

Vanligen känsliga stammar
Aeroba gramnegativa stammar
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ¹
<i>Haemophilus influenzae</i> ^s
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> ^s
Andra mikroorganismer
<i>Chlamydia trachomatis</i> *
Stammar där förvärvad resistens kan vara ett problem
Aeroba grampositiva stammar
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillinresistent och methicillinkänslig)
<i>Staphylococcus</i> , koagulasnegativ (methicillinresistent och methicillinkänslig)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococci viridans</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus</i> grupp G
Resistent organismer
Aeroba grampositiva stammar
<i>Corynebacterium spp.</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
Aeroba gramnegativa stammar
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Acinetobacter</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>

- * Klinisk effekt har påvisats för enskilda, känsliga organismer inom de godkända indikationerna.
- \$ Naturlig intermediär känslighet
- ¹ Konjunktivit på grund av *Neisseria gonorrhoeae* kräver systemisk behandling (se avsnitt 4.4).

Information från kliniska studier

- Konjunktivit orsakad av *Chlamydia trachomatis*.
Inverkan av Azyter utreddes i en två månader lång, randomiserad, dubbelblindad studie där Azyter jämfördes med en oral engångsdos av azitromycin för behandling av trakom hos 670 barn (1–10 år). Den primära effektvariabeln utgjordes av kliniskt tillfrisknande vid dag 60, d.v.s. grad TF0 (enligt en förenklad variant av WHO-kategoriseringsskalan). Vid dag 60 gav Azyter som applicerades två gånger dagligen i 3 dagar en klinisk utläkningsfrekvens (96,3 %) som inte var lägre än den för oralt azitromycin (96,6 %).
Klinisk effekt av behandling med Azyter (applicerat två gånger dagligen i 3 dagar) vid masskurativ och profylaktisk behandling av trakom i en hel population i norra Kamerun (112 000 individer) utvärderades i en multicenter, öppen, okontrollerad fas IV studie. Tre årliga behandlings-perioder utfördes. Den primära effektvariabeln var prevalensen av aktiv trakom, det vill säga trakomatös inflammation-follikulär eller trakomatös inflammation –intensiv (TF+TI0 eller TF+TI+). För analys utfördes en klinisk undersökning av trakom varje år av 2400 barn, ≥ 1 och < 10 år gamla, slumpvis utvalda. Prevalensen av aktiv trakom (TF+TI0 eller TF+TI+) var 31,1 % år 0 (före behandling med Azyter) och minskade till 6,3 % år 1, till 3,1 % år 2 och till 3,1 % år 3.
I hela studiepopulationen rapporterades inga allvarliga biverkningar i samband med det läkemedel som studerades.
- Purulent bakteriell konjunktivit.
Inverkan av Azyter bedömdes i en randomiserad studie som var blindad för studieläkaren, där man jämförde Azyter-ögondroppar två gånger dagligen i 3 dagar med tobramycin ögondroppar 0,3 % varannan timme i 2 dagar och därefter fyra gånger dagligen i 5 dagar för behandling av purulent bakteriell konjunktivit hos 1043 patienter (intention to treat grupp). I gruppen ingick 109 barn i en ålder av högst 11 år av vilka 5 var nyfödda barn (0 till 27 dagar) och 38 spädbarn och småbarn (28 dagar till 23 månaders ålder). I den grupp som definierades enligt protokollet (n=471) ingick inga nyfödda barn och endast 16 spädbarn och småbarn. Den kliniska studien utfördes inom olika områden i Europa, Nordafrika och Indien. Den primära effektvariabeln utgjordes av kliniskt tillfrisknande vid dag 9 i den grupp som behandlades enligt protokollet. Tillfrisknande definierades som värdet 0 på en klinisk bedömningsskala för konjunktival injektion av ögongloben och för varigt sekret. Vid dag 9 var frekvensen för klinisk utläkning för Azyter (87,8 %) inte lägre än för tobramycin (89,4 %). Frekvensen för mikrobiologisk eradikering efter användningen av Azyter var jämförbar med eradikering efter användning av tobramycin.

Pediatrisk population

Azyters effekt och säkerhet hos pediatriska patienter ≤ 18 år studerades i en randomiserad studie, blindad för studieläkaren, i jämförelse med tobramycin hos 282 patienter med diagnosen purulent bakteriell konjunktivit (omfattande 148 patienter i subgruppen dag 0 - < 24 månader). Patienter erhöll antingen Azyter, instillerat två gånger dagligen i 3 dagar eller tobramycin 0,3 % ögondroppar installerat varannan timme i 2 dagar, därefter 4 gånger dagligen i 5 dagar. Den primära effektvariabeln var klinisk utläkning i det sämsta ögat dag 3 för patienter med positiv bakterieodling dag 0. Klinisk utläkning i det sämsta ögat dag 3 visades vara signifikant bättre för Azyter (47 %) än för tobramycin (28 %). Dag 7 var 89 % av de Azyterbehandlade patienterna botade, jämfört med 78 % för tobramycin. Ingen statistiskt signifikant skillnad förelåg mellan behandlingsgrupperna för den bakteriologiska utläkningen dag 7.

Azyter (instillerat 2 gånger dagligen i 3 dagar) tolererades väl i alla åldersgrupper i denna stora studie i en pediatrisk population. De biverkningar som observerades för barn motsvarade de som observerats tidigare hos vuxna; inga nya biverkningar identifierades hos barn. Vidare

observerades inget åldersrelaterat mönster av klinisk betydelse. Den korta behandlingstiden för Azitromycin 1,5 %, det låga antalet instillationer som behövs och lättheten med applicering av droppar hos barn uppskattades av både barn och föräldrar.

5.2 Farmakokinetik

Azitromycin påvisades inte i blodet hos patienter med bakteriell konjunktivit som fått Azyter enligt rekommenderad dos (gränsen för upptäckt: 0,0002 µg/ml plasma).

Pediatrisk population

Farmakokinetiska studier har bara utförts med vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos djur orsakade azitromycin reversibel fosfolipidos. Denna inverkan observerades efter oral exponering som var mera än 300 gånger större än den maximala exponeringen för människa efter okulär administrering. Fyndet har liten relevans för den kliniska användningen.

Elektrofysiologiska undersökningar har visat att azitromycin förlänger QT-intervallet.

Karcinogen potential

Långtidsstudier med djur har inte genomförts i syfte att bedöma läkemedlets carcinogena egenskaper.

Mutagen potential

Det förelåg inga tecken på att läkemedlet skulle kunna orsaka genetiska och kromosomala mutationer varken *in vivo* eller *in vitro*.

Reproduktionstoxicitet

Inga teratogena effekter observerades i embryotoxicitetsstudier med råttor som fick azitromycin oralt. Hos råttor ledde azitromycindoser på 100 och 200 mg/kg kroppsvikt/dygn till lindrig hämning av ossifikation hos fostret och till viktökning hos modern. I perinatale och postnatale studier med råttor, konstaterades lindrig hämning efter behandling med åtminstone 50 mg/kg/dygn azitromycin. Dessa effekter observerades efter oral administration vid exponeringsgrader som var ungefär 1000 gånger högre än den maximala exponeringen som människan utsätts för efter okulär administrering. Eftersom säkerhetsmarginalen är bred pekar dessa fynd inte på att det skulle föreligga någon relevant risk med tanke på reproduktionen hos människa.

Okulär toxicitet

Administration av Azyter ögondroppar till djur två eller tre gånger dagligen under 28 dygn hade ingen toxisk lokal eller systemisk effekt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Triglycerider, medellång kolkedja.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader

Efter att endosbehållaren öppnats, ska ögondropparna användas omedelbart.

Kassera öppnad endosbehållare omedelbart efter första användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara endosbehållarna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

LPDE-endosbehållare, varje behållare innehåller 0,25 g och de är förpackade i en påse.

Förpackningsstorlek: Kartong med sex endosbehållare.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratoires Théa

12, rue Louis Blériot

63017 Clermont-Ferrand Cedex 2

Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

45202

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 april 2011

Datum för den senaste förnyelsen: 30 juli 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-01-25