

19. august 2013

PRODUKTRESUMÉ

for

Azyter, øjendråber, opløsning, enkeltdosisbeholder

0. D.SP.NR.
27535

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Azyter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
1 gram opløsning indeholder 15 mg azithromycindihydrat svarende til 14,3 mg azithromycin.
En enkeltdosisbeholder med 250 mg opløsning indeholder 3,75 mg azithromycindihydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Øjendråber, opløsning i enkeltdosisbeholder.
Klar, farveløs til svagt gullig, olieagtig væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Azyter er indiceret til lokal antibakteriel kurativ behandling af conjunctivitis forårsaget af følsomme stammer (se pkt. 4.4 og 5.1):

- Purulent bakteriel conjunctivitis hos børn (i alderen fra fødslen til 17 år) samt voksne.
- Conjunctivitis trachomatis forårsaget af *Chlamydia trachomatis*, hos børn (i alderen fra fødslen til 17 år) samt voksne (se pkt. 4.4 "Anvendelse hos nyfødte").

Der bør tages hensyn til officielle retningslinjer for hensigtsmæssig brug af antibiotika.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Voksne

Inddryb 1 dråbe i fornix conjunctivae 2 gange dagligt, morgen og aften, i 3 dage.

Det er ikke nødvendigt at forlænge behandlingen ud over 3 dage.

Overholdelse af dosisbefalingerne er et vigtigt succeskriterium for behandlingen.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Pædiatrisk population

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.1).

Anvendelsesmåde

Okulær anvendelse.

Patienten bør instrueres i:

- at vaske hænder omhyggeligt før og efter instillation.
- at undgå at spidsen af enkeltdosisbeholderen kommer i kontakt med øjet eller øjenlåget.
- at kassere enkeltdosisbeholderen efter brug og ikke beholde den til senere brug.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for azithromycin, andre makrolider eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Øjendråberne bør ikke injiceres eller sluges.

Øjendråberne bør ikke anvendes til peri- eller intraokulær injektion.

I tilfælde af en allergisk reaktion bør behandlingen afbrydes.

Patienten bør informeres om, at det ikke er nødvendigt at fortsætte med at anvende øjendråberne efter endt behandling på 3. dagen, selv om der stadig er tegn på bakteriel conjunctivitis.

Symptomatisk bedring sker generelt inden for 3 dage. Hvis der ikke er tegn på bedring efter 3 dage, bør diagnosen genovervejes.

Patienter med bakteriel conjunctivitis bør ikke bruge kontaktlinser.

Ved systemisk anvendelse af azithromycin er der rapporteret om tilfælde af fulminant hepatitis, som muligvis medfører livstruende leversvigt. Ved okulær anvendelse er denne risiko ikke relevant, da eksponering for det aktive indholdsstof er ubetydeligt (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Vedrørende behandling af conjunctivitis trachomatis er der ikke udført sammenlignelige sikkerheds- og effektstudier med Azyter 15 mg/g øjendråber hos børn under 1 år. Der er dog ingen kendte sikkerhedsproblemer eller forskelle i sygdomsforløbet, der udelukker anvendelsen til denne indikation hos børn under 1 år, når den kliniske erfaring med behandling af conjunctivitis trachomatis hos børn over 1 år samt erfaringen med Azyter i behandlingen af purulent bakteriel conjunctivitis hos børn fra fødslen tages i betragtning.

Anvendelse hos nyfødte

På baggrund af en international konsensus om sygdomme, der omfatter øjet og genitalkanalen og som er tilbøjelige til at blive overført til nyfødte kræver conjunctivitis non-trachomatis forårsaget af *Chlamydia trachomatis* og conjunctivitis forårsaget af *Neisseria gonorrhoeae* systemisk behandling.

Hos nyfødte og spædbørn under 3 måneder kan systemisk infektion (dvs. pneumoni, bakteræmi) på grund af *Chlamydia trachomatis* medføre conjunctivitis. I tilfælde af mistanke, er systemisk behandling påkrævet.

Denne behandling er ikke beregnet til profylaktisk behandling af bakteriel conjunctivitis hos nyfødte børn.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med Azyter.

Da man ikke har fundet påviselige koncentrationer af azithromycin i plasma under administration af Azyter ved okulær anvendelse (se pkt. 5.2) forventes ingen af de interaktioner med andre lægemidler, der er beskrevet for oralt administreret azithromycin at forekomme ved brug af øjendråberne.

Ved samtidig behandling med andre øjendråber bør der gå 15 minutter mellem hver instillation. Azyter bør anvendes til sidst.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Der forventes ingen påvirkning af graviditeten, fordi systemisk eksponering for azithromycin er ubetydelig. Azyter kan anvendes under graviditeten.

Amning

Begrænsede data indikerer, at azithromycin udskilles i brystmælk, men den lave dosis og lave systemiske tilgængelighed taget i betragtning er de doser barnet får ubetydelige. Derfor er amning mulig under behandlingen.

Fertilitet

Data fra dyr antyder ikke at behandling med azithromycin påvirker mandlig eller kvindelig fertilitet. Humane data mangler. Der forventes imidlertid ingen påvirkning af fertilitet, fordi den systemiske eksponering for azithromycin er ubetydelig.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Der er ikke udført undersøgelser af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Der kan forekomme forbigående sløret syn efter instillation. I tilfælde af dette bør patienten tilrådes at undgå at køre bil eller anvende maskiner indtil det normale syn er vendt tilbage.

4.8 Bivirkninger

I kliniske forsøg og sikkerhedsdata indsamlet post-marketing er følgende behandlingsrelaterede tegn og symptomer blevet rapporteret:

Immunsystemet

Ikke almindelig ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Angioødem*, overfølsomhed.

Øjne

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Okulært ubehag (pruritus, brændende eller sviende fornemmelse) efter instillation.

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

Sløret syn, sammenklustret fornemmelse i øjet, følelse af fremmedlegeme i øjet efter instillation.

Ikke almindelig ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Conjunctivitis*, allergisk conjunctivitis*, keratitis*, eksem på øjenlågene*, øjenlågsødem*, øjenallergi*, conjunktival hyperæmi, øget tåreproduktion efter instillation, erytem på øjenlågene.

* Der er ikke observeret bivirkninger i kliniske studier med Azyter. Inklusionen af bivirkninger er baseret på data efter markedsføringen. Frekvensen er tildelt efter 3/X, hvor X repræsenterer den totale studiepopulation opsummeret for alle relevante kliniske studier og forsøg, hvilket er 3/879 resulterende i ”ikke almindelig”.

Pædiatrisk population

I kliniske studier hos pædiatriske patienter var sikkerhedsprofilen den samme som hos voksne og ingen nye bivirkninger blev identificeret. Sikkerhedsprofilen i de forskellige pædiatriske undergrupper var også den samme (se pkt. 5.1).

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via

Sundhedsstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

E-mail: sst@sst.dk

4.9 Overdosering

Den samlede mængde azithromycin i en enkelt dosisbeholder, som er tilstrækkelig til behandling af begge øjne, er for lille til at medføre bivirkninger efter utilsigtet intravenøs eller oral administration.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: S01AA26. Antibiotika.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme

Azithromycin er et andengenerations makrolid antibiotikum, der tilhører azalidgruppen. Det hæmmer proteinsyntesen i bakterier ved at binde sig til den ribosomale 50S subunit og forhindrer peptid-translokation.

Resistensmekanisme

Generelt er forskellige bakterietypers resistens over for makrolider rapporteret at kunne ske ved tre hovedmekanismer: ændring af target site, modifikation af antibiotika eller ændret antibiotikatransport (efflux). Der er beskrevet forskellige efflux pumpesystemer i bakterier. Et vigtigt efflux-system i streptococci er *mef* gener og medfører makrolid-begrænset resistens (M-fænotype). Target modifikation kontrolleres af *erm*-kodede metylaser (MLS_B-fænotype) og resulterer i krydsresistens over for adskillige antibiotikaklasser (se nedenstående).

Der er fuldstændig krydsresistens imellem erythromycin, azithromycin, andre makrolider og lincosamider og streptogramin B for *Streptococcus pneumoniae*, betahæmolytiske streptokokker i gruppe A, *Enterococcus* spp. og *Staphylococcus aureus* herunder methicillin-resistent *S. aureus* (MRSA).

Konstitutive mutanter i inducible resistente stammer med *erm*(A) eller *erm*(C) kan selekteres *in vitro* ved lave frekvenser $\sim 10^{-7}$ cfu ved tilstedeværelse af azithromycin.

Breakpoints

Listen over nedenstående mikroorganismer er blevet målrettet til indikationerne (se pkt. 4.1).

Det bør bemærkes, at de breakpoints og det *in-vitro* aktivitetsspektrum, der er anført nedenfor, gælder for systemisk brug. Disse breakpoints gælder muligvis ikke for topikal okulær anvendelse af lægemidlet på grund af de lokale koncentrationer, der nås og de lokale fysisk-kemiske forhold, der kan påvirke stoffets samlede aktivitet på applikationsstedet.

Ifølge EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) er følgende breakpoints blevet defineret for azihtromycin:

- *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
- *Streptococcus A, B, C, G*: S \leq 0, 25 mg/l og R > 0,5 mg/l

**spp* omfatter alle arter af en slægt.

Ved hjælp af EUCAST kan erythromycin anvendes til at vurdere de anførte bakteriers følsomhed over for azithromycin.

Forekomsten af resistens kan variere geografisk og tidsmæssigt for valgte arter, og lokal information om resistens er ønskelig, især ved behandling af alvorlige infektioner. Om nødvendigt skal der søges ekspertrådgivning, når den lokale forekomst af resistens er sådan, at der kan sættes spørgsmålstejn ved anvendeligheden af lægemidlet til i det mindste nogle typer af infektioner.

Tabel: Azithromycins antibakterielle spektrum for bakterielle arter, der er relevant for indikationerne

Almindelige 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 for hvilke erhvervet resistens kan være et problem
Aerobe gram-positive
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistent og methicillin-følsom)
<i>Staphylococcus coagulase negative</i> (methicillin-resistent og methicillin-følsom)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococci viridans</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus group G</i>
Organismer med medfødt resistens
Aerobe gram-positive
<i>Corynebacterium spp.</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
Aerobe gram-negative
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Acinetobacter</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>

* Klinisk effekt er vist hos følsomme isolerede organismer for de godkendte indikationer.

§ Naturlig middelvirkende følsomhed

¹ Conjunctivitis forårsaget af *Neisseria gonorrhoeae* kræver systemisk behandling (se pkt. 4.4).

Information fra kliniske forsøg

- Conjunctivitis trachomatis forårsaget af *Chlamydia trachomatis*. Azyter blev evalueret i et to måneders, randomiseret, dobbeltblindet studie, hvor det blev sammenlignet med en enkelt oral dosis azithromycin til behandling af trakom hos 670 børn (1-10 år). Den primære effektvariabel var den kliniske helbredelse på dag 60, dvs. grad TF0 (forenklet WHO graderingsskala). På dag 60 var den kliniske helbredelsesrate for Azyter instilleret 2 gange dagligt i 3 dage (96,3%) ikke ringere

end for oral azithromycin (96,6%).

Azyter's kliniske virkning (instillation 2 gange dagligt i 3 dage) i kurativ og profylaktisk behandling af trachom i en hel population (fra fødslen) i et distrikt i det nordlige Cameroon (112.000 personer) blev evalueret i et multicenter, åbent, enkeltgrenet fase IV-studie. Der blev udført 3 årlige behandlingsperioder. Det primære effektslutpunkt var forekomsten af aktiv trachom, dvs. trachomatis inflammation-folikulær eller trachomatis inflammation-intens (TF+TI0 eller TF+TI+). I analysen blev klinisk evaluering af trachom udført hvert år ud fra prøver af 2400 børn i alderen ≥ 1 og < 10 år, som blev udvalgt under anvendelse af vilkårlig klyngerandomisering. Forekomsten af aktiv trachom (TF+TI0 eller TF+TI+) var 31,1% ved år 0 (før Azyter instillationer) og faldt til 6,3% ved år 1; 3,1% ved år 2 og 3,1% ved år 3. I den totale population forekom der ingen bivirkninger i relation til forsøgsmedicinen.

- Purulent bakteriel conjunctivitis.

Azyter blev evalueret i et randomiseret, investigator-blindet studie, hvor Azyter instilleret 2 gange dagligt i 3 dage blev sammenlignet med tobramycin 0,3% øjendråber, instilleret hver anden time i 2 dage og herefter 4 gange dagligt i 5 dage til behandling af purulent bakteriel conjunctivitis hos 1043 patienter (ITT set) herunder 109 børn op til 11 år hvoraf 5 var nyfødte spædbørn (0-27 dage) og 38 spædbørn og småbørn (28 dage-23 måneder gamle). I protokolgruppen (n=471) var der ingen nyfødte og kun 16 spædbørn og småbørn. Det kliniske studie blev udført i forskellige dele af Europa, Nordafrika og Indien. Det primære effektparameter var den kliniske helbredelse på dag 9 i protokolgruppen, hvilket blev defineret som en score på 0 for både bulbær konjunktival injektion og purulent sekretion. På dag 9 var Azyter's kliniske helbredelsesrate (87,8%) non-inferior i forhold til tobramycin (89,4%). Azyter's resolutionsrate var sammenlignelig med tobramycin's.

Pædiatrisk population

I et randomiseret, investigator-blindet studie blev virkningen og sikkerheden af Azyter hos pædiatriske patienter i alderen < 18 år påvist ved sammenligning med tobramycin hos 282 patienter diagnosticeret med purulent bakteriel conjunctivitis (herunder 148 patienter i undergruppen dag 0 - < 24 måneder). Patienterne fik enten Azyter, instilleret 2 gange dagligt i 3 dage eller tobramycin 0,3% øjendråber, instilleret hver anden time i 2 dage og derefter 4 gange dagligt i 5 dage. Det primære effektslutpunkt var den kliniske helbredelse af det inficerede øje på Dag 3 for patienter med positive bakteriekulturer ved Dag 0. Klinisk helbredelse af det inficerede øje ved dag 0 blev vist at være signifikant bedre for Azyter (47%) end for tobramycin (28%). Ved Dag 7 var 89% behandlet med Azyter helbredt versus 78% af patienterne behandlet med tobramycin. Der blev ikke påvist nogen signifikant forskel mellem de to behandlingsgrupper for den bakteriologiske helbredelse ved dag 7.

Azyter (instilleret 2 gange dagligt i 3 dage) var veltolereret i alle aldersgrupper i dette store studie hos pædiatrisk population. Hændelserne, der blev observeret hos de pædiatriske forsøgspersoner var en undergruppe af dem, der allerede var observeret hos voksne. Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger hos de pædiatriske forsøgspersoner. Endvidere var der ikke evidens for nogen aldersrelaterede kliniske problemer. Den korte behandlingstid med azithromycin 1,5%, det lave antal af nødvendige instillationer samt lethed i at instillere dråberne hos børn blev værdsat af både børn og voksne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Azithromycin kunne ikke detekteres i blodet hos patienter med bakteriel conjunctivitis efter instillation af den anbefalede dosis af Azyter (detektionsgrænse: 0,0002 µg/ml plasma).

Pædiatrisk population

Farmakokinetiske studier er kun udført hos voksne.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I dyr forårsagede azithromycin reversibel phospholipidose. Denne effekt blev observeret efter oral eksponering, som var ca. 300 gange større end maksimal human eksponering efter okulær administration, hvilket kun har ringe relevans for klinisk brug.

Elektrofysiologiske undersøgelser har vist, at azithromycin forlænger QT-intervallet.

Carcinogen potentiale

Der er ikke udført langtidsstudier i dyr med henblik på at undersøge det carcinogene potentiale.

Mutagen potentiale

Der var ingen tegn på mulig genetiske og kromosommutationer i *in vivo* og *in vitro* testmodeller.

Reproduktionstoksicitet

Der blev ikke observeret teratogen effekt i embryotoksiske studier med rotter efter oral administration af azithromycin. Hos rotter medførte doser på 100 og 200 mg/kg legemsvægt/dag en svag hæmning af føtal ossifikation og maternel vægtstigning. I peri- og postnatale studier i rotter blev der observeret en svag retardation efter behandling med 50 mg/kg/dag azithromycin og derover. Disse virkninger blev observeret efter oral administration ved eksponeringer, der var ca. 1000 gange større end maksimal human eksponering efter okulær administration. På grund af den høje sikkerhedsmargin tyder disse observationer ikke på en relevant risiko for human reproduktion.

Okulær toksicitet

Okulær administration af Azyter øjendråber til dyr 2 eller 3 gange dagligt i 28 dage viste ingen lokal eller systemisk toksisk effekt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Triglycerider, middelkædelængde.

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder.

Efter åbning af enkeltdosisbeholderen bør øjendråberne anvendes straks.

Den åbnede enkeltdosisbeholder kasseres straks efter førstegangsbrug.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

Enkeltdosisbeholderen opbevares i brevet for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Enkeltdosisbeholder af low-density polyethylen med hver 0,25 g pakket i et brev.

Pakningsstørrelse: Æske med 6 enkeltdosisbeholdere.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Laboratoires Thea

12, rue Louis Blériot

63017 Clermont-Ferrand Cedex 2

Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

47795

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

21. marts 2011

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

19. august 2013