

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Azyter 15 mg/g oční kapky, roztok v jednodávkovém obalu

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram roztoku obsahuje azithromycinum dihydricum 15 mg, což odpovídá azithromycinum 14,3 mg. Jeden jednodávkový obal o obsahu 250 mg roztoku obsahuje azithromycinum dihydricum 3,75 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok v jednodávkovém obalu.
Čirá, bezbarvá až lehce nažloutlá, olejovitá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Azyter 15 mg/g, oční kapky, roztok v jednodávkovém obalu je indikován k lokální antibakteriální kurativní léčbě konjunktivitidy způsobené citlivými kmeny bakterií (viz body 4.4 a 5.1):

- Hnisavá bakteriální konjunktivitida u dětí (od narození do 17 let) a dospělých pacientů.
- Trachomatózní konjunktivitida způsobená bakterií *Chlamydia trachomatis* u dětí (od narození do 17 let) a dospělých pacientů (viz bod 4.4 „Použití u novorozenců“).

Je nutné brát v úvahu oficiální pokyny týkající se správného používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělá populace

Kapejte jednu kapku do spojivkové klenby dvakrát denně, ráno a večer, po dobu tří dnů.

Není nutné prodlužovat léčbu na dobu delší než tři dny.

Pro úspěšnou léčbu je důležité dodržování režimu dávkování.

Starší pacienti:

Není nutná žádná úprava dávky.

Pediatrická populace

Není nutná žádná úprava dávky (viz body 4.4 a 5.1).

Způsob podání

Oční podání.

Pacientům je nutné doporučit:

- aby si důkladně umyli ruce před aplikací a po aplikaci,
- aby se nedotýkali špičkou kapátka jednodávkového obalu oka nebo očních víček,
- aby jednodávkový obal po použití zlikvidovali a neuchovávali jej pro následné použití.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na azithromycin, na kterýkoli jiný makrolid nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Oční kapky, roztok se nesmí aplikovat injekčně ani polykat.

Oční kapky, roztok se nesmí používat pro periokulární nebo intraokulární injekci.

V případě alergické reakce je nutné léčbu ukončit.

Pacienty je nutné informovat, že není nutné pokračovat se vkapáváním očních kapek, roztoku po uplynutí třetího dne léčby, a to ani v případě, že přetrvávají reziduální příznaky bakteriální konjunktivitidy.

K symptomatické úlevě obvykle dochází do 3 dnů. Jestliže po 3 dnech nezaznamenáte žádné známky zlepšení, je nutné zvážit úpravu diagnózy.

Pacienti s bakteriální konjunktivitidou nemají nosit kontaktní čočky.

Při systémovém užívání azitromycinu byly hlášeny případy fulminantní hepatitidy vedoucí k potenciálně život ohrožujícímu jaternímu selhání. Při očním používání není toto riziko relevantní, jelikož systémová expozice aktivní látkou je zanedbatelná (viz bod 5.2).

Hypersenzitivita

Stejně jako u erythromycinu a jiných makrolidů byly hlášeny vzácné závažné alergické reakce, včetně angioneurotického edému a anafylaxe (vzácně fatální), dermatologické reakce, včetně akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), Stevens-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) (vzácně fatální) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS). Některé z těchto reakcí na azithromycin vedly k opakujícímu se výskytu symptomů a vyžadovaly delší dobu pozorování a léčbu.

Pokud dojde k alergické reakci, podávání léčivého přípravku je třeba přerušit a zahájit odpovídající léčbu. Lékaři si mají být vědomi toho, že po přerušení symptomatické léčby může dojít k opětovnému výskytu alergických příznaků.

Pediatrická populace

Při léčbě trachomatózní konjunktivitidy nebyly provedeny srovnávací studie bezpečnosti a účinnosti přípravku Azyter 15 mg/g očních kapek u dětí mladších než 1 rok. Neexistují ale obavy týkající se bezpečnosti přípravku, ani rozdíly v průběhu onemocnění, které by použití přípravku v této indikaci u dětí do 1 roku vyloučily. K tomuto závěru vedly klinické zkušenosti u dětí starších než 1 rok při léčbě trachomatózní konjunktivitidy a zkušenosti s přípravkem Azyter u dětí od narození při léčbě hnisavé bakteriální konjunktivitidy.

Použití u novorozenců

Na základě mezinárodního konsenzu o onemocněních, která postihují oko a pohlavní ústrojí a jsou náchylná k přenosu na novorozené děti, vyžaduje netrachomatózní konjunktivitida způsobená bakterií *Chlamydia trachomatis* a konjunktivitida způsobená bakterií *Neisseria gonorrhoeae* systémovou léčbu.

U novorozenců a kojenců do 3 měsíců věku může systémovou infekci (např. pneumonii, bakteriémií) způsobenou *Chlamydia trachomatis* doprovázet konjunktivitida. V případě podezření je třeba uvážit systémovou léčbu.

Tato léčba není určena pro použití jako profylaktická léčba bakteriální konjunktivitidy u novorozenců dětí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné specifické studie interakcí s přípravkem Azyter.

Vzhledem k absenci detekovatelných koncentrací azithromycinu v plazmě během podávání přípravku Azyter vkapáváním do oka (viz bod 5.2) se neočekává při použití Azyteru žádná z interakcí s jinými léčivými přípravky popsanych u perorálně podávaného azithromycinu.

V případě souběžné léčby jinými očními kapkami, roztoky je nutné respektovat interval 15 minut mezi vkapáváním jednotlivých roztoků. Přípravek Azyter se má vkapávat jako poslední.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Jelikož je systémová expozice azitromycinem zanedbatelná, neočekává se žádný účinek na těhotenství. Přípravek Azyter může být v těhotenství používán.

Kojení

Omezené údaje naznačují, že je azithromycin vylučován do mateřského mléka, ovšem vzhledem k nízké dávce a nízké systémové dostupnosti jsou dávky užití novorozencem zanedbatelné. Kojení je tedy během léčby možné.

Fertilita

Údaje u zvířat nepředpokládají vliv léčby azitromycinem na mužskou a ženskou fertilitu. Údaje u člověka nejsou k dispozici. Jelikož je ale systémová expozice azitromycinem zanedbatelná, neočekává se žádný účinek na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Po vkapání může dojít k dočasnému rozmazanému vidění. V takovém případě se pacientům doporučuje, aby neřídili dopravní prostředky ani neobsluhovali stroje, než se jim vrátí normální vidění.

4.8 Nežádoucí účinky

Během klinických studií a podle údajů o bezpečnosti přípravku Azyter oční kapky, roztok z období po uvedení přípravku na trh byly v souvislosti s léčbou zaznamenány následující známky a příznaky:

Poruchy imunitního systému

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Hypersenzitivita, angioedém*

Poruchy oka

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Oční potíže (pruritus, pálení, štípání) po vkapání.

Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Rozmazané vidění, lepkavý pocit v oku, pocit cizího tělesa v oku po vkapání.

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Konjunktivitida*, alergická konjunktivitida*, keratitida*, ekzém očního víčka*, otok očního víčka*, oční alergie*, hyperemie spojivky, zvýšené slzení po vkapání, erytém očního víčka.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Toxická epidermální nekrolýza[§], léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky[§], Stevens-Johnsonův syndrom[§], exfoliativní dermatitida[§], akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)[§].

* Tyto nežádoucí účinky nebyly pozorovány během klinických studií s přípravkem Azyter. Byly zařazeny na základě postmarketingových údajů. Frekvence byla stanovena na základě vzorce 3/X, kde X představuje celkovou velikost souboru sečtenou ze všech relevantních klinických studií, což je 3/879, výsledek „méně časté“.

[§] extrapolací systémové expozice

V pediatrických klinických studiích byl bezpečnostní profil podobný profilu u dospělých a nebyly identifikovány žádné nové nežádoucí účinky. Bezpečnostní profily u rozdílných pediatrických podskupin byly také podobné (viz bod 5.1)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Celkové množství azithromycinu v jednodávkovém obalu, který obsahuje dostatečné množství na ošetření obou očí, je příliš malé na to, aby po neúmyslném intravenózním nebo perorálním podání vyvolalo nežádoucí účinky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotika, ATC kód: S01AA26

Mechanismus účinku

Azithromycin je makrolidové antibiotikum druhé generace patřící do skupiny azalidů.

Inhibuje syntézu bakteriálních proteinů vazbou na ribozomální podjednotku 50S a zamezením translokace peptidů.

Mechanismus rezistence

Bylo zaznamenáno, že výskyt rezistence různých druhů bakterií na makrolidy vzniká všeobecně prostřednictvím tří mechanismů souvisejících s alterací cílového místa, modifikací antibiotika nebo alterací transportu antibiotika (efluxu). U bakterií byly popsány různé systémy efluxních pump. Důležitý efluxní systém u streptokoků je dán *mef* geny a vede k rezistenci omezené na makrolidy (M fenotyp). Cílová modifikace je řízena *erm* zakódovanými metylázami (MLS_B fenotyp) a vede ke zkřížené rezistenci na několik skupin antibiotik (viz níže).

Úplná zkřížená rezistence existuje mezi erythromycinem, azithromycinem, jinými makrolidy a linkosamidy a streptograminem B pro *Streptococcus pneumoniae*, beta-hemolytické streptokoky skupiny A, *Enterococcus* spp. a *Staphylococcus aureus*, včetně methicilin- rezistentního *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Konstitutivní mutanty u kmenů s indukovatelnou rezistencí s *erm*(A) nebo *erm*(C) je možné určit v podmínkách *in vitro* při nízkých frekvencích $\sim 10^{-7}$ CFU v přítomnosti azithromycinu.

Limity

Seznam mikroorganismů uvedený níže byl sestaven dle indikací (viz bod 4.1).

Je nutné vzít na vědomí, že tyto limity a spektrum aktivity *in vitro* uvedené níže platí pro systémové použití. Tyto limity nemusí platit pro lokální oční aplikaci léčivého přípravku vzhledem k dosahovaným lokálním koncentracím a lokálním fyzikálně chemickým podmínkám, které mohou ovlivnit celkovou aktivitu látky v místě aplikace.

Podle Evropského výboru pro stanovení antimikrobiální citlivosti (EUCAST) byly pro azithromycin definovány následující limity:

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

**spp* zahrnuje všechny druhy rodu

U jiných druhů EUCAST umožňuje k určení citlivosti uvedených bakterií na azithromycin použít erythromycin.

Prevalence získané rezistence se může u určitých druhů lišit geograficky a časem a je nutné získat lokální informace o rezistenci, především pak při léčbě vážných infekcí. V případě potřeby je nutné vyhledat radu odborníka, je-li lokální prevalence taková, že je prospěšnost léčivého přípravku přinejmenším u některých typů infekcí nejistá.

Tabulka: Antibakteriální spektrum azithromycinu u bakteriálních druhů relevantních pro indikace

| |
|--|
| Běžně citlivé druhy |
| Aerobní gramnegativní |
| <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ¹ |
| <i>Haemophilus influenzae</i> [§] |
| <i>Haemophilus parainfluenzae</i> [§] |
| Jiné mikroorganismy |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> * |
| Druhy, u nichž může být získaná rezistence problémem |
| Aerobní grampozitivní |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (rezistentní a citlivý na methicilin) |
| <i>Staphylococcus</i> , koaguláza- negativní (rezistentní a citlivý na methicilin) |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> |
| <i>Streptococci viridans</i> |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> |
| <i>Streptococcus skupina G</i> |
| Přirozeně rezistentní mikroorganismy |
| Aerobní grampozitivní |
| <i>Corynebacterium spp.</i> |
| <i>Enterococcus faecium</i> |
| Aerobní gramnegativní |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| <i>Acinetobacter</i> |
| <i>Enterobacteriaceae</i> |

* Klinická účinnost byla prokázána na citlivých izolovaných mikroorganismech pro schválené indikace.

§ Přirozeně střední citlivost

¹ Konjunktivitida způsobená bakterií *Neisseria gonorrhoeae* vyžaduje systémovou léčbu (viz bod 4.4).

Informace z klinických studií

Trachomatózní konjunktivitida způsobená bakterií *Chlamydia trachomatis*.

Přípravek Azyter byl hodnocen ve dvouměsíční, randomizované, dvojitě maskované studii srovnávající přípravek Azyter s jednotlivou perorální dávkou azithromycinu při léčbě trachomu u 670 dětí (1-10 let). Primární proměnnou účinnosti byla klinická úspěšnost léčby po 60 dnech, tj. stupeň TF0 (zjednodušená hodnotící stupnice Světové zdravotnické organizace). Po 60 dnech byla hodnota klinické úspěšnosti přípravku Azyter podávaného dvakrát denně po dobu 3 dnů (96,3 %) srovnatelná s výsledkem u perorálně podávaného azithromycinu (96,6 %).

Klinická účinnost přípravku Azyter (vkapáván po dobu 3 dnů 2x denně) v masivní kurativní a profylaktické léčbě trachomu u celé populace (od narození) v oblasti severního Kamerunu (112 000 subjektů) byla hodnocena v multicentrické, otevřené studii s jedním ramenem, fáze IV. Proběhly 3 roční léčebné periody. Primárním cílem účinnosti byla prevalence aktivního trachomu, tj. folikulárního trachomatózního zánětu nebo intenzivního trachomatózního zánětu (TF+TI0 nebo TF+TI+). Pro analytické účely bylo prováděno klinické hodnocení trachomu každý rok na vzorku 2 400 dětí ve věku ≥ 1 rok a < 10 let vybraných za použití náhodného výběru. Prevalence aktivního trachomu (TF+TI0 nebo TF+TI+) byla 31,1% v roce 0 (před zahájením používání přípravku Azyter) a klesla na 6,3 % v roce 1; 3,1% v roce 2 a 3,1% v roce 3.

V celé populaci nebyl v souvislosti s používáním přípravku hlášen žádný závažný nežádoucí účinek.

Hnisavá bakteriální konjunktivitida.

Přípravek Azyter byl hodnocen v randomizované, pro zkoušejícího maskované studii srovnávající přípravek Azyter aplikovaný dvakrát denně po dobu 3 dnů s tobramycinem 0,3% očními kapkami aplikovanými každé dvě hodiny po dobu 2 dnů, a poté čtyřikrát denně po dobu 5 dnů při léčbě hnisavé bakteriální konjunktivitidy u 1043 pacientů (soubor ITT), včetně 109 dětí do 11 let věku, z nichž bylo 5 novorozenců (0 až 27 dnů) a 38 kojenců a batolat (28 dnů až 23 měsíců věku). V souboru dle protokolu (PP) (n=471) nebyli žádní novorozenci a pouze 16 kojenců a batolat. Klinická studie probíhala v různých oblastech Evropy, severní Afriky a Indie. Primární proměnnou účinnosti byla klinická úspěšnost po 9 dnech u souboru PP, definovaná jako skóre 0 pro nastříknutí bulbární spojivky i hnisavý výtok. Po 9 dnech byla hodnota klinické úspěšnosti přípravku Azyter (87,8 %) srovnatelná s výsledkem u tobramycinu (89,4 %). Mikrobiologická míra vyléčení byla u přípravku Azyter srovnatelná s hodnotou u tobramycinu.

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost přípravku Azyter u pediatrických pacientů ≤ 18 let byla prokázána v randomizované, pro zkoušejícího zaslepené srovnávací studii s tobramycinem u 282 analyzovaných pacientů s diagnostikovanou hnisavou bakteriální konjunktivitidou (včetně 148 pacientů v podskupině 0 dnů až 24 měsíců věku). Pacientům byl podán buď Azyter, podávaný 2x denně po dobu 3 dnů nebo tobramycin 0,3 % oční kapky podávaný každé 2 hodiny po dobu 2 dnů, poté 4x denně po dobu 5 dnů. Primárním cílem účinnosti bylo klinické vyléčení více postiženého oka ve dnu 3 u pacientů s pozitivní bakteriální kulturou ve dnu 0. Klinické vyléčení více postiženého oka ve dnu 3 bylo významně vyšší u přípravku Azyter (47 %), ve srovnání s tobramycinem (28 %). Ve dnu 7 bylo 89 % pacientů léčených přípravkem Azyter a 78 % pacientů léčených tobramycinem vyléčeno. Ve dnu 7 nebyly mezi léčebnými skupinami nalezeny žádné statistické rozdíly v bakteriologických výsledcích.

Přípravek Azyter (podávaný 2x denně po dobu 3 dnů) byl v této velké studii dobře snášený ve všech skupinách pediatrické populace. Nežádoucí účinky pozorované u pediatrických subjektů byly podskupinou již dříve sledovaných nežádoucích účinků u dospělých, nebyl identifikován žádný nový nežádoucí účinek u pediatrických subjektů. Navíc nebyl pozorován žádný na věku závislý vzorec, který by vzbuzoval klinické obavy. Děti i rodiče ocenili krátké trvání léčby azitromycinem 1,5 %, malý počet nutných aplikací přípravku a snadné vkapávání očních kapek dětem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Azithromycin nebyl zjištěn v krvi pacientů s bakteriální konjunktivitidou po aplikaci přípravku Azyter v doporučené dávce (detekční limit: 0,0002 µg/ml plazmy).

Pediatrická populace

Farmakokinetické studie byly provedeny pouze u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U zvířat způsoboval azithromycin reverzibilní fosfolipidózu. Tento účinek byl pozorován po perorálních expozicích přibližně 300krát přesahujících maximální expozici po očním podání u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

Elektrofyzilogická vyšetření ukázala, že azithromycin prodlužuje QT interval.

Karcinogenní potenciál

Dlouhodobé studie na zvířatech pro zhodnocení karcinogenního potenciálu nebyly provedeny.

Mutagenní potenciál

U testovacích modelů *in vivo* a *in vitro* se neprokázal žádný potenciál pro vznik genových a chromozómových mutací.

Reprodukční toxicita

Ve studiích embryotoxicity na potkanech po perorálním podání azithromycinu nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky. U potkanů vedly dávky azithromycinu v množství 100 a 200 mg/kg tělesné hmotnosti/den k mírné retardaci osifikace u plodu a mírnému zvýšení tělesné hmotnosti matky. V perinatálních a postnatálních studiích na potkanech byly pozorovány mírné retardace při dávkách azithromycinu v množství 50 mg/kg/den a více. Tyto účinky byly pozorovány po perorálním podání při expozicích přibližně 1000krát přesahujících

maximální lidské expozice po očním podání. Vzhledem k vysoké míře bezpečnosti tato zjištění nepoukazují na relevantní riziko pro lidskou reprodukci.

Oční toxicita

Oční podání očních kapek Azyter zvířatům dvakrát nebo třikrát denně po dobu 28 dnů neprokázalo žádný lokální nebo systémový toxický účinek.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Střední nasycené triacylglyceroly

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

Po otevření jednodávkového obalu je nutné oční kapky, roztok ihned spotřebovat.

Ihned po prvním použití je nutné jednodávkový obal zlikvidovat.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.

Uchovávejte jednodávkové obaly v sáčku, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jednodávkový obal z polyethylenu o nízké hustotě obsahující 0,25 g přípravku, dodávaný v sáčku.

Velikost balení: krabička se šesti jednodávkovými obaly.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

LABORATOIRES THEA

12, rue Louis Blériot

63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2

FRANCIE

8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO

64/275/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19.10.2011

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 10. 2018