

Кратка характеристика на продукта

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Азитер 15 mg/g, капки за очи, разтвор в еднодозова опаковка
Azyter 15 mg/g eye drops, solution in single-dose container

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки грам от разтвора съдържа 15 mg азитромицин дихидрат, еквивалентни на 14,3 mg азитромицин.
Една еднодозова опаковка с 250 mg разтвор съдържа 3,75 mg азитромицин дихидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор в еднодозова опаковка.
Бистра, безцветна до бледожълта маслена течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Азитер 15 mg/g, капки за очи, разтвор в еднодозова опаковка е предназначен за локално антибактериално лечение на конюнктивит, причинен от чувствителни щамове (вж. точка 4.4 и 5.1):

- Пурулентен бактериален конюнктивит при деца (на възраст от раждането до 17 годишна възраст) и възрастни (с изключение на специфични клинични ситуации посочени в точка 4.4),
- Трахоматозен конюнктивит, причинен от *Chlamydia trachomatis* при деца (на възраст от раждането до 17 годишна възраст) и възрастни (вж. точка 4.4 “Употреба при новородени”).

Трябва да се имат предвид официалните указания за правилна употреба на антибактериалните средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастна популация

Инстилира се по една капка в конюнктивалния сак два пъти дневно, сутрин и вечер, в продължение на три дни.

Не е необходимо лечението да се продължава повече от три дни.

Спазването на дозировката е важно за успеха на лечението.

Пациенти в старческа възраст:

Не е необходимо коригиране на дозата.

Педиатрична популация

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 4.4 и 5.1).

Начин на приложение

Очно приложение.

Пациентът трябва да бъде инструктиран:

- да измива добре ръцете си преди и след поставянето,
- да избягва да докосва окото или клепачите с върха на капкомера на еднородовата опаковка,
- да изхвърли еднородовата опаковка след употреба, а да не го запазва за последваща употреба.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към азитромицин, към някой друг макролид или към помощното вещество, посочено в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Капките за очи разтвор не трябва да се инжектират и да се поглъщат.

Капките за очи разтвор не трябва да се прилагат чрез пери- или интраокуларна инжекция.

В случай на алергична реакция лечението трябва да се преустанови.

Пациентът трябва да бъде уведомен, че не е необходимо да продължи да поставя капките за очи разтвор след края на лечението на третия ден, дори ако има остатъчни признаци на бактериален конюнктивит. Симптоматично облекчение настъпва обикновено в рамките на 3 дни. Ако няма никакви признаци на подобрение след 3 дни, диагнозата трябва да се преразгледа.

Пациенти с бактериален конюнктивит не трябва да носят контактни лещи.

При системната употреба на азитромицин се съобщават случаи на фулминантен хепатит, който може да доведе до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност. При офталмологичната употреба този риск не е релевантен, тъй като системната експозиция на активната съставка е незначителна (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

По отношение на лечението на трахоматозен конюнктивит, не са провеждани сравнителни проучвания върху безопасността и ефикасността на Азитер 15 mg/g капки за очи при деца под 1 годишна възраст, но няма известни съображения за безопасността или различия в болестния процес, които да изключат неговата употреба при деца под една годишна възраст при това показание, имайки предвид клиничния опит при деца над една годишна възраст при лечение на трахоматозен конюнктивит и отчитайки опита с приложението на Азитер при деца от раждането при лечението на гноен бактериален конюнктивит.

Употреба при новородени

Въз основа на международния консенсус за заболяванията, засягащи окото и гениталния тракт, които могат да бъдат предадени на новороденото, нетрахоматозният конюнктивит, причинен от *Chlamydia trachomatis*, и конюнктивитът, причинен от *Neisseria gonorrhoeae*, изискват системно лечение.

При новородените и децата под 3-месечна възраст системна инфекция (напр. пневмония, бактериемия), причинена от *Chlamydia trachomatis* може да съпътства конюнктивита. В случай на сериозно съмнение е необходимо обмислянето на системно лечение.

Това лечение не е предназначено да се използва като профилактика на бактериален конюнктивит при новородени.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не е извършвано никакво конкретно проучване за взаимодействията с Азитер.

Като се има предвид липсата на измерими концентрации на азитромицин в плазмата по време на приложението на Азитер чрез инстилиране в окото (вж. точка 5.2), никое от взаимодействията с други лекарствени продукти, описани за перорално прилаган азитромицин, не се очаква при употребата на капките за очи разтвор.

В случай на съпътстващо лечение с други капки за очи в разтвор трябва да се спазва интервал от 15 минути между инстилирането на двата разтвора. Азитер трябва да се инстилира последен.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не се очаква ефект по време на бременност, тъй като системната експозиция на азитромицин е незначителна.

Азитер може да се използва по време на бременност.

Кърмене

Ограничените данни показват, че азитромицин се екскретира в кърмата, но, като се имат предвид ниската доза и ниската системна наличност, приетите от новороденото дози са пренебрежимо малки. Следователно, кърменето е възможно по време на лечението.

Фертилитет

Проучванията при животни не предполагат ефект на лечението с азитромицин върху фертилитета при мъжете и жените. Липсват данни при хора. Не се очакват обаче ефекти върху фертилитета, тъй като системната експозиция на азитромицин е незначителна.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Зрението може временно да бъде замъглено след инстилирането. В такъв случай пациентът трябва да бъде посъветван да избягва да шофира или да работи с опасни машини, докато не се възстанови нормалното му зрение.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По време на клинични изпитвания и според данните за безопасност след пускане на пазара на Азитер капки за очи разтвор се съобщават следните свързани с лечението признаци и симптоми:

Нарушения на имунната система

Нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Ангиоедем*, свръхчувствителност

Нарушения на очите

Много чести ($\geq 1/10$)

Очен дискомфорт (пруритус, парене, щипене) след инстилирането.

Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Замъглено зрение, усещане за залепване на клепача, усещане за чуждо тяло след инстилирането.

Нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Конюнктивит*, алергичен конюнктивит*, кератит*, екзема на клепачите*, едем на клепача*, очна алергия*, хиперемия на конюнктивата, повишено сълзене при поставяне, еритем на клепача.

* нежеланото събитие не е наблюдавано по време на клиничните проучвания с Азитер. Включването на нежеланото събитие е базирано на мост-маркетинговите данни. Честотата е оценена въз основа на $3/X$, където X представлява общия брой на групата, получен при сбора от всички значими клинични изпитвания и проучвания, като $3/879$ се оценява като “нечести”.

Педиатрична популация

При педиатричните клинични проучвания, профила на безопасност е бил подобен на този при възрастните, като не са установени нови нежелани събития. Профилът на безопасност при отделните педиатрични подгрупи, също е бил подобен (вж. Точка 5.1).

Докладване на предполагаеми нежелани реакции

Докладването на предполагаемите нежелани реакции, след разрешаването на лекарствения продукт е важно. То позволява по-нататъшен мониторинг на съотношението полза/риск на лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да докладват всяка предполагаема нежелана реакция чреа системата за национални доклади, изброени в т.5.

4.9 Предозиране

Общото количество азитромицин в една еднородова опаковка, съдържаща достатъчно количество за третиране и на двете очи, е прекалено малко, за да доведе до нежелани лекарствени реакции след непреднамерено интравенозно или перорално приложение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антибиотици, АТС код: S01AA26

Механизъм на действие

Азитромицин е макролиден антибиотик от второ поколение, принадлежащ към групата на азалидите. Той инхибира синтеза на бактериалните протеини, като се свързва с рибозомната 50S субединица и предотвратява пептидната транслокация.

Механизъм на резистентност

Общо взето се съобщава, че макролидната резистентност на различните бактериални видове възниква чрез три механизма, асоциирани с промяна на таргетното място, модификация на антибиотиците или променен антибиотичен транспорт (ефлукс). Описани са различни системи на ефлукс помпи при бактериите. Важна ефлукс система при стрептококите се осигурява от *mef*-гени и води до макролид-ограничена резистентност (М фенотип). Таргетната модификация се контролира от *erm*-кодирани метилази (MLS_B фенотип) и води до кръстосана резистентност спрямо няколко класа антибиотици (вж. по-долу).

Пълна кръстосана резистентност съществува между еритромицин, азитромицин, други макролиди и линкозамиди и стрептограмин В за *Streptococcus pneumoniae*, бета-хемолитични стрептококи от група А, *Enterococcus* spp. и *Staphylococcus aureus*, включително метицилин-резистентен *S. aureus* (MRSA).

Конститутивни мутанти в индуцируемо резистентни щамове с *erm(A)* или *erm(C)* могат да бъдат селектирани *in vitro* при ниски честоти $\sim 10^{-7}$ cfu в присъствието на азитромицин.

Граници на чувствителност

Списъкът на микроорганизми, представен по-долу, е съставен в съответствие с показанията (вж. точка 4.1). Трябва да се отбележи, че границите на чувствителност и спектъра на действие *in-vitro*, представени по-долу, са приложими при системна употреба. Тези граници на чувствителност може да не са приложими при локално очно приложение на лекарствения продукт поради локалните концентрации, които се достигат, и локалните физикохимически условия, които могат да повлияят общата активност на средството в мястото на приложение.

Според EUCAST (Европейският комитет за изпитване на антимикробната чувствителност) за азитромицин са дефинирани следните граници на чувствителност:

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

**spp* включва всички видове на рода

За други видове EUCAST позволява да се използва еритромицин, за да се определи чувствителността на изброените бактерии към азитромицин.

Честотата на придобита резистентност на определени видове може да варира в зависимост от географското местоположение и във времето, затова е желателно да има местна информация за резистентност, особено когато се лекуват тежки инфекции. Ако е необходимо, трябва да се потърси експертен съвет, когато локалната честота е такава, че ползата от средството най-малко при някои видове инфекции е под въпрос.

Таблица: Антибактериален спектър на азитромицин за бактериални видове, релевантни на показанията

| | |
|--|--|
| <i>Haemophilus influenzae</i> ^S | Обичайно чувствителни видове |
| <i>Haemophilus parainfluenzae</i> ^S | Аеробни Грам-отрицателни |
| Аеробни Грам-положителни | Други микроорганизми |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (метицилин-резистентни и метицилин-чувствителни) | <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * Видове, за които придобитата резистентност може да е проблем |
| <i>Staphylococcus</i> коагулаза отрицателни (метицилин-резистентни и метицилин-чувствителни) | |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | |
| <i>Streptococci viridans</i> | |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | |
| <i>Streptococcus</i> група G | |
| Микроорганизми с унаследена резистентност | |
| Аеробни Грам-положителни | |
| <i>Corynebacterium spp.</i> | |
| <i>Enterococcus faecium</i> | |
| Аеробни Грам-отрицателни | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | |
| <i>Acinetobacter</i> | |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | |

- * Клиничната ефикасност се доказва от чувствителни изолирани микроорганизми при одобрени показания.
- \$ Естествена междинна чувствителност
- ¹ Конюнктивитът, причинен от *Neisseria gonorrhoeae*, изисква системно лечение (вж. точка 4.4).

Информация от клинични изпитвания

- Трахоматозен конюнктивит, причинен от *Chlamydia trachomatis*.
 Азитер е оценен в едно двумесечно, рандомизирано, двойно-замаскирано проучване за сравнение на Азитер с еднократна перорална доза азитромицин за лечението на трахома при 670 деца (1-10 години). Променливата за първична ефикасност е клиничното излекуване в Ден 60, т.е. клас TF0 (опростена скала на класовете на СЗО). В Ден 60 степента на клинично излекуване с Азитер, инстилиран два пъти дневно в продължение на 3 дни (96,3%), не е по-малка отколкото с перорален азитромицин (96,6%).
 Клиничната ефикасност на Азитер (прилаган два пъти дневно за 3 дни) при масово лечение и профилактика на трахома на цялото население (от раждането) в северен район на Камерун (112 000 души) е оценено в многоцентрово, отворено, с едно рамо, фаза IV проучване. Проведени са три периода на лечение в годината. Първичната крайна точка за ефикасност е честотата на остра трахома, т.е. интензитет на трахоматозното възпаление (TF+TI0 или TF+TI+). За анализа, клинична оценка на трахомата е правена всяка година при група от 2400 деца на възраст ≥ 1 и < 10 години, избрани на случаен принцип. Честотата на активната трахома (TF+TI0 или TF+TI+) е била 31,1% на Година 0 (преди прилагането на Азитер) и е намаляла на 6,3% на Година 1; 3,1% на Година 2 и 3,1% на Година 3.
 В цялата популация не са наблюдавани сериозни нежелани събития, свързани с изследваното лекарство.
- Пурулентен бактериален конюнктивит.
 Азитер е оценен в едно рандомизирано, замаскирано от изследователя проучване за сравнение на Азитер, инстилиран два пъти дневно в продължение на 3 дни, с тобрамицин 0,3% капки за очи, инстилирани на всеки два часа в продължение на 2 дни, след това четири пъти дневно в продължение на 5 дни, за лечението на пурулентен бактериален конюнктивит при 1043 пациенти (група „с намерение за лечение“ (ITT)), в това число 109 деца до 11-годишна възраст, от които 5 новородени (0 до 27 дни) и 38 кърмачета и малки деца (на възраст от 28 дни до 23 месеца). В групата по протокола (n=471) няма новородени и само 16 кърмачета и малки деца. Клиничното проучване е осъществено в различни зони на Европа, Северна Африка и Индия. Променливата за първична ефикасност е клиничното излекуване в Ден 9 за групата ПП, дефинирано като 0 точки и за инжектирането в очната конюнктива, и за пурулентния секрет. В Ден 9 степента на клинично излекуване при Азитер (87,8%) е не по-малка от тази при тобрамицин (89,4%). Степента на отзвучаване на микробиологичната находка с Азитер е сравнима с тази при тобрамицин.

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на Азитер при педиатрични пациенти ≤ 18 годишна възраст е установена в рандомизирано, маскирано за изследователя, сравнително проучване с тобрамицин при 282 анализирани пациента с диагностициран пурулентен бактериален конюнктивит (включително 148 пациента във възрастова подгрупа от 0 дни - < 24 месеца). На пациентите е прилаган или Азитер, два пъти дневно за 3 дни или тобрамицин 0,3% капки за очи, прилагани на всеки два часа за два дни, последвано от четири пъти дневно за 5 дни. Първичната крайна точка за ефикасност е била клинично излекуване на засегнатото око на Ден 3 за пациентите с положителна бактериална посевка на Ден 0. Клиничното излекуване на засегнатото око на Ден 3 е било значително по-голямо при Азитер (47%) в сравнение с тобрамицин (28%). На ден 7 са се излекували 89% от пациентите на лечение с Азитер, в сравнение със 78% от пациентите на тобрамицин. Не е установена статистическа разлика между двете групи на лечение по отношение на бактериалното разреждане на Ден 7. В това голямо проучване Азитер (прилаган два пъти дневно за 3 дни) и имал добра поносимост при пациентите от всички възрастови групи. Събитията наблюдавани при педиатричните пациенти са част от наблюдаваните преди това при възрастни; не са наблюдавани нови нежелани събития при

педиатричните пациенти. Освен това, не са установени възрастово-обусловени клинични съображения. Краткотрайното лечение с азитромицин 1,5%, малкия брой необходими приложения и лесното поставяне на капките при децата е добре оценено, както от децата, така и от техните родители.

5.2 Фармакокинетични свойства

Азитромицин не се открива в кръвта на пациенти с бактериален конюнктивит след инстилиране на Азитер в препоръчаната доза (праг на откриване: 0,0002 µg/mL плазма).

Педиатрична популация

Фармакокинетични проучвания са провеждани само при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При животни азитромицин причинява обратима фосфолипидоза. Този ефект се наблюдава след перорални експозиции, които са около 300 пъти повече от максималната човешка експозиция след очно приложение, което показва малко значение за клиничната употреба.

Електрофизиологичните изследвания показват, че азитромицин удължава QT интервала.

Карциногенен потенциал

Не са извършвани дългосрочни проучвания при животни, за да се прецени карциногенния потенциал.

Мутагенен потенциал

Няма доказателства за потенциал за генни и хромозомни мутации при тестовите модели *in vivo* и *in vitro*.

Репродуктивна токсичност

Не са наблюдавани тератогенни ефекти при проучвания за ембрионална токсичност при плъхове след перорално приложение на азитромицин. При плъховете дози азитромицин от 100 и 200 mg/kg телесно тегло/ден водят до известно забавяне на осификацията на ембриона и увеличаване на теглото на майката. В пери- и постнатални проучвания при плъхове се наблюдават известни забавяния след лечение с 50 mg/kg/ден и повече азитромицин. Тези ефекти се наблюдават след перорално приложение при експозиции, които са около 1000 пъти над максималните човешки експозиции след очно приложение. Поради високия марж на безопасност тези находки не показват риск от значение за човешката репродукция.

Очна токсичност

Очното приложение на Азитер капки за очи на животни два или три пъти на ден в продължение на 28 дни не показва локален или системен токсичен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Средноверижни триглицериди.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

18 месеца

След отваряне на едnodозовата опаковка капките за очи разтвор трябва да се използват незабавно. Отворената едnodозова опаковка да се изхвърли незабавно след първата употреба.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Съхранявайте едnodозовите опаковки в сашето, за да се предпазят от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Едnodозова опаковка от полиетилен с ниска плътност, всяка съдържаща 0,25 g, поставена в саше. Размер на опаковката: кутия с шест едnodозови опаковки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

LABORATOIRES THEA
12, rue Louis Blériot
63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2
ФРАНЦИЯ

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20120273

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

01.06.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2014