

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Azyter 15 mg/g, oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke gram oplossing bevat 15 mg azitromycine dihydraat overeenkomstig met 14,3 mg azitromycine. Een verpakking voor éénmalig gebruik van 250 mg oplossing bevat 3,75 mg azitromycine dihydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik. Heldere, kleurloze tot lichtgele, olieachtige vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Azyter 15 mg/g oogdruppels, oplossing is geïndiceerd voor lokale antibacteriële curatieve behandeling van conjunctivitis veroorzaakt door gevoelige stammen (zie rubrieken 4.4 en 5.1):

- Purulente bacteriële conjunctivitis, bij kinderen (vanaf de geboorte tot de leeftijd van 17 jaar) en volwassenen.
- Trachomateuze conjunctivitis veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*, bij kinderen (vanaf de geboorte tot de leeftijd van 17 jaar) en volwassenen (zie rubriek 4.4 Gebruik bij pasgeborenen)

De officiële richtlijnen in verband met het correcte gebruik van antibacteriële middelen moeten in acht worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Tweemaal per dag, 's morgens en 's avonds, één druppel indruppelen in de conjunctivaalzak, gedurende drie dagen.

Het is niet nodig om de behandeling langer dan drie dagen voort te zetten.

Om de behandeling te doen slagen, is het belangrijk om het doseringsschema op te volgen.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing vereist.

Pediatrische patiënten

Er is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Wijze van toediening

Oculair gebruik.

De patiënt dient te worden geadviseerd:

- grondig zijn handen te wassen voor en na het indruppelen,
- te vermijden dat het oog of het ooglid in contact komt met de druppeltip van de verpakking voor éénmalig gebruik,

- de verpakking voor éénmalig gebruik weg te gooien na gebruik, en niet te bewaren voor later gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor azitromycine, voor elk ander macrolide of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De oogdruppels, oplossing mag niet geïnjecteerd of ingeslikt worden.

De oogdruppels, oplossing mag niet gebruikt worden voor peri- of intra-oculaire injectie.

In geval van een allergische reactie moet de behandeling stopgezet worden.

De patiënt dient ervan op de hoogte te worden gebracht dat het niet nodig is om de oplossing oogdruppels te blijven indruppelen na het einde van de behandeling op de derde dag, zelfs indien er nog restverschijnselen van bacteriële conjunctivitis aanwezig zijn.

De symptomatische verlichting treedt meestal binnen 3 dagen op. Als er geen tekenen van verbetering zijn na 3 dagen, moet de diagnose herzien worden.

Patiënten met bacteriële conjunctivitis mogen geen contactlenzen dragen.

Bij het systemische gebruik van azitromycine zijn gevallen van fulminante hepatitis die potentieel leidt tot levensbedreigend leverfalen, gemeld. Bij oftalmologisch gebruik is dit risico niet relevant omdat systemische blootstelling aan de werkzame stof te verwaarlozen is (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er werden geen vergelijkende veiligheids- en effectiviteitsstudies uitgevoerd met Azyter 15 mg/g, oogdruppels in kinderen jonger dan één jaar met betrekking tot de behandeling van trachomateuze conjunctivitis. Er zijn echter geen bekende bezorgdheden over de veiligheid of verschillen in het ziekteverloop om het gebruik bij kinderen van jonger dan één jaar oud voor deze indicatie uit te sluiten, rekening houdend met de klinische ervaring bij de behandeling van trachomateuze conjunctivitis bij kinderen ouder dan één jaar en op basis van de ervaring met Azyter bij kinderen vanaf de geboorte in de behandeling van purulente bacteriële conjunctivitis.

Gebruik bij pasgeborenen

Op basis van de internationale consensus over ziekten van de ogen en de genitale tractus die kunnen worden overgedragen op pasgeborenen, vereisen niet-trachomateuze conjunctivitis veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis* en conjunctivitis veroorzaakt door *Neisseria gonorrhoeae* een systemische behandeling.

Bij pasgeborenen en zuigelingen jonger dan drie maanden, kan conjunctivitis gepaard gaan met systemische infectie (bijv. pneumonie, bacteriëmie) te wijten aan *Chlamydia trachomatis*. Bij een vermoeden hiervan, is systemische behandeling vereist.

Deze behandeling is niet bestemd voor profylactische behandeling van bacteriële conjunctivitis bij pasgeborenen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen specifieke interactiestudie uitgevoerd met Azyter.

Aangezien er geen meetbare concentraties van azitromycine werden waargenomen in het plasma tijdens de toediening van Azyter door instillatie in de ogen (zie rubriek 5.2), wordt geen enkele van de interacties

met andere geneesmiddelen, die beschreven worden voor azitromycine bij orale toediening, verwacht bij het gebruik van de oogdruppels, oplossing.

In geval van gelijktijdige behandeling met een andere oogdruppel, oplossing, dient een interval van 15 minuten in acht te worden genomen tussen de instillatie van de twee oplossingen. Azyter moet het laatst ingedruppeld worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er wordt geen effect op de zwangerschap verwacht, omdat de systemische blootstelling aan azytromycine verwaarloosbaar is. Azyter kan tijdens de zwangerschap gebruikt worden.

Borstvoeding

Beperkte gegevens wijzen erop dat azitromycine wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar gezien de lage dosis en de geringe systemische beschikbaarheid, zijn de dosissen die ingenomen worden door pasgeborenen verwaarloosbaar. Bijgevolg mag het geneesmiddel toegediend worden tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Gegevens bij dieren suggereren geen effect van behandeling met azytromycine op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid. Er zijn geen gegevens beschikbaar van het effect bij mensen. Er wordt echter geen effect op de vruchtbaarheid verwacht, omdat de systemische blootstelling aan azytromycine verwaarloosbaar is.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er werden geen studies over de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen uitgevoerd.

Het zicht kan tijdelijk wazig zijn na het indruppelen. In dit geval moet de patiënt de raad krijgen om geen voertuig te besturen of machines te gebruiken tot zijn zicht hersteld is.

4.8 Bijwerkingen

Tijdens de klinische studies met Azyter oogdruppels, oplossing en volgens de post-marketing veiligheidsgegevens werden de volgende behandelingsgerelateerde tekens en symptomen gerapporteerd:

Immuunsysteemaandoeningen

Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Angio-oedeem*, overgevoeligheidsreactie.

Oogaandoeningen

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Oogklachten (jeuk, brandend gevoel, prikkeling) na het indruppelen.

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

Wazig zicht, gevoel van een kleverig oog of de sensatie dat er zich iets in het oog bevindt na het indruppelen.

Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Conjunctivitis*, allergische conjunctivitis*, keratitis*, eczematische oogleden*, ooglid-oedeem *, allergische reactie van het oog*, conjunctivale hyperemie, verhoogde traanvorming na het indruppelen, ooglid erythema.

* Bijwerkingen die niet werden waargenomen in klinische studies met Azyter. De inclusie van de bijwerking is gebaseerd op post-marketing gegevens. De frequentie werd bepaald op basis van 3/X, waarbij X het totaal aantal monsters is in alle relevante klinische studies, zijnde 3/879, resulterend in “Soms”.

Pediatrische patiënten

In pediatrie klinische studies was het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dat van volwassenen. Geen nieuwe bijwerkingen werden opgemerkt. De veiligheidsprofielen bij verschillende deelgroepen in de pediatrie populatie waren ook vergelijkbaar (zie rubriek 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (Website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

De totale hoeveelheid van azitromycine in een verpakking voor éénmalig gebruik welke inhoudelijk voldoende is om beide ogen te behandelen, is te klein om ongunstige effecten te veroorzaken na accidentele intraveneuze of orale toediening.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibiotica, ATC code: S01AA26

Werkingsmechanisme

Azitromycine is een macrolide antibioticum van de tweede generatie dat behoort tot de azalide groep. Het remt de synthese van bacteriële eiwitten door zich te binden aan de 50S ribosomale subunit en peptide translocatie te voorkomen.

Resistentiemechanisme

In het algemeen is de resistentie van verschillende bacteriesoorten tegen macroliden gebaseerd op drie mechanismen, geassocieerd met wijziging van de targetplaats, wijziging van het antibioticum, of gewijzigd transport van het antibioticum (efflux). Er zijn verschillende effluxpomp systemen beschreven bij bacteriën. Een belangrijk efflux systeem bij streptokokken wordt gecontroleerd door de *mef* genen en leidt tot tot macroliden beperkte resistentie (M fenotype). Targetwijziging wordt gecontroleerd door *erm* gecodeerde methylasen (MLS_B fenotype) en leidt tot kruisresistentie tegen verschillende klassen antibiotica (zie onder).

Er bestaat volledige kruisresistentie tegen erythromycine, azitromycine, andere macroliden en lincosamiden en streptogramine B voor *Streptococcus pneumoniae*, bèta-hemolytische streptokokken van de groep A, *Enterococcus* spp. en *Staphylococcus aureus*, met inbegrip van methicilline-resistente *S. aureus* (MRSA).

Samengestelde mutanten in induceerbaar resistente stammen met *erm(A)* of *erm(C)* kunnen *in vitro* geselecteerd worden in lage frequenties $\sim 10^{-7}$ cfu in aanwezigheid van azitromycine.

Breekpunten

De lijst van micro-organismen die hierna wordt getoond, is afgestemd op de indicaties (zie rubriek 4.1.). Let erop dat de breekpunten en het *in vitro* activiteitsspectrum die hierna worden getoond, van toepassing zijn op systemisch gebruik. Het is mogelijk dat deze breekpunten niet van toepassing zijn op het lokale gebruik van het product in de ogen, ten gevolge van de concentraties die lokaal bereikt worden en de

lokale fysisch-chemische omstandigheden die de algehele activiteit van het middel op de toedieningsplaats kunnen beïnvloeden.

Volgens de EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) zijn de volgende breekpunten gedefinieerd voor azitromycine:

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

*spp omvat alle stammen van de genus

Voor andere soorten staat EUCAST toe dat erythromycine wordt gebruikt om de gevoeligheid voor azitromycine te bepalen van de in de lijst vermelde bacteriën.

De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en in de tijd variëren voor bepaalde soorten en lokale informatie met betrekking tot resistentie is wenselijk, in het bijzonder bij de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig, moet het advies van een expert gevraagd worden wanneer de lokale prevalentie zodanig is dat de bruikbaarheid van het middel bij op zijn minst sommige types van infecties twijfelachtig is.

Tabel: Antibacterieel spectrum van azitromycine voor bacteriesoorten die relevant zijn voor de indicaties

Soorten die doorgaans gevoelig zijn
Aërobe Gram-negatieve
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ¹
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{\$}
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> ^{\$}
Andere micro-organismen
<i>Chlamydia trachomatis</i> *
Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn
Aërobe Gram-positieve
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicilline resistente and methicilline gevoelige)
<i>Staphylococcus coagulase negatief</i> (methicilline resistente and methicilline gevoelige)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococci viridans</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus groep G</i>
Inherent resistente micro-organismen
Aërobe Gram-positieve
<i>Corynebacterium spp.</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
Aërobe Gram-negatieve
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Acinetobacter</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>

* De klinische effectiviteit is aangetoond door gevoelige geïsoleerde micro-organismen voor de goedgekeurde indicaties.

\$ Natuurlijke intermediaire gevoeligheid.

- ¹ Conjunctivitis veroorzaakt door *Neisseria gonorrhoeae* vereist een systemische behandeling (zie rubriek 4.4).

Informatie uit klinische studies

- Trachomateuze conjunctivitis veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*.
Azyter werd geëvalueerd in een twee maanden durende, gerandomiseerde, dubbelblinde studie waarin Azyter werd vergeleken met één enkele orale dosis azitromycine voor de behandeling van trachoom bij 670 kinderen (1-10 jaar). De primaire werkzaamheidsvariabele was de klinische genezing op Dag 60, d.w.z. een TF0 graad (vereenvoudigde WHO evaluatieschaal). Op Dag 60 was het klinische genezingspercentage van Azyter tweemaal per dag ingedruppeld gedurende 3 dagen (96,3%) niet-inferieur ten opzichte van dit van oraal toegediend azitromycine (96,6%). De klinische werkzaamheid van Azyter (ingedruppeld tweemaal per dag gedurende 3 dagen) bij de curatieve en profylactische massa behandeling van trachoom in een totale populatie (vanaf de geboorte) in een district in Noord-Kameroen (112.000 personen) werd geëvalueerd in een multicentrische, open-label, fase IV studie met één arm. Drie jaarlijkse behandelingsperioden werden toegepast. De primaire werkzaamheidsvariabele was de prevalentie van actief trachoom, d.w.z. trachomateuze inflammatie-folliculair of trachomateuze inflammatie-intens (TF+TI0 of TF+TI+). Voor de analyse werd de klinische evaluatie van trachoom jaarlijks uitgevoerd in een steekproef van 2400 kinderen tussen ≥ 1 en < 10 jaar die geselecteerd werden met behulp van random cluster sampling. De prevalentie van actief trachoom (TF+TI0 of TF+TI+) bedroeg 31,1% in jaar 0 (vóór de instillaties van Azyter) en daalde tot 6,3% in jaar 1, 3,1% in jaar 2 en 3,1% in jaar 3.
In de globale populatie waren er geen ernstige ongewenste effecten gerelateerd aan het studiegeneesmiddel.
- Purulente bacteriële conjunctivitis.
Azyter werd geëvalueerd in een gerandomiseerde, onderzoeker-blinde studie waarin Azyter, tweemaal per dag ingedruppeld gedurende 3 dagen, vergeleken werd met tobramycine 0,3% oogdruppels, ingedruppeld om de twee uur gedurende 2 dagen en daarna viermaal per dag gedurende 5 dagen, voor de behandeling van purulente bacteriële conjunctivitis bij 1043 patiënten (ITT-set), met inbegrip van 109 kinderen tot 11 jaar onder wie 5 pasgeborenen (0 tot 27 dagen) en 38 zuigelingen en peuters (28 dagen tot 23 maanden oud). In de per-protocolset (n=471) waren geen pasgeborenen en slechts 16 zuigelingen en peuters. De klinische studie werd uitgevoerd in verschillende streken in Europa, Noord-Afrika en India. De primaire werkzaamheidsvariabele was de klinische genezing op Dag 9 in de PP-set, gedefinieerd als een score van 0 voor zowel bulbaire conjunctivale injectie als purulente afscheiding. Op Dag 9 was het klinisch genezingspercentage van Azyter (87,8%) niet-inferieur ten opzichte van dat van tobramycine (89,4%). Het microbiologische genezingspercentage van Azyter was vergelijkbaar met dat van tobramycine.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en de veiligheid van Azyter bij pediatrische patiënten ≤ 18 jaar werden aangetoond in een gerandomiseerde, onderzoeker-blinde studie in vergelijking met tobramycine bij 282 geanalyseerde patiënten waarbij de diagnose van purulente bacteriële conjunctivitis werd gesteld (waaronder 148 patiënten in de subgroep 0 dagen tot < 24 maanden). De patiënten kregen ofwel Azyter, ingedruppeld tweemaal per dag gedurende 3 dagen, ofwel tobramycine 0,3% oogdruppels, ingedruppeld om de 2 uur gedurende 2 dagen en daarna 4-maal per dag gedurende 5 dagen. De primaire werkzaamheidsvariabele was de klinische genezing in het slechtste oog op D3 voor patiënten met positieve bacteriële culturen op D0. De klinische genezing in het slechtste oog op D3 bleek significant superieur te zijn voor Azyter (47%) in vergelijking met tobramycine (28%). Op D7 was 89% van de patiënten behandeld met Azyter genezen versus 78% van de patiënten behandeld met tobramycine. Er werd geen statistisch verschil gevonden tussen de behandelingsgroepen voor wat betreft de bacteriologische resolutie op D7.
Azyter (ingedruppeld tweemaal per dag gedurende 3 dagen) werd goed verdragen in alle leeftijdsgroepen in deze grote studie bij pediatrische patiënten. De bijwerkingen die waargenomen werden bij pediatrische patiënten, waren een subgroep van deze die eerder waargenomen werden bij volwassenen; er werden geen nieuwe ongewenste effecten geïdentificeerd bij pediatrische

patiënten. Verder werden er geen leeftijdgerelateerde patronen van klinisch belang waargenomen. De korte duur van de Azitromycine 1,5 % behandeling, het lage aantal indruppelingen dat nodig is en het gemak van indruppelen bij kinderen werden zowel door de ouders als door de kinderen gewaardeerd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Azitromycine werd niet gemeten in het bloed van patiënten met bacteriële conjunctivitis na instillatie van Azyter in de aanbevolen dosis (detectiegrens: 0,0002 µg/ml plasma).

Pediatrische patiënten

Pharmacokinetische studies werden enkel uitgevoerd bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij dieren veroorzaakte azitromycine reversibele fosfolipidosis. Dit effect werd waargenomen na orale blootstellingen die ongeveer 300-maal hoger lagen dan de maximale blootstelling bij de mens na oculaire toediening, wat wijst op de geringe relevantie van deze bevindingen voor het klinisch gebruik.

Elektrofysiologische onderzoeken hebben aangetoond dat azitromycine het QT interval verlengt.

Carcinogeen vermogen

Er werden geen langetermijnstudies bij dieren uitgevoerd om het carcinogeen vermogen te evalueren.

Mutageen vermogen

Er waren geen aanwijzingen van een vermogen op genetische en chromosoommutaties in *in vivo* en *in vitro* testmodellen.

Reproductieve toxiciteit

Er werden geen teratogene effecten waargenomen in embryotoxiciteitsstudies bij ratten na orale toediening van azitromycine. Bij ratten leidden dosissen azitromycine van 100 en 200 mg/kg lichaamsgewicht/dag tot een lichte vertraging van de foetale botvorming en de maternale gewichtstoename. In peri- en postnatale studies bij de rat, werden er lichte vertragingen waargenomen na behandeling met azitromycine 50 mg/kg/dag en hoger. Deze effecten werden waargenomen na orale toediening met blootstellingen die ongeveer 1000 maal hoger lagen dan de maximale blootstellingen bij de mens na oculaire toediening. Vanwege van de hoge veiligheidsmarge, wijzen deze bevindingen niet op een relevant risico voor de reproductie bij de mens.

Oculaire toxiciteit

Oculaire toediening van Azyter oogdruppels aan dieren twee- of driemaal per dag gedurende 28 dagen leverde geen lokale of systemische toxische effecten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Middellange keten triglyceriden.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

Na opening van de verpakking voor éénmalig gebruik moet de oogdruppels, oplossing onmiddellijk gebruikt worden.

Een geopende verpakking voor éénmalig gebruik onmiddellijk na het eerste gebruik weggooien.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaar de verpakking voor éénmalig gebruik in het zakje ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking voor éénmalig gebruik uit polyethyleen met lage densiteit die 0,25 g bevat, verpakt in een zakje.

Verpakkingsgrootte: doos van zes verpakkingen voor éénmalig gebruik.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Laboratoires Thea
12, Rue Louis Blériot
63017 Clermont-Ferrand Cedex 2
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 34031

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 februari 2008

Datum van laatste hernieuwing: 30 juli 2012

10. DATUM VAN DE LAATSTE HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 9: 1 augustus 2013.