

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Azyter[®] 15 mg/g, kapi za oči, rastvor u jednodoznom kontejneru

INN: Azitromicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram rastvora sadrži 15 mg azitromicin dihidrata, što odgovara 14,3 mg azitromicina. Jedan jednodozni kontejner od 250 mg rastvora sadrži 3,75 miligrama azitromicin dihidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oči, rastvor u jednodoznom kontejneru.
Bistra, bezbojna do slabo žuta uljasta tečnost.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Azyter 15 mg/g, kapi za oči, rastvor u jednodoznom kontejneru indikovano je za lokalno antibakterijsko lečenje konjunktivitisa uzrokovanog osetljivim sojevima (videti odeljke 4.4 i 5.1):

- purulentni bakterijski konjunktivitis kod dece (od rođenja do 17 godina starosti) i odraslih,
- trahomatozni konjunktivitis, koga uzrokuje *Chlamydia trachomatis* kod dece (od rođenja do 17 godina starosti) i odraslih (videti odeljak 4.4 "Upotreba kod novorođenčadi").

Potrebno je pridržavati se zvaničnog vodiča za odgovarajuću upotrebu antibiotika.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli

Ukapavati po jednu kap u konjunktivalnu kesicu dva puta dnevno, ujutru i uveče, tokom tri dana.

Primenu leka nije potrebno nastaviti duže od tri dana.

U cilju uspešnog lečenja važno je pridržavati se propisanog režima doziranja.

Stariji pacijenti

Prilagodavanje doze nije potrebno.

Pedijatrijska populacija

Prilagodavanje doze nije potrebno. (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Način primene

Okularna primena.

Pacijente je potrebno savetovati:

- da temeljno operu ruke pre i nakon ukapavanja,
- da ne dotiču oči ili očne kapke vrhom kapaljke jednodoznog kontejnera,
- da nakon upotrebe, jednodozni kontejner odbace i ne čuvaju ga za kasniju ponovnu upotrebu.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na azitromicin, na neki drugi makrolid ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Rastvor kapi za oči se ne sme ubrizgavati, niti progutati.

Rastvor kapi za oči se ne sme upotrebljavati za periokularno ili intraokularno ubrizgavanje.

U slučaju alergijske reakcije, lečenje se mora prekinuti.

Pacijentima je potrebno naglasiti, da nije neophodno nastaviti sa ukapavanjem rastvora kapi za oči nakon završenog trodnevnog lečenja, čak i ukoliko su i dalje prisutni znaci bakterijskog konjunktivitisa. Ublažavanje simptoma obično nastupa u roku od 3 dana. Ukoliko nakon 3 dana nema znakova poboljšanja, treba ponovo razmotriti postavljanje dijagnoze.

Pacijenti sa bakterijskim konjunktivitisom ne smeju nositi kontaktna sočiva.

Prilikom sistemske primene azitromicina zabeleženi su slučajevi fulminantnog hepatitisa, koji potencijalno može dovesti do oštećenja jetre sa letalnim ishodom. Kod oftalmološke primene ovaj rizik nije relevantan, s obzirom na to da je sistemska izloženost aktivnoj supstanci zanemarljiva (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Komparativne studije ispitivanja bezbednosti i efikasnosti leka Azyter 15 mg/g, kapi za oči, u cilju lečenja trahomatoznog konjunktivitisa, nisu sprovedene kod dece mlađe od godinu dana, međutim, nema poznatih bezbednosnih rizika ili razlika u samom procesu bolesti, koji isključuju njegovu upotrebu kod dece mlađe od godinu dana za navedenu indikaciju, uzimajući u obzir kliničko iskustvo pri lečenju trahomatoznog konjunktivitisa kod dece starije od godinu dana, kao i iskustvo sa primenom leka Azyter u lečenju purulentnog bakterijskog konjunktivitisa kod novorođenčadi.

Upotreba kod novorođenčadi

U skladu sa međunarodnim dogovorom o bolestima koje zahvataju oči i genitalni trakt, a koje se mogu preneti na novorođenčad, ne-trahomatozni konjunktivitis koga uzrokuje *Chlamydia trachomatis* i konjunktivitis koga uzrokuje *Neisseria gonorrhoeae*, zahtevaju sistemsko lečenje.

Kod novorođenčadi i odojčadi mlađe od 3 meseca, sistemske infekcije (npr. upala pluća, bakterijemija) koje izaziva *Chlamydia trachomatis*, mogu biti praćene konjunktivitisom. Ukoliko postoji sumnja, potrebno je sistemsko lečenje.

Ova terapija nije namenjena za profilaktičko lečenje bakterijskog konjunktivitisa kod novorođenčadi.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena posebna ispitivanja interakcija sa lekom Azyter.

S obzirom na odsustvo merljivih koncentracija azitromicina u plazmi tokom okularne primene leka Azyter ukapavanjem (videte odeljak 5.2), pri primeni rastvora kapi za oči se ne očekuju interakcije sa drugim lekovima, koje su opisane za peroralnu upotrebu azitromicina.

U slučaju istovremenog lečenja sa nekim drugim rastvorom kapi za oči, potrebno je napraviti razmak od 15 minuta između primene ta dva rastvora. Lek Azyter treba ukapati poslednji.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne očekuje se uticaj leka na trudnoću, jer je sistemska izloženost azitromicinu zanemarljiva. Azyter može da se primenjuje tokom trudnoće.

Dojenje

Nema dovoljno podataka o izlučivanju azitromicina u majčino mleko, ali s obzirom na malu dozu i nisku sistemska raspoloživost, doze koje primi novorođenče su zanemarljive. Shodno tome, Azyter se može primenjivati tokom dojenja.

Plodnost

Studije na životinjama ne ukazuju na postojanje uticaja lečenja azitromicinom na plodnost kod muškaraca i žena. Nema podataka o ispitivanjima na ljudima. Međutim, ne očekuje se uticaj na plodnost, s obzirom na to da je sistemska izloženost azitromicinu zanemarljiva.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Ispitivanja uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama nisu sprovedena.

Nakon ukapavanja može nastupiti prolazna zamagljenost vida. U tom slučaju, pacijenta je potrebno savetovati da ne upravlja vozilima ili mašinama, dok se opet ne uspostavi normalan vid.

4.8. Neželjena dejstva

U kliničkim ispitivanjima rastvora kapi za oči Azyter i prema podacima o bezbednosti, dobijenim nakon stavljanja leka u promet, zabeleženi su sledeći znaci i simptomi, povezani sa lečenjem:

Poremećaji imunskog sistema

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

Angioedem*, preosetljivost.

Poremećaji oka

Veoma često ($\geq 1/10$)

Nelagoda u oku (svrab, osećaj peckanja, žarenje) nakon ukapavanja.

Često ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Zamagljen vid, osećaj slepljenog oka, osećaj prisustva stranog tela u oku nakon ukapavanja.

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

Konjunktivitis*, alergijski konjunktivitis*, keratitis*, ekcem očnih kapaka*, edem očnog kapka*, alergija oka*, hiperemija konjunktive, pojačano suzenje nakon ukapavanja, eritem očnog kapka.

* Neželjeni događaj nije zabeležen tokom kliničkih studija sa lekom Azyter. Uključivanje neželjenog događaja zasniva se na podacima dobijenim nakon stavljanja leka u promet. Učestalost je određena na osnovu izračunavanja $3/X$, gde X predstavlja veličinu ukupnog uzorka, sumiranog iz svih relevantnih kliničkih ispitivanja i studija, odnosno $3/879$, što rezultira kao "povremeno".

Pedijatrijska populacija

U kliničkim ispitivanjima kod pedijatrijske populacije, bezbednosni profil je bio sličan profilu kod odraslih. Novi neželjeni događaji nisu bili zabeleženi. Bezbednosni profili u različitim pedijatrijskim podgrupama su takođe bili slični (videti odeljak 5.1).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Ukupna količina azitromicina u jednodoznom kontejneru, koja predstavlja dovoljnu količinu za lečenje oba oka, suviše je mala da bi mogla izazvati neželjene reakcije nakon slučajne intravenske ili oralne primene.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antibiotici

ATC šifra: S01AA26

Mehanizam dejstva

Azitromicin je makrolidni antibiotik druge generacije, koji pripada grupi azalida. Inhibira sintezu proteina kod bakterije, vezujući se za ribozomsku subjedinicu 50S, na taj način sprečavajući translokaciju peptida.

Mehanizam rezistencije

Uobičajeno, rezistencija različitih bakterijskih vrsta na makrolide nastaje putem tri mehanizma povezanih sa izmenom ciljnog mesta, modifikacijom antibiotika ili izmenom u antibiotskom transportu (efluks). Kod bakterija su opisani različiti sistemi efluks pumpi. Važan efluks sistem kod streptokoka omogućuju *mef* geni, koji uzrokuju rezistenciju ograničenu samo na makrolide (fenotip M). Ciljna modifikacija je pod kontrolom *erm* kodiranih metilaza (fenotip MLS_B), što uzrokuje ukrštenu rezistenciju na više grupa antibiotika (videti dole).

Potpuna ukrštena rezistencija postoji između eritromicina, azitromicina, drugih makrolida i linkozamida i streptogramina B za *Streptococcus pneumoniae*, beta-hemolitičke streptokoke grupe A, *Enterococcus* spp. i *Staphylococcus aureus*, uključujući meticilin-rezistentni *S. aureus* (MRSA).

Konstitutivne mutirane sojeve, kod kojih je moguće indukovati rezistenciju sa *erm(A)* ili *erm(C)* genima, moguće je selektovati *in vitro* kod niskih frekvencija ~10⁻⁷ cfu u prisustvu azitromicina.

Granične koncentracije

Spisak mikroorganizama, naveden u nastavku, sastavljen je u skladu sa indikacijama (videti odeljak 4.1). Potrebno je naglasiti, da se granične koncentracije i spektar aktivnosti *in vitro*, koji su navedeni u nastavku, odnose na sistemsku upotrebu. Ove granične koncentracije se ne mogu primeniti za topikalnu okularnu primenu leka, zbog postignutih lokalnih koncentracija leka i lokalnih fizičko-hemijskih uslova, koji mogu uticati na celokupnu aktivnost leka na mestu primene.

U skladu s EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) za azitromicin su definisane sledeće granične koncentracije:

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

**spp* uključuje sve vrste roda

Za druge vrste EUCAST dopušta korišćenje eritromicina za određivanje osetljivosti navedenih bakterija na azitromicin.

Prevalenca stečene rezistencije odabranih vrsta može se razlikovati geografski i tokom vremena, te su poželjne lokalne informacije o rezistenciji, posebno kod lečenja teških infekcija. Potrebno je zatražiti savet stručnjaka kada je lokalna prevalenca rezistencije takva da se dovodi u pitanje korist leka kod najmanje nekoliko vrsta infekcija.

Tabela: Antimikrobni spektar azitromicina za bakterijske vrste kod odgovarajućih indikacija

Uobičajeno osetljive vrste
Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ¹
<i>Haemophilus influenzae</i> ⁵
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> ⁵
Ostali mikroorganizmi
<i>Chlamydia trachomatis</i> *
Vrste za koje stečena rezistencija može predstavljati problem
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticilin rezistentan i meticilin osetljiv)
<i>Staphylococcus</i> , koagulaza negativan (meticilin rezistentan i meticilin osetljiv)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococci viridans</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus grupa G</i>
Primarno rezistentni organizmi
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Corynebacterium spp.</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

<i>Acinetobacter</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>

* Klinička efikasnost je dokazana na osetljivim izolovanim organizmima kod odobrenih indikacija.

§ Prirodna srednja osetljivost

¹ Konjunktivitis koga uzrokuje *Neisseria gonorrhoeae* zahteva sistemsko lečenje (videti odeljak 4.4).

Podaci iz kliničkih ispitivanja

- Trahomatozni konjunktivitis koga uzrokuje *Chlamydia trachomatis*.

Azyter je ocenjivan u dvomesečnoj randomizovanoj, dvostruko slepoj studiji, u kojoj je lek upoređivan sa jednokratnom oralnom dozom azitromicina za lečenje trahoma kod 670 dece (starosti 1-10 godina). Varijabla primarne efikasnosti bila je kliničko izlečenje šezdesetog dana, t.j. ocena TF0 (pojednostavljena skala ocenjivanja WHO). Šezdesetog dana, stopa kliničkog izlečenja davanjem leka Azyter, ukapavanjem dva puta dnevno tokom 3 dana (96,3%), nije bila inferiorna u odnosu na peroralno primenjen azitromicin (96,6%).

Klinička efikasnost leka Azyter, (ukapanog dva puta dnevno tokom 3 dana) u masovnom kurativnom i profilaktičkom lečenju trahoma u celoj populaciji (od rođenja) u severnom okrugu Kameruna (112 000 ispitanika), procenjena je na osnovu sprovedene multicentrične, otvorene studije sa jednom grupom ispitanika, tokom IV faze.

Ispitanici su bili podvrgnuti lečenju u trajanju od tri godine. Primarni ishod efikasnosti bila je prevalenca aktivnog trahoma, tj. trahomatozne folikularne upale ili trahomatozne intenzivne upale (TF+TI0 ili TF+TI+). Za analizu, klinička procena trahoma je izvedena svake godine na uzorku od 2400 dece, uzrasta između ≥ 1 i <10 godina, odabranih metodom slučajnog uzorkovanja grupe. Prevalenca aktivnog trahoma (TF+TI0 ili TF+TI+) bila je 31,1% u nultoj godini (pre primene leka Azyter ukapavanjem), a smanjila se na 6,3% u 1. godini, na 3,1%, u 2. godini i 3,1% u 3. godini.

U celoj populaciji, nije bilo ozbiljnog neželjenog događaja povezanog sa ispitivanim lekom.

-Purulentni bakterijski konjunktivitis.

Azyter je ocenjivan u randomizovanoj, za istraživača slepoj studiji, u kojoj se lek Azyter, ukapan dva puta dnevno tokom 3 dana, upoređivao sa tobramicinom 0,3 % kapi za oči, ukapavanim na svaka dva sata tokom 2 dana, a nakon toga četiri puta dnevno tokom 5 dana, za lečenje purulentnog bakterijskog konjunktivitisa kod 1043 pacijenata (grupa ITT), uključujući 109 dece starosti do 11 godina, od kojih je bilo 5 novorođenčadi (starosti od 0 do 27 dana) i 38 odojčadi i male dece (starosti od 28 dana do 23 meseca). U grupi po Per protokolu (PP) (n = 471) nije bilo novorođenčadi, već samo 16 odojčadi i male dece. Klinička ispitivanja su sprovedena u različitim područjima Evrope, severne Afrike i Indije. Varijabla primarne efikasnosti u grupi PP bila je kliničko izlečenje 9. dana, definisana ocenom 0 za bulbarno konjunktivalno ubrizgavanje, kao i za purulentni (gnojni) iscedak. Devetog dana stopa kliničkog izlečenja lekom Azyter (87,8%) nije bila inferiorna u poređenju sa tobramicinom (89,4%). Stopa mikrobiološkog izlečenja lekom Azyter bila je uporediva sa onom kod tobramicina.

Pedijatrijska populacija

Efikasnost i bezbednost leka Azyter kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta ≤ 18 godina, bila je dokazana u randomizovanoj, za istraživača slepoj, uporednoj studiji sa tobramicinom, kod 282 ispitivana pacijenta sa dijagnozom purulentnog bakterijskog konjunktivitisa (uključujući 148 pacijenata u podgrupi 0. dana - < 24 meseca). Pacijenti su primali ili Azyter, ukapan dva puta dnevno, tokom 3 dana ili tobramicin 0,3% kapi za oči, ukapane na svaka dva sata, tokom 2 dana, a zatim četiri puta na dan, tokom 5 dana. Primarni ishod efikasnosti bilo je kliničko izlečenje oka koje je više zahvaćeno, trećeg dana, kod pacijenata sa pozitivnom bakterijskom kulturom nultog dana. Pokazano je da je kliničko izlečenje više zahvaćenog oka, trećeg dana, bilo značajno superiornije primenom leka Azyter (47%) nego primenom tobramicina (28%). Sedmog dana, 89% pacijenata koji su lečeni lekom Azyter bilo je izlečeno, u poređenju sa 78% njih, kod kojih je primenjen tobramicin. Sedmog dana nisu utvrđene statistički značajne razlike u izlečenju bakterijske upale između grupa podvrgnutih lečenju.

U navedenoj opsežnoj studiji u pedijatrijskoj populaciji, podnošljivost leka Azyter (ukapanog dva puta dnevno, tokom 3 dana) bila je dobra kod pacijenta svih starosnih grupa. Događaji zapaženi kod pedijatrijskih

ispitanika bili su podgrupa onih prethodno zapaženih kod odraslih; kod pedijatrijskih ispitanika nisu zabeleženi novi neželjeni događaji. Takođe, nisu bili uočeni uzrasno zavisni klinički rizici. Kratko trajanje lečenja 1,5% azitromicinom, mali broj potrebnih ukapavanja i jednostavnost primene kapi kod dece bili su dobro ocenjeni od strane dece i roditelja.

5.2. Farmakokinetički podaci

Azitromicin nije detektovan u krvi pacijenta sa bakterijskim konjunktivitisom, nakon ukapavanja leka Azyter u preporučenoj dozi (granica detekcije: 0,0002 mikrograma/mL plazme).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetička ispitivanja su sprovedena samo kod odraslih.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Kod životinja, azitromicin je uzrokovao reverzibilnu fosfolipidozu. Ovo dejstvo je bilo zapaženo nakon peroralne izloženosti, koja je bila oko 300 puta veća od maksimalne izloženosti kod ljudi, nakon okularne primene, što ukazuje na mali klinički značaj prilikom upotrebe.

Elektrofiziološka istraživanja su pokazala da azitromicin produžuje QT interval.

Kancerogeni potencijal

Dugotrajne studije na životinjama, koje bi omogućile procenu kancerogenog potencijala, nisu sprovedene.

Mutageni potencijal

Na eksperimentalnim modelima *in vivo* i *in vitro* nisu nađeni dokazi potencijala za genetske i hromozomske mutacije.

Reproduktivna toksičnost

Nakon peroralne primene azitromicina u studijama embriotoksičnosti na pacovima, nisu primećeni teratogeni efekti. Kod pacova, doza azitromicina od 100 i 200 mg/kg telesne težine/dan, dovela je do blagih retardacija fetalne osifikacije i povećanja telesne mase majke. U perinatalnim i postnatalnim studijama na pacovima, nakon davanja 50 mg/kg/dan ili više azitromicina, zapažena je blaga retardacija. Ova dejstva su uočena nakon peroralne primene, pri izloženostima koje su bile za oko 1000 puta veće od maksimalne izloženosti kod ljudi, nakon okularne upotrebe. Zbog visokih granica bezbednosti primene, ovi rezultati ne ukazuju na relevantan rizik, koji se odnosi na reprodukciju kod ljudi.

Okularna toksičnost

Okularna primena Azyter kapi za oči kod životinja, dva puta ili tri puta dnevno tokom 28 dana, nije pokazala nikakva lokalna ili sistemska toksična dejstva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Trigliceridi, srednje dužine lanaca.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe leka je 18 meseci.

Nakon otvaranja jednodoznog kontejnera, rastvor kapi za oči treba upotrebiti odmah. Odbaciti otvoreni jednodozni kontejner odmah nakon prve upotrebe.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

Jednodozne kontejnere čuvati u originalnoj kesici radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Jednodozni kontejner od polietilena niske gustine, koji sadrži 0,25 g rastvora, pakovan u kesicu koja sadrži šest jednodoznih kontejnera.

Veličina pakovanja: kutija sa šest jednodoznih kontejnera.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

INSPHARMA S DOO, Bograd –Novi Beograd
Vladimira Popovića 38-40

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-02764-001-17

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

22.08.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2018.