

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Azyter 15 mg/g silmätipat, liuos, kerta-annospakkaus

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi gramma liuosta sisältää 15 mg atsitromysiinihydraattia vastaten 14,3 mg atsitromysiiniä.  
Yksi 250 mg liuosta sisältävä kerta-annospakkaus sisältää 3,75 mg atsitromysiinihydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos, kerta-annospakkaus.  
Kirkas, väritön tai hiukan kellertävä, öljyinen neste.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Azyter 15 mg/g silmätipat, liuos, kerta-annospakkaus on tarkoitettu atsitromysiinille herkkien bakteerikantojen aiheuttamien sidekalvotulehdusten kuratiiviseen paikallishoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- Bakteerin aiheuttama purulentti sidekalvotulehdus lapsilla (vastasyntyneestä 17-vuotiaisiin) ja aikuisilla
- *Chlamydia trachomatis* -mikrobin aiheuttama sidekalvotulehdus (trakooma) lapsilla (vastasyntyneestä 17-vuotiaisiin) ja aikuisilla (ks. kohta 4.4 Käyttö vastasyntyneille).

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viranomaisohjeet tulee ottaa huomioon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

*Annostus*

##### Aikuiset

Yksi tippa tiputetaan sidekalvotaskuun kahdesti vuorokaudessa, aamuisin ja iltaisin, kolmen päivän ajan.

Hoidon jatkaminen yli kolmen päivän ajan ei ole tarpeen.

Hoito-ohjeiden noudattaminen on tärkeää hoidon onnistumisen kannalta.

##### lääkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa.

##### Pediatriset potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

*Antotapa*

Silmään.

Potilasta on neuvottava

- pesemään kädet huolellisesti ennen tippojen käyttöä ja sen jälkeen.
- huolehtimaan siitä, että kerta-annospakkauksen tippakärki ei pääse koskemaan silmiä ja silmäluomia.
- hävittämään kerta-annospakkaus käytön jälkeen. Kerta-annospakkausta ei saa säilyttää myöhempää käyttöä varten.

#### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys atsitromysiinille, muille makrolideille tai kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Silmätippaliuosta ei saa injisoida eikä niellä.

Silmätippaliuosta ei saa injisoida silmämunan ympärille eikä silmän sisään.

Allergisen reaktion ilmaantuessa hoito on lopetettava.

Potilaalle on kerrottava, että silmätippojen käyttöä ei tarvitse jatkaa kolmen päivän hoitoa pidempään, vaikka bakteerin aiheuttaman sidekalvotulehduksen merkit eivät olisikaan kokonaan hävinneet. Oireet lievittyvät yleensä 3 vuorokauden kuluessa. Jos potilaan tila ei ole kohentunut 3 vuorokauden kuluttua, diagnoosi on arvioitava uudelleen.

Bakteerin aiheuttaman sidekalvotulehduksen aikana ei pidä käyttää piilolinssyjä.

Atsitromysiinin systeemisen käytön yhteydessä on raportoitu fulminanttia maksatulehdusta, jonka aiheuttama maksan toimintahäiriö voi olla hengenvaarallinen. Riski ei koske silmiin tapahtuvaa annostelua, sillä systeeminen altistus vaikuttavalle aineelle on hyvin vähäistä (ks. kohta 5.2).

#### Yliherkkyys

Kuten erytromysiinistä ja muista makrolideista, myös tästä lääkeaineesta on ilmoitettu harvinaisia vakavia allergisia reaktioita, kuten angioneuroottista edeemaa ja anafylaksia (harvoin kuolemaan johtava), dermatologisia reaktioita, kuten akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä (harvoin kuolemaan johtava) sekä lääkeainereaktioita, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS-oireyhtymä). Jotkin näistä atsitromysiinin aiheuttamista reaktioista ovat aiheuttaneet oireiden palaamisen ja vaatineet pidempää seurantaa ja hoitoa.

Jos potilas saa allergisen reaktion, hoito tällä lääkkeellä on lopetettava ja asianmukainen hoito on aloitettava. Lääkäreiden on muistettava, että allergiset oireet voivat palata, kun symptomaattinen hoito lopetetaan.

#### Pediatriset potilaat

Trakooman osalta Azyter 15 mg/g -silmätipoille ei ole suoritettu vertaavia turvallisuutta ja tehoa koskevia tutkimuksia alle 1-vuotiailla lapsilla, mutta tiedossa ei ole turvallisuusriskejä tai eroja taudin kulussa, jotka estäisivät käytön alle 1-vuotiaille lapsille tässä käyttöaiheessa, kun otetaan huomioon kliininen käyttökokemus trakooman hoidosta yli 1-vuotiaille lapsille sekä Azyter-valmisteesta saatu käyttökokemus bakteerin aiheuttaman purulentin sidekalvotulehduksen hoidosta vastasyntyneestä lähtien.

#### Käyttö vastasyntyneille

Silmien ja synnytyskanavan tauteja (jotka voivat tarttua vastasyntyneisiin) koskevan kansainvälisen konsensuksen mukaan *Chlamydia trachomatis* -sidekalvotulehdus (ei trakooma) ja *Neisseria gonorrhoeae* -sidekalvotulehdus edellyttävät systeemistä hoitoa.

Vastasyntyneillä ja alle 3 kuukauden ikäisillä imeväisillä sidekalvotulehdusta voi seurata *Chlamydia trachomatis* -bakteerin aiheuttama systeeminen infektio (esim. pneumonia, bakteremia). Systeeminen hoito on tarpeen, jos tällaista infektiota epäillään.

Valmistetta ei ole tarkoitettu bakteerin aiheuttaman sidekalvotulehduksen estohoitoon vastasyntyneillä.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Spesifistä yhteisvaikutustutkimusta ei ole tehty.

Plasmassa ei ole todettu havaitsemisrajan ylittäviä atsitromysiinipitoisuuksia Azyter-silmätippojen annon yhteydessä (ks. kohta 5.2), joten suun kautta annettavien atsitromysiinilääkevalmisteiden käytön yhteydessä kuvattuja yhteisvaikutuksia ei todennäköisesti esiinny silmätippaliuoksen käytön yhteydessä.

Jos samanaikaisesti käytetään toista silmätippaliuosta, eri silmätippojen käytön väliin jätetään 15 minuutin tauko. Azyter annostellaan viimeisenä.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Valmisteella ei odoteta olevan vaikutusta raskauteen, sillä systeeminen altistus atsitromysiinille on hyvin vähäistä. Azyter-valmistetta voidaan käyttää raskauden aikana.

##### Imetys

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että atsitromysiini erittyy rintamaitoon. Vastasyntyneen annokset ovat kuitenkin vähäisiä, kun annoksen ja systeemisen hyötyosuuden pienuus otetaan huomioon. Imetys on siis mahdollista hoidon aikana.

##### Fertiliteetti

Eläinkokeista saadut tulokset eivät anna viitteitä siitä, että atsitromysiinihoidolla olisi vaikutusta miesten tai naisten fertiliteettiin. Ei ole olemassa tietoja vaikutuksesta ihmisille. Koska systeeminen altistus atsitromysiinille kuitenkin on hyvin vähäistä, lääkkeellä ei odoteta olevan vaikutusta fertiliteettiin.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Annostelun jälkeen voi esiintyä ohimenevää näön hämärtymistä. Potilasta on neuvottava välttämään tässä tapauksessa ajamista ja koneiden käyttöä, kunnes näkö on palautunut normaaliksi.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Kliinisissä tutkimuksissa ja Azyterin markkinoilletulon jälkeisten turvallisuustietojen perusteella on ilmoitettu seuraavia hoitoon liittyviä oireita ja löydöksiä:

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ )

Angioedeema\*, yliherkkyys.

Silmät

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Silmävaivat (kutina, polte, kirvely) annostelun yhteydessä.

### Yleinen ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )

Näön hämärtyminen, tahmeuden tunne silmässä, vierasesineen tunne silmässä annostelun yhteydessä.

### Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )

Konjunktiviitti\*, allerginen konjunktiviitti\*, keratiitti\*, silmäluomien ekseema\*, silmäluomien edeema\*, silmien allergia\*, sidekalvon hyperemia, kyynelnesteen erityksen lisääntyminen annostelun yhteydessä, silmäluomien eryteema.

Iho ja ihonalainen kudos

### Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Toksinen epidermaalinen nekrolyysi<sup>s</sup>; lääkeainereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita<sup>s</sup>; Stevens-Johnsonin oireyhtymä<sup>s</sup>; eksfoliativinen dermatiitti<sup>s</sup> ja akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)<sup>s</sup>.

\* haittavaikutusta ei ole havaittu Azyter-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa. Haittavaikutuksen sisällyttäminen perustuu markkinoille tulon jälkeen saatuihin tietoihin. Esiintymistiheys on laskettu kaavalla  $3/X$ , jossa X on koko aineiston koko, sisältäen kaikki relevantit kliiniset tutkimukset. Tulokseksi saadaan  $3/879$ , eli ”melko harvinainen”.

<sup>s</sup> saatu systeemisen altistuksen ekstrapolaation kautta.

### *Pediatriset potilaat*

Pediatrisilla potilailla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin aikuisilla, eikä uusia haittatahtumia havaittu. Turvallisuusprofiili oli lisäksi samanlainen pediatriksen populaation eri alaryhmissä (ks. kohta 5.1).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Kerta-annospakkauksen sisältämä atsitromysiinin kokonaismäärä riittää molempien silmien hoitoon. Se ei kuitenkaan riitä aiheuttamaan haittavaikutuksia, jos valmistetta annostellaan vahingossa laskimoon tai suun kautta.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antibiootit, ATC-koodi: S01AA26

#### Vaikutustapa

Atsitromysiini on atsalidien ryhmään kuuluva toisen polven makrolidiantibiootti.

Se estää bakteerien proteiinisynteesiä sitoutumalla ribosomaaliseen 50S-alayksikköön ja estämällä peptidien translokaation.

### Resistenssimekanismi

Eri bakteerilajien makrolidiresistenssin on yleensä ilmoitettu johtuneen kolmesta eri mekanismista eli sitoutumiskohdan muutoksesta, antibiootin muokkaamisesta tai antibiootin kuljetuksen (ulosvirtauksen) muutoksesta. Bakteereissa on kuvattu useita ulosvirtauspumpumekanismeja. Streptokokeilla *mef*-geenit aikaansaavat tärkeän ulosvirtausmekanismin, ja seurauksena on makrolideihin rajoittuva resistenssi (M-fenotyyppi). Kohdemodifikaatiota ohjaavat *erm*-geenien koodaamat metylaasit (MLS<sub>B</sub>-fenotyyppi), ja seurauksena on ristiresistenssi useiden antibioottiryhmien kanssa (ks. alla).

Erytromysiinin, atsitromysiinin, muiden makrolidien ja linkosamidien ja streptogramiini B:n kesken vallitsee täydellinen ristiresistenssi *Streptococcus pneumoniae* -lajille, beetahemolyttisille A-ryhmän streptokokeille ja *Enterococcus* spp.- ja *Staphylococcus aureus* -mikrobeille (mukaan lukien metisilliiniresistentti *S. aureus* [MRSA]).

Indusoituvasti resistenteissa kannoissa (*erm*[A] tai *erm*[C]) saattaa tapahtua vähäistä (~10<sup>-7</sup> cfu) konstitutiivisten mutanttien valikoitumista *in vitro* atsitromysiiniä käytettäessä.

### *Raja-arvot*

Jäljempänä oleva mikrobiluettelo on laadittu käyttöaiheiden mukaan (ks. kohta 4.1).

Ota huomioon, että jäljempänä esitetyt raja-arvot ja *in vitro* -vaikutuskirjo koskevat systeemistä käyttöä. Raja-arvot eivät välttämättä päde silmätippojen paikalliseen käyttöön tällöin saavutettavien paikallisten pitoisuuksien vuoksi ja koska paikalliset fysikaalis-kemialliset olosuhteet voivat vaikuttaa lääkeaineen kokonaisvaikutukseen annostelukohdassa.

EUCAST-toimikunta (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) on määritellyt atsitromysiinille seuraavat raja-arvot:

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

\**spp* sisältää kaikki suvun lajit

Muiden lajien kohdalla EUCAST katsoo, että kyseessä olevien bakteerien atsitromysiiniherkkyys voidaan määrittää erytromysiinin perusteella.

Hankinnaisen resistenssin esiintyvyys tietyissä mikrobilajeissa voi vaihdella ajasta ja alueesta riippuen, ja paikalliset resistenssitiedot ovat tärkeitä erityisesti vaikeita infektioita hoidettaessa. Asiantuntijoita on konsultoitava tarvittaessa, jos lääkkeen hyödyllisyys on paikallisen tilanteen vuoksi kyseenalainen ainakin joidenkin infektioyppien kohdalla.

**Taulukko: Atsitromysiinin antibakteerinen kirjo käyttöaiheiden kannalta oleellisissa bakteerilajeissa**

<b>Yleisesti herkät lajit</b>
<b>Gramnegatiiviset aerobit</b>
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <sup>1</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>5</sup>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> <sup>5</sup>
<b>Muut mikrobit</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i> *
<b>Lajit, joiden kohdalla hankinnainen resistenssi voi olla ongelma</b>
<b>Grampositiiviset aerobit</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliiniresistentit ja metisilliinille herkät)

<b><i>Staphylococcus</i>, koagulaasinegatiiviset (metisilliiniresistentit ja metisilliinille herkät)</b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus</i> (ryhmä G)
<b>Luontaisesti resistentit mikrobit</b>
<b>Grampositiiviset aerobit</b>
<i>Corynebacterium</i> spp.
<i>Enterococcus faecium</i>
<b>Gramnegatiiviset aerobit</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Acinetobacter</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>

- \* Kliininen teho hyväksytyjen käyttöaiheiden kohdalla on osoitettu herkkien mikrobi-isolaattien avulla.
- § Luontaisesti kohtalaisen herkkä
- <sup>1</sup> *Neisseria gonorrhoeae* -sidekalvotulehdus vaatii systeemistä hoitoa (ks. kohta 4.4).

#### *Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot*

- *Chlamydia trachomatis* -sidekalvotulehdus (trakooma)  
Azyter-valmistetta arvioitiin kaksi kuukautta kestäneessä, satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, jossa sitä verrattiin peroraaliseen atsitromysiinikerta-annokseen trakooman hoidossa 670 lapsella (ikä 1–10 vuotta). Ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli kliininen paraneminen päivänä 60 eli luokka TF0 (yksinkertaistettu WHO:n asteikko). Käytettäessä Azyteriä kahdesti vuorokaudessa 3 päivän ajan kliininen paranemisprosentti päivänä 60 (96,3 %) oli yhtä hyvä kuin peroraalista atsitromysiiniä käytettäessä (96,6 %). Azyter-valmisteen kliinistä tehoa (tiputettuna kahdesti vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan) trakooman kuratiivisena massahoitona ja massaestohoitona kokonaisessa populaatiossa (syntymästä lähtien) Kamerunin pohjoisosassa (112 000 henkilöä) arvioitiin avoimessa, yksihaarisessa faasin IV monikeskustutkimuksessa. Vuodessa suoritettiin kolme hoitoksoa. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli aktiivisen trakooman, eli follikulaarisen tulehduksellisen trakooman tai intensiivisen tulehduksellisen trakooman (TF+TI0 tai TF+TI+), esiintyvyys. Analyysiä varten trakooma arvioitiin kliinisesti kerran vuodessa 2 400:lta iältään  $\geq 1$  - < 10-vuotiaalta sattumanvaraisesti valitulta lapselta. Aktiivisen trakooman esiintyvyys (TF+TI0 tai TF+TI+) oli 31,1 % vuonna 0 (ennen Azyter-hoidon aloittamista) ja väheni 6,3 %:iin vuonna 1, 3,1 %:iin vuonna 2 ja 3,1 %:iin vuonna 3. Populaatiossa ei esiintynyt lainkaan vakavia tutkimuslääkeeseen liittyviä häiritsevyyksiä.
- Bakterin aiheuttama purulentti sidekalvotulehdus.  
Azyteriä arvioitiin satunnaistetussa, tutkijasokkoutetussa tutkimuksessa, jossa Azyteriä (kahdesti vuorokaudessa 3 päivän ajan) verrattiin 0,3 % tobramysiinisilmätippoihin (kahden tunnin välein 2 päivän ajan, sitten neljästi vuorokaudessa 5 päivän ajan) bakterin aiheuttaman purulentin sidekalvotulehduksen hoidossa 1 043 potilaalla (hoitoaikomuspopulaatio). Populaatioon kuului 109 lasta (enintään 11-vuotiaita), joista 5 oli vastasyntynyttä (0–27 vuorokautta) ja 38 imeväisiä ja pikkulapsia (28 vrk–23 kk). Tutkimussuunnitelman mukaisessa populaatiossa (n = 471) ei ollut vastasyntyneitä, ja imeväisiä ja pikkulapsia oli vain 16. Kliininen tutkimus tehtiin eri alueilla Euroopassa, Pohjois-Afrikassa ja Intiassa. Tutkimussuunnitelman mukaisessa populaatiossa ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli kliininen paraneminen päivänä 9 (määritelmä luokka 0 sekä bulbaarisessa sidekalvotulehduksessa että märkimisessä). Azyteriä käytettäessä kliininen paranemisprosentti päivänä 9 (87,8 %) oli yhtä hyvä kuin tobramysiiniä käytettäessä (89,4 %). Azyterin mikrobiologinen tehoprocentti oli samaa luokkaa kuin tobramysiinin.  
*Pediatriset potilaat*

Azyter-valmisteen teho ja turvallisuus alle 18-vuotiailla pediatriisilla potilailla osoitettiin satunnaistetussa, tutkijasokkoutetussa tutkimuksessa, jossa vertailuvalmisteena käytettiin tobramysiiniä, ja jossa analysoitiin 282 potilasta, joilla oli todettu bakteerin aiheuttama purulenti sidekalvotulehdus (sisältäen 148 potilasta alaryhmässä 0 vrk - < 24 kuukautta). Potilaat saivat joko Azyter-valmistetta kahdesti vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan tai 0,3 % tobramysiiniä sisältäviä silmätippoja joka toinen tunti 2 vuorokauden ajan ja tämän jälkeen 4 kertaa vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli heikomman silmän kliininen paraneminen päivänä 3 potilailla, joiden bakteeriviljely oli positiivinen päivänä 0. Heikomman silmän kliininen paraneminen päivänä 3 oli merkittävästi yleisempää Azyter-ryhmässä (47 %) kuin tobramysiiniryhmässä (28 %). Päivänä 7 89 % Azyter-hoitoa saaneista potilaista oli parantunut verrattuna 78 %:iin tobramysiinihoitoa saaneista potilaista. Hoitoryhmien välillä ei havaittu tilastollista eroa verrattaessa bakteriologista paranemista päivänä 7.

Azyter (tiputettuna kahdesti vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan) oli hyvin siedetty tämän laajan tutkimuksen kaikissa pediatriisissa ikäryhmissä. Pediatriisilla potilailla havaitut tapahtumat olivat yhdenmukaiset aikuisilla aiemmin havaittujen tapahtumien kanssa, eikä pediatriisilla potilailla havaittu uusia haittatapahtumia. Kliinisesti merkityksellisiä ikään liittyviä eroja ei myöskään havaittu. Sekä lapset että vanhemmat arvostivat 15 mg/g atsitromysiinihoidon lyhyttä kestoaa, vähäisiä tiputuskertoja ja tiputtamisen helppoutta lapsille.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Atsitromysiiniä ei havaittu veressä Azyter-suositusannoksen jälkeen (havaitsemisraja 0,0002 µg/ml plasmaa) potilailla, joilla oli bakteerin aiheuttama sidekalvotulehdus.

### *Pediatriiset potilaat*

Farmakokineettisiä tutkimuksia on suoritettu ainoastaan aikuisilla.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä atsitromysiini aiheutti korjautuvaa fosfolipidoosia. Vaikutus on todettu vain silloin, kun on käytetty peroraalista altistusta, joka ylittää noin 300-kertaisesti ihmiselle riittävän annostuksen silmätippojen annostelun jälkeen. Vaikutuksella on kliiniseltä kannalta vain vähäinen merkitys.

Elektrofysiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että atsitromysiini pidentää QT-aikaa.

### *Karsinogeenisuus*

Pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia eläimillä ei ole tehty.

### *Mutageenisuus*

*In vivo*- ja *in vitro* -malleista ei ole saatu näyttöä geneettisten mutaatioiden eikä kromosomi-mutaatioiden riskistä.

### *Lisääntymistoksisuus*

Rotilla tehdyissä alkio toksisuus tutkimuksissa ei havaittu epämuodostumia aiheuttavia vaikutuksia atsitromysiinin peroraalisen annon jälkeen. Rotilla atsitromysiini (100 tai 200 mg/kg/vrk) hidasti hieman sikiön luuston luutumista ja emon painonnousua. Rotilla tehdyissä peri- ja postnataalitutkimuksissa havaittiin lievää kehityksen viivästymistä vähintään 50 mg/kg/vrk annostasoilla. Vaikutuksia on todettu vain silloin, kun on käytetty peroraalista altistusta, joka ylittää noin 1 000-kertaisesti ihmiselle riittävän annostuksen silmätippojen annostelun jälkeen. Suuren turvallisuusmarginaalin vuoksi nämä löydökset eivät viittaa siihen, että valmiste aiheuttaisi oleellista riskiä ihmisen lisääntymiselle.

### *Silmät*

Azyter-silmätippojen annostelu eläimillä kahdesti tai kolmesti vuorokaudessa 28 päivän ajan ei aiheuttanut paikallista eikä systeemistä toksisuutta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Keskipitkäketjuiset triglyseridit.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

18 kuukautta

Kerta-annospakkauksen avaamisen jälkeen silmätipat on käytettävä välittömästi.

Avattu kerta-annospakkaus on hävitettävä välittömästi käytön jälkeen.

### **6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet**

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä kerta-annospakkaukset annospussissa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

LDPE:stä valmistettukerta-annospakkaus, joka on pakattu annospussiin. Yksi kerta-annospakkaus sisältää 0,25 g valmistetta.

Pakkauskooko: 6 x 0,25 g kerta-annospakkausta.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

LABORATOIRES THEA

12, rue Louis Blériot

63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2

RANSKA

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

29241

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.11.2011

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.09.2021



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Azyter 15 mg/g, ögondroppar, lösning i endosbehållare

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ett gram lösning innehåller 15 mg azitromycindihydrat som motsvarar 14,3 mg azitromycin. En endosbehållare med 250 mg lösning innehåller 3,75 milligram azitromycindihydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning i endosbehållare.  
Klar, färglös eller gulaktig, oljig vätska.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Azyter 15 mg/g, ögondroppar, lösning i endosbehållare, är indicerat vid lokal antibakteriell kurativ behandling av konjunktivit som orsakas av azitromycinkänsliga bakteriestammar (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- Purulent bakteriell konjunktivit, hos barn (nyfödda till 17 år) och vuxna.
- Konjunktivit förorsakad av Chlamydia trachomatis, hos barn (nyfödda till 17 år) och vuxna (se avsnitt 4.4 "Användning hos nyfödda").

Beakta de officiella riktlinjerna gällande korrekt användning av antibakteriella läkemedel.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### *Dosering*

##### Vuxna

Applicera en droppe i konjunktivalsäcken två gånger dagligen, morgon och kväll, under tre dygn.

Det är inte nödvändigt att förlänga behandlingen till längre än tre dygn.

För att uppnå en framgångsrik behandling är det viktigt att doseringsanvisningarna följs noga.

##### Äldre

Ingen dosjustering behövs.

##### Pediatrik population

Ingen dosjustering behövs (se avsnitt 4.4 och 5.1).

##### *Administreringsätt*

Okulärt.

Patienten ska instrueras att:

- tvätta händerna omsorgsfullt före och efter applicering,
- undvika att vidröra ögonen eller ögonlocken med endosbehållarens droppspets,

- kassera endosbehållaren efter användning och inte förvara den för senare användning.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot azitromycin, mot något annat makrolidantibiotikum eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Ögondroppslösningen får inte injiceras eller sväljas.

Ögondroppslösningen ska inte användas för periokulära eller intraokulära injektioner.

Om någon allergisk reaktion förekommer ska behandlingen avbrytas.

Patienten ska informeras om att det inte är nödvändigt att fortsätta applicera ögondroppslösning efter att behandlingen pågått i tre dygn, även om tecknen på bakteriell konjunktivit fortfarande skulle kvarstå.

Symtomlindring inträder i allmänhet inom 3 dygn. Om inga tecken på förbättring ses efter 3 dygn ska diagnosen omprövas.

Patienter som har bakteriell konjunktivit ska inte använda kontaktlinser.

Vid systemisk behandling med azitromycin har fall av fulminant hepatit som kan leda till livshotande leversvikt rapporterats. Vid användning i ögonen är denna risk inte relevant, eftersom den systemiska exponeringen för den aktiva substansen är försumbar (se avsnitt 5.2).

#### Överkänslighet

Liksom för erytromycin och andra makrolider har sällsynta allvarliga allergiska reaktioner rapporterats, däribland angioödem och anafylaxi (sällan med dödlig utgång), hudreaktioner såsom akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) (sällan med dödlig utgång) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS). Några av dessa reaktioner med azitromycin resulterade i återkommande symtom och krävde en längre tids observation och behandling.

Om en allergisk reaktion inträffar ska läkemedlet sättas ut och lämplig behandling inledas. Läkare måste vara medvetna om att de allergiska symtomen kan återkomma när den symtomatiska behandlingen sätts ut.

#### Pediatrisk population

För behandling av trakomatös konjunktivit, har jämförande studier gällande säkerhet och effekt inte utförts hos barn under 1 år. Det föreligger dock inga säkerhetsrisker eller skillnader i sjukdomsprocess för att utesluta barn under 1 år vid denna indikation eftersom klinisk erfarenhet finns vid behandling av barn över 1 år med trakomatös konjunktivit och från behandling av nyfödda med purulent bakteriell konjunktivit.

#### Användning hos nyfödda

På basis av internationell överenskommelse som gäller sjukdomar i ögonen och könsorganen som kan överföras till nyfödda barn kräver icke-trakomkonjunktivit som orsakas av *Chlamydia trachomatis* och konjunktivit som orsakas av *Neisseria gonorrhoeae* systemisk behandling.

Hos nyfödda och spädbarn under 3 månader kan konjunktivit åtföljas av systemisk infektion (till exempel pneumoni, bakteriem) orsakad av *Chlamydia trachomatis*. Systemisk behandling är nödvändig om en sådan infektion misstänks.

Detta läkemedel är inte avsett för profylaktisk behandling av bakteriell konjunktivit hos nyfödda barn.

### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Några särskilda interaktionsstudier har inte utförts med Azyter.

Eftersom azithromycin inte har kunnat detekteras i plasma vid okulär applicering av Azyter (se avsnitt 5.2), är det osannolikt att de interaktioner som finns beskrivna för oralt azithromycin kommer att inträffa när substansen används i ögondropppsform.

Om patienten får samtidig behandling med andra ögondroppslösningar, ska ett tidsintervall på 15 minuter iaktas mellan appliceringen av de två lösningarna. Azyter ska appliceras sist.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Ingen påverkan på graviditet förväntas eftersom den systemiska exponeringen för azitromycin är försumbar. Azyter kan användas under graviditet.

##### Amning

Det finns endast begränsat med data som antyder att azitromycin utsöndras i modersmjölken, men mot bakgrund av den låga dosen och läkemedlets låga systemiska tillgänglighet, utgör de doser som nyfödda barn intar en obetydlig mängd. Således är amning tillåtet under behandling med Azyter.

##### Fertilitet

Djurdata visar ej någon effekt av azitromycinbehandling på manlig eller kvinnlig fertilitet. Humandata saknas. Ingen påverkan på fertilitet förväntas dock eftersom den systemiska exponeringen för azitromycin är försumbar.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier gällande effekten på förmågan att framföra fordon eller att använda maskiner har utförts.

Efter applicering kan övergående dimsyn förekomma. I detta fall ska patienten anvisas att undvika bilkörning eller användning av maskiner tills synen har normaliserats.

#### **4.8 Biverkningar**

Under kliniska studier och enligt säkerhetsdata som inkommit efter att Azyter beviljats godkännande för försäljning, rapporterades följande behandlingsrelaterade fynd och symtom hos patienter som använde Azyter ögondroppar:

Immunsystemet

##### Mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )

Angioödem\*, överkänslighet.

Ögonen

##### Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

Obehag i ögat (klåda, sveda, stickningar) vid applicering.

##### Vanliga ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )

Dimsyn, kletig känsla i ögat, känsla av främmande kropp i ögat vid applicering.

##### Mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )

Konjunktivit\*, allergisk konjunktivit\*, keratit\*, ögonlockseksem\*, ögonlocksödem\*, allergiska reaktioner\*, konjunktival hyperemi, ökad tårutsöndring vid applicering, ögonlockserytem.

Hud och subkutan vävnad

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Toxisk epidermal nekrolys<sup>s</sup>, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom<sup>s</sup>, Stevens-Johnsons syndrom<sup>s</sup>, exfoliativ dermatit<sup>s</sup>, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)<sup>s</sup>.

\* biverkan som inte observerats under kliniska studier med Azyter. Listningen av biverkningar baseras på användning efter registrering. Frekvensen har beräknats baserat på 3/X, med X representerande det totala sampelstorleken hopsummerat från alla relevanta kliniska studier och undersökningar, vilket ger 3/879 resulterande i ”mindre vanlig”.

<sup>s</sup> genom extrapolering av systemisk exponering

#### *Pediatrisk population*

I pediatrika kliniska studier var säkerhetsprofilen liknande den hos vuxna och inga nya biverkningar identifierades. Säkerhetsprofilen i de olika pediatrika grupperna var också lika (se avsnitt 5.1).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Den totala mängden azitromycin i en endosbehållare som innehåller en tillräckligt stor dos ögondroppar för behandling av båda ögonen, är alltför liten för att orsaka biverkningar efter intravenös eller oral administrering som skett av misstag.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antibiotika, ATC-kod: S01AA26

#### Verkningsätt

Azitromycin är ett andragenerationens makrolidantibiotikum som hör till läkemedelsgruppen azalider. Läkemedlet hämmar syntesen av bakterieproteiner genom att binda sig till 50S-enheten i ribosomerna och genom att förhindra peptidtranslokation.

#### Resistensmekanism

I allmänhet har det rapporterats tre resistensmekanismer mot makrolider hos olika bakteriearter. Dessa tre mekanismer är associerade med modifikation av målstrukturen, modifikation av antibiotikumet eller förändrad antibiotikatransport (efflux). Olika effluxpumpsystem i bakterier finns beskrivna. Ett viktigt effluxsystem i streptokocker förmedlas genom *mef*-generna och leder till resistens som begränsar sig till makroliderna (fenotyp M). Modifiering av målstrukturen kontrolleras av metylaser som kodas av *erm* (MLS<sub>B</sub>-fenotypen) och leder till korsresistens mot flera olika klasser av antibiotika (se nedan).

Det föreligger fullständig korsresistens mellan erytromycin, azitromycin, andra makrolider och linkosamider samt streptogramin B för *Streptococcus pneumoniae*, betahemolytiska streptokocker av grupp A, *Enterococcus* spp. och *Staphylococcus aureus*, inklusive meticillinresistent *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Konstitutiva mutanter av inducerbart resistent stammar med *erm* (A) eller *erm* (B) kan selekteras *in vitro* i låg frekvens ( $\sim 10^{-7}$  cfu) i närvaro av azitromycin.

#### Brytpunkter (breakpoints)

Förteckningen av mikroorganismer som anges nedan gäller de godkända indikationerna (se avsnitt 4.1).

Observera att brytpunkterna och det *in vitro*-aktivitetsspektrum som presenteras gäller systemiskt använt antibiotikum. Dessa brytpunkter kanske inte kan tillämpas på läkemedelsprodukter för lokal okulär administration p.g.a. den lokala koncentrationen som nås och de lokala fysikokemiska omständigheterna som kan påverka den totala aktiviteten av läkemedlet på appliceringsstället.

Enligt EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) har följande brytpunkter definierats för azitromycin:

*Haemophilus influenzae*:  $S \leq 0,12$  mg/l och  $R > 4$  mg/l

*Moraxella catarrhalis*:  $S \leq 0,5$  mg/l och  $R > 0,5$  mg/l

*Neisseria gonorrhoeae*:  $S \leq 0,25$  mg/l och  $R > 0,5$  mg/l

*Staphylococcus spp\**:  $S \leq 1,0$  mg/l och  $R > 2,0$  mg/l

*Streptococcus pneumoniae*:  $S \leq 0,25$  mg/l och  $R > 0,5$  mg/l

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

\*spp inkluderar alla arter av släktet

Då det gäller andra stammar tillåter EUCAST användningen av erytromycin för bestämning av känsligheten av ovannämnda stammar mot azitromycin.

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och med tiden för vissa stammar. Lokal information gällande resistens är viktig, särskilt då det gäller behandling av svåra infektioner. Vid behov ska expertråd sökas, om den lokala prevalensen är sådan att läkemedlets användbarhet för behandling av åtminstone vissa former av infektioner är tveksam.

**Tabell: Antibakteriellt spektrum för azitromycin mot bakteriestammar som är relevanta för läkemedlets indikation**

<b>Vanligen känsliga stammar</b>
<b>Aeroba gramnegativa stammar</b>
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <sup>1</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>s</sup>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> <sup>s</sup>
<b>Andra mikroorganismer</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i> *
<b>Stammar där förvärvad resistens kan vara ett problem</b>
<b>Aeroba grampositiva stammar</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillinresistent och methicillin känsliga)
<i>Staphylococcus</i> , koagulasnegativ (methicillinresistent och methicillin känsliga)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococci viridans</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus</i> grupp G
<b>Resistent organismer</b>
<b>Aeroba grampositiva stammar</b>
<i>Corynebacterium spp.</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<b>Aeroba gramnegativa stammar</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Acinetobacter</i>

## Enterobacteriaceae

- \* Klinisk effekt har påvisats för enskilda, känsliga organismer inom de godkända indikationerna.
- \$ Naturlig intermediär känslighet
- <sup>1</sup> Konjunktivit på grund av *Neisseria gonorrhoeae* kräver systemisk behandling (se avsnitt 4.4).

### Information från kliniska studier

- Konjunktivit orsakad av *Chlamydia trachomatis*.  
Inverkan av Azyter utreddes i en två månader lång, randomiserad, dubbelblindad studie där Azyter jämfördes med en oral engångsdos av azitromycin för behandling av trakom hos 670 barn (1–10 år). Den primära effektvariabeln utgjordes av kliniskt tillfrisknande vid dag 60, d.v.s. grad TF0 (enligt en förenklad variant av WHO-kategoriseringsskalan). Vid dag 60 gav Azyter som applicerades två gånger dagligen i 3 dagar en klinisk utläkningsfrekvens (96,3 %) som inte var lägre än den för oralt azitromycin (96,6 %).  
Klinisk effekt av behandling med Azyter (applicerat två gånger dagligen i 3 dagar) vid masskurativ och profylaktisk behandling av trakom i en hel population i norra Kamerun (112 000 individer) utvärderades i en multicenter, öppen, okontrollerad fas IV studie. Tre årliga behandlings-perioder utfördes. Den primära effektvariabeln var prevalensen av aktiv trakom, det vill säga trakomatös inflammation-follikulär eller trakomatös inflammation –intensiv (TF+TI0 eller TF+TI+). För analys utfördes en klinisk undersökning av trakom varje år av 2400 barn,  $\geq 1$  och  $< 10$  år gamla, slumpvis utvalda. Prevalensen av aktiv trakom (TF+TI0 eller TF+TI+) var 31,1 % år 0 (före behandling med Azyter) och minskade till 6,3 % år 1, till 3,1 % år 2 och till 3,1 % år 3.  
I hela studiepopulationen rapporterades inga allvarliga biverkningar i samband med det läkemedel som studerades.
- Purulent bakteriell konjunktivit.  
Inverkan av Azyter bedömdes i en randomiserad studie som var blindad för studieläkaren, där man jämförde Azyter-ögondroppar två gånger dagligen i 3 dagar med tobramycin ögondroppar 0,3 % varannan timme i 2 dagar och därefter fyra gånger dagligen i 5 dagar för behandling av purulent bakteriell konjunktivit hos 1043 patienter (intention to treat grupp). I gruppen ingick 109 barn i en ålder av högst 11 år av vilka 5 var nyfödda barn (0 till 27 dagar) och 38 spädbarn och småbarn (28 dagar till 23 månaders ålder). I den grupp som definierades enligt protokollet (n=471) ingick inga nyfödda barn och endast 16 spädbarn och småbarn. Den kliniska studien utfördes inom olika områden i Europa, Nordafrika och Indien. Den primära effektvariabeln utgjordes av kliniskt tillfrisknande vid dag 9 i den grupp som behandlades enligt protokollet. Tillfrisknande definierades som värdet 0 på en klinisk bedömningsskala för konjunktival injektion av ögongloben och för varigt sekret. Vid dag 9 var frekvensen för klinisk utläkning för Azyter (87,8 %) inte lägre än för tobramycin (89,4 %). Frekvensen för mikrobiologisk eradikering efter användningen av Azyter var jämförbar med eradikering efter användning av tobramycin.

### Pediatrisk population

Azyters effekt och säkerhet hos pediatrika patienter  $\leq 18$  år studerades i en randomiserad studie, blindad för studieläkaren, i jämförelse med tobramycin hos 282 patienter med diagnosen purulent bakteriell konjunktivit (omfattande 148 patienter i subgruppen dag 0 -  $< 24$  månader). Patienter erhöll antingen Azyter, instillerat två gånger dagligen i 3 dagar eller tobramycin 0,3 % ögondroppar installerat varannan timme i 2 dagar, därefter 4 gånger dagligen i 5 dagar. Den primära effektvariabeln var klinisk utläkning i det sämsta ögat dag 3 för patienter med positiv bakterieodling dag 0. Klinisk utläkning i det sämsta ögat dag 3 visades vara signifikant bättre för Azyter (47 %) än för tobramycin (28 %). Dag 7 var 89 % av de Azyterbehandlade patienterna botade, jämfört med 78 % för tobramycin. Ingen statistiskt signifikant skillnad förelåg mellan behandlingsgrupperna för den bakteriologiska utläkningen dag 7.

Azyter (instillerat 2 gånger dagligen i 3 dagar) tolererades väl i alla åldersgrupper i denna stora studie i en pediatrik population. De biverkningar som observerades för barn motsvarade de som observerats tidigare hos vuxna; inga nya biverkningar identifierades hos barn. Vidare

observerades inget åldersrelaterat mönster av klinisk betydelse. Den korta behandlingstiden för Azitromycin 1,5 %, det låga antalet instillationer som behövs och lättheten med applicering av droppar hos barn uppskattades av både barn och föräldrar.

## 5.2 Farmakokinetik

Azitromycin påvisades inte i blodet hos patienter med bakteriell konjunktivit som fått Azyter enligt rekommenderad dos (gränsen för upptäckt: 0,0002 µg/ml plasma).

### *Pediatrisk population*

Farmakokinetiska studier har bara utförts med vuxna.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos djur orsakade azitromycin reversibel fosfolipidos. Denna inverkan observerades efter oral exponering som var mera än 300 gånger större än den maximala exponeringen för människa efter okulär administrering. Fyndet har liten relevans för den kliniska användningen.

Elektrofysiologiska undersökningar har visat att azitromycin förlänger QT-intervallet.

### *Karcinogen potential*

Långtidsstudier med djur har inte genomförts i syfte att bedöma läkemedlets carcinogena egenskaper.

### *Mutagen potential*

Det förelåg inga tecken på att läkemedlet skulle kunna orsaka genetiska och kromosomala mutationer varken *in vivo* eller *in vitro*.

### *Reproduktionstoxicitet*

Inga teratogena effekter observerades i embryotoxicitetsstudier med råttor som fick azitromycin oralt. Hos råttor ledde azitromycindoser på 100 och 200 mg/kg kroppsvikt/dygn till lindrig hämning av ossifikation hos fostret och till viktökning hos modern. I perinatale och postnatale studier med råttor, konstaterades lindrig hämning efter behandling med åtminstone 50 mg/kg/dygn azitromycin. Dessa effekter observerades efter oral administration vid exponeringsgrader som var ungefär 1000 gånger högre än den tillräckliga exponeringen som människan utsätts för vid okulär administrering. Eftersom säkerhetsmarginalen är bred pekar dessa fynd inte på att det skulle föreligga någon relevant risk med tanke på reproduktionen hos människa.

### *Okulär toxicitet*

Administration av Azyter ögondroppar till djur två eller tre gånger dagligen under 28 dygn hade ingen toxisk lokal eller systemisk effekt.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Triglycerider, medellång kolkedja.

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

18 månader

Efter att endosbehållaren öppnats, ska ögondropparna användas omedelbart.

Kassera öppnad endosbehållare omedelbart efter första användning.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.  
Förvara endosbehållarna i påsen. Ljuskänsligt.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

LPDE-endosbehållare, varje behållare innehåller 0,25 g och de är förpackade i en påse.  
Förpackningsstorlek: Kartong med sex endosbehållare.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Laboratoires Théa  
12, rue Louis Blériot  
63017 Clermont-Ferrand Cedex 2  
Frankrike

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

29241

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

14.11.2011

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

28.09.2021