**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Azyter 15 mg/g Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα σε περιέκτη μίας δόσης

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε γραμμάριο διαλύματος περιέχει 15 mg διυδρικής αζιθρομυκίνης που αντιστοιχεί σε 14,3 mg αζιθρομυκίνης.

Κάθε περιέκτης μίας δόσης των 250 mg διαλύματος περιέχει 3,75 mg διυδρικής αζιθρομυκίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα σε περιέκτη μίας δόσης.

Διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο ελαιώδες υγρό.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

To AZYTER 15 mg/g, οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα σε περιέκτη μίας δόσης ενδείκνυται για την τοπική αντιβακτηριακή θεραπευτική αντιμετώπιση της επιπεφυκίτιδας που προκαλείται από ευαίσθητα στελέχη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1):

* Πυώδης βακτηριακή επιπεφυκίτιδα, σε παιδιά (ηλικίας έως 17 ετών) και ενήλικες.
* Τραχωματική επιπεφυκίτιδαπου προκαλείται από *Chlamydia trachomatis*, σε παιδιά (ηλικίας έως 17 ετών) και ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.4 "Χρήση σε νεογνά»)..

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες σχετικά με την ενδεδειγμένη χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

*Δοσολογία*

Ενήλικος πληθυσμός

Ενσταλάξτε μία σταγόνα στο θόλο του επιπεφυκότα δύο φορές την ημέρα, πρωί και βράδυ, για διάστημα τριών ημερών.

Η παράταση της θεραπείας πέραν των τριών ημερών δεν είναι απαραίτητη.

Η συνεπής εφαρμογή του δοσολογικού σχήματος είναι σημαντική για την επιτυχία της θεραπείας.

Ηλικιωμένοι ασθενείς:

Δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή της δοσολογίας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.1).

*Τρόπος χορήγησης*

Οφθαλμική χρήση.

Πρέπει να δίδονται οι ακόλουθες οδηγίες στον ασθενή:

* να πλένουν επιμελώς τα χέρια τους πριν και μετά την ενστάλαξη,
* να αποφεύγουν την επαφή του οφθαλμού ή των βλεφάρων με την άκρη του σταγονόμετρου του περιέκτη μίας δόσης,
* να απορρίπτουν τον περιέκτη μίας δόσης μετά τη χρήση και να μην τον κρατούν για μεταγενέστερη χρήση.

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στην αζιθρομυκίνη, σε οποιoδήποτε άλλο μακρολίδιο ή στο έκδοχο παρατίθεται στην παράγραφο 6.1.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Το οφθαλμικό διάλυμα δεν πρέπει να ενίεται ή να καταπίνεται.

Το οφθαλμικό διάλυμα δεν πρέπει να ενίεται πέρι- ή ενδο-οφθαλμικά.

Σε περίπτωση αλλεργικής αντίδρασης, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται.

Ο ασθενής πρέπει να ενημερώνεται ότι δεν είναι απαραίτητο να συνεχίζει την ενστάλαξη του διαλύματος των οφθαλμικών σταγόνων, μετά το τέλος της θεραπείας την τρίτη ημέρα, ακόμα και εάν παραμένουν υπολειμματικά σημεία βακτηριακής επιπεφυκίτιδας.

Η ανακούφιση των συμπτωμάτων εμφανίζεται γενικά μέσα σε 3 ημέρες. Σε περίπτωση που δεν υπάρχουν σημεία βελτίωσης μετά τις 3 ημέρες, η διάγνωση πρέπει να επανεξετάζεται.

Οι ασθενείς με βακτηριακή επιπεφυκίτιδα δεν πρέπει να φορούν φακούς επαφής.

Με τη συστηματική χρήση αζιθρομυκίνης, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οξείας ηπατίτιδας που δυνητικά οδηγούν σε απειλητική για τη ζωή ηπατική ανεπάρκεια. Στην οφθαλμική χρήση, ο κίνδυνος αυτός δεν είναι σχετικός δεδομένου ότι η συστηματική έκθεση στη δραστική ουσία είναι αμελητέα (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Όσον αφορά την θεραπεία της τραχωματικής επιπεφυκίτιδας, συγκριτικές μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας δεν έχουν διεξαχθεί με το Azyter 15 mg/g οφθαλμικές σταγόνες σε παιδιά μικρότερα του ενός έτους, αλλά δεν υπάρχουν γνωστές ανησυχίες ασφάλειας ή διαφορές στην διαδικασία της νόσου για να αποκλειστεί η χρήση του σε παιδιά μικρότερα του ενός έτους με αυτήν την ένδειξη, λαμβάνοντας υπόψη την κλινική εμπειρία σε παιδιά ηλικίας άνω του ενός έτους για τη θεραπεία της τραχωματικής επιπεφυκίτιδας και λαμβάνοντας υπόψη την εμπειρία με το Azyter σε παιδιά από τη γέννησή τους στη θεραπεία της βακτηριακής πυώδους επιπεφυκίτιδας.

Χρήση σε νεογνά

Βάση διεθνούς ομοφωνίας σχετικά με ασθένειες που αφορούν τον οφθαλμό και το γεννητικό σύστημα και παρουσιάζουν ικανότητα μετάδοσης σε νεογνά, η μη τραχωματική επιπεφυκίτιδα που προκαλείται από *Chlamydia trachomatis* και η επιπεφυκίτιδα που προκαλείται από *Neisseria gonorrhoeae* απαιτούν συστηματική θεραπεία.

Σε νεογνά και βρέφη ηλικίας κάτω των 3 μηνών η συστηματική λοίμωξη (π.χ. πνευμονία, βακτηριαιμία) που οφείλεται σε *Chlamydia trachomatis* μπορεί να συνοδεύει την επιπεφυκίτιδα. Σε περίπτωση σοβαρής υπόνοιας, η συστηματική θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν.

Η παρούσα θεραπεία δεν προορίζεται για θεραπεία προφύλαξης της βακτηριακής επιπεφυκίτιδας σε νεογέννητα βρέφη.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχει διεξαχθεί ειδική μελέτη αλληλεπίδρασης με το Azyter.

Λόγω της απουσίας ανιχνεύσιμων συγκεντρώσεων αζιθρομυκίνης στο πλάσμα κατά τη διάρκεια χορήγησης του Azyter μέσω οφθαλμικής ενστάλαξης (βλέπε παράγραφο 5.2), δεν αναμένεται από τη χρήση των οφθαλμικών σταγόνων καμία από τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιγράφονται για την από του στόματος χορηγούμενη αζιθρομυκίνη.

Σε περίπτωση ταυτόχρονης αγωγής με άλλο διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων, πρέπει να τηρείται διάστημα 15 λεπτών μεταξύ της ενστάλαξης των δύο διαλυμάτων. Η ενστάλαξη του Azyter πρέπει να γίνεται τελευταία.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Εγκυμοσύνη

Δεν αναμένεται επίδραση στην εγκυμοσύνη, δεδομένου ότι η συστηματική έκθεση στην αζιθρομυκίνη είναι αμελητέα. Το AZYTER μπορεί να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Περιορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η αζιθρομυκίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα, ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τη χαμηλή δόση και τη χαμηλή συστηματική διαθεσιμότητα, οι δόσεις που λαμβάνονται από το νεογνό είναι αμελητέες.

Συνεπώς, ο θηλασμός επιτρέπεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Γονιμότητα

Δεδομένα σε ζώα δεν υποδεικνύουν επίδραση της θεραπείας με αζιθρομυκίνη στην ανδρική και γυναικεία γονιμότητα. Δεδομένα στον άνθρωπο είναι ελλειπή. Ωστόσο, δεν αναμένεται επίδραση στη γονιμότητα, δεδομένου ότι η συστηματική έκθεση στην αζιθρομυκίνη είναι αμελητέα.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Μετά την ενστάλαξη, η όραση ενδέχεται να είναι παροδικά θολή. Στην περίπτωση αυτή, ο ασθενής πρέπει να συμβουλεύεται να αποφεύγει την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων μέχρι να αποκατασταθεί η φυσιολογική όραση.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών και σύμφωνα με τα δεδομένα ασφάλειας μετά την κυκλοφορία των οφθαλμικών σταγόνων Azyter, αναφέρθηκαν τα ακόλουθα σημεία και συμπτώματα:

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Όχι συχνές (≥1/1000, <1/100)

Αγγειοοίδημα, Υπερευαισθησία

Οφθαλμικές διαταραχές

Πολύ συχνές (≥1/10)

Δυσφορία του οφθαλμού (κνησμός, καύσος, αίσθημα νυγμού) μετά την ενστάλαξη.

Συχνές (≥1/100, <1/10)

Θαμπή όραση, κολλώδης αίσθηση του οφθαλμού, αίσθηση ξένου σώματος μετά την ενστάλαξη.

Όχι συχνές (≥1/1000, <1/100)

Επιπεφυκίτιδα\*, αλλεργική επιπεφυκίτιδα\*, κερατίτιδα\*, έκζεμα βλεφάρων\*, οίδημα βλεφάρου\*, αλλεργία στο μάτι\*, υπεραιμία του επιπεφυκότα, δακρύρροια αυξημένη μετά την ενστάλαξη, ερύθημα του βλεφάρου.

\* ανεπιθύμητη ενέργεια δεν έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με το Azyter. Η εισαγωγή των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε δεδομένα μετά την κυκλοφορία. Η συχνότητα έχει ανατεθεί με βάση το 3/X, με το Χ να αντιπροσωπεύει το συνολικό μέγεθος του δείγματος που αθροίζεται σε όλες τις σχετικές κλινικές δοκιμές και μελέτες, που είναι 3/879 με αποτέλεσμα να είναι "Όχι συχνές".

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Σε παιδιατρικές κλινικές μελέτες, το προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο με αυτό των ενηλίκων και δεν αναφέρθηκαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα προφίλ ασφάλειας στα διάφορα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού ήταν επίσης παρόμοια (βλ. Παράγραφο 5.1)

**4.9 Υπερδοσολογία**

Η ολική ποσότητα αζιθρομυκίνης σε έναν περιέκτη μίας δόσης που περιέχει επαρκή ποσότητα για την αγωγή και των δύο οφθαλμών, είναι πολύ μικρή για να προκαλέσει ανεπιθύμητες αντιδράσεις μετά από ακούσια ενδοφλέβια ή από του στόματος χορήγηση.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιβιοτικά, κωδικός ATC: S01AA26

Μηχανισμός δράσης

Η αζιθρομυκίνη είναι μακρολίδιο δεύτερης γενιάς αντιβιοτικών της που ανήκει την ομάδα των αζαλιδών.

Αναστέλλει τη σύνθεση βακτηριακών πρωτεϊνών μέσω δέσμευσης στην 50S ριβοσωματική υπομονάδα και μέσω αναστολής της μετακίνησης πεπτιδίων.

Μηχανισμός ανάπτυξης αντοχής

Γενικώς, η αντοχή διαφόρων ειδών βακτηρίων στα μακρολίδια έχει αναφερθεί ότι εμφανίζεται μέσω τριών μηχανισμών που σχετίζονται με τροποποίηση της δομής των υποδοχέων-στόχων, την τροποποίηση του αντιβιοτικού ή την τροποποίηση του τρόπου μεταφοράς του (εκροή). Έχουν περιγραφεί διάφορα συστήματα αντλιών εκροής στα βακτήρια. Ένα σημαντικό σύστημα εκροής των στρεπτοκόκκων ελέγχεται από τα γονίδια *mef* και έχει ως αποτέλεσμα αντίσταση περιοριζόμενη στα μακρολίδια (φαινότυπος M). Η τροποποίηση των στόχων ελέγχεται από μεθυλάσες κωδικοποιούμενες από *erm* γονίδια (φαινότυπος MLSB) και έχει ως αποτέλεσμα διασταυρούμενη αντοχή σε διάφορες κατηγορίες αντιβιοτικών (βλ. παρακάτω).

Πλήρης διασταυρούμενη αντοχή υφίσταται μεταξύ ερυθρομυκίνης, αζιθρομυκίνης, άλλων μακρολιδίων και λινκοσαμίδων και στρεπτογραμίνης B για *Streptococcus pneumoniae*, β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο της κατηγορίας A, *Enterococcus* spp. και *Staphylococcus aureus*, συμπεριλαμβανομένου του ανθεκτικού στη μεθυκιλίνη *S. aureus* (MRSA).

Βασικές μεταλλάξεις σε επαγόμενα ανθεκτικά στελέχη με *erm*(A) ή *erm*(C) μπορούν να επιλεγούν *in vitro* σε χαμηλές συχνότητες ~10-7 cfu, παρουσία αζιθρομυκίνης.

*Όρια αντοχής*

Ο κατάλογος των μικροοργανισμών που παρουσιάζεται παρακάτω είναι στοχευμένος ως προς τις ενδείξεις (βλέπε παράγραφο 4.1).

Σημειώνεται ότι οι κρίσιμες συγκεντρώσεις και το *in-vitro* φάσμα δραστικότητας που παρουσιάζονται παρακάτω είναι εκείνα που εφαρμόζονται στη συστηματική χρήση. Αυτές οι κρίσιμες συγκεντρώσεις ενδέχεται να μην εφαρμόζονται σε τοπική οφθαλμική εφαρμογή του φαρμακευτικού προϊόντος λόγω των τοπικών συγκεντρώσεων που επιτυγχάνονται και των τοπικών φυσικοχημικών συνθηκών οι οποίες ενδέχεται να επηρεάσουν τη συνολική δραστικότητα του παράγοντα στη θέση εφαρμογής.

Σύμφωνα με τη EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) έχουν καθοριστεί οι ακόλουθες κρίσιμες συγκεντρώσεις για την αζιθρομυκίνη:

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

*\*spp περιλαμβάνει όλα τα είδη του γένους*

Για άλλα είδη, η EUCAST επιτρέπει τη χρήση της ερυθρομυκίνης για τον καθορισμό της ευαισθησίας στην αζιθρομυκίνη των βακτηρίων που παρατίθενται.

Η επίπτωση της επίκτητης αντοχής ενδέχεται να ποικίλει γεωγραφικά και χρονικά για επιλεγμένα είδη και οι τοπικές πληροφορίες σχετικά με την αντοχή είναι επιθυμητές, κυρίως κατά τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων. Όταν είναι απαραίτητο, πρέπει να ζητάται η

συμβουλή ειδικού όταν η επίπτωση τοπικά είναι τέτοια, ώστε η ωφελιμότητα του παράγοντα σε τουλάχιστον ορισμένους τύπους λοιμώξεων είναι αμφισβητήσιμη.

**Πίνακας: Αντιβακτηριακό φάσμα της αζιθρομυκίνης για είδη βακτηρίων που σχετίζονται με τις ενδείξεις**

|  |
| --- |
| **Συνήθη ευαίσθητα είδη** |
| **Αερόβιοι Gram-αρνητικοί** |
| ***Moraxella (Branhamella) catarrhalis*** |
| ***Neisseria gonorrhoeae1*** |

|  |
| --- |
| ***Haemophilus influenzae$*** |
| ***Haemophilus parainfluenzae$*** |

|  |
| --- |
| **Άλλοι μικροοργανισμοί** |
| ***Chlamydia trachomatis\**** |
| **Είδη για τα οποία η επίκτητη αντοχή ενδέχεται να αποτελεί πρόβλημα** |

|  |
| --- |
| **Αερόβιοι Gram θετικοί** |
| ***Staphylococcus aureus* (ανθεκτικός στη μεθικιλλίνη και ευαίσθητος στη μεθικιλλίνη)** |
| ***Staphylococcus,* coagulase negative (ανθεκτικός στη μεθικιλλίνη και ευαίσθητος στη μεθικιλλίνη)** |
| ***Streptococcus pneumoniae*** |
| ***Streptococcus pyogenes*** |
| ***Streptococci viridans*** |
| ***Streptococcus agalactiae*** |
| ***Streptococcus* group G** |
| **Ενδογενώς ανθεκτικοί οργανισμοί** |
| **Αερόβιοι Gram θετικοί** |
| ***Corynebacterium* spp.** |
| ***Enterococcus faecium*** |
| **Αερόβιοι Gram αρνητικοί** |
| ***Pseudomonas aeruginosa*** |
| ***Acinetobacter*** |
| ***Enterobacteriaceae*** |

\* Η κλινική αποτελεσματικότητα καταδεικνύεται μέσω ευαίσθητων απομονωμένων οργανισμών για τις εγκεκριμένες ενδείξεις.

$ Φυσική ενδιάμεση ευαισθησία

1 Η επιπεφυκίτιδα που προκαλείται από *Neisseria gonorrhoeae* απαιτεί συστηματική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.4).

*Πληροφορίες από κλινικές μελέτες*

* Η Τραχωματική επιπεφυκίτιδαπου προκαλείται από *Chlamydia trachomatis*.

Το Azyter αξιολογήθηκε σε μία δίμηνη, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη που συνέκρινε το Azyter με εφάπαξ από του στόματος δόση αζιθρομυκίνης για τη θεραπεία τραχώματος σε 670 παιδιά (1-10 ετών). Η κύρια παράμετρος αποτελεσματικότητας υπήρξε η κλινική ίαση την Ημέρα-60 με βάση δηλαδή βαθμού TF0 (απλοποιημένη κλίμακα βαθμολόγησης WHO). Την Ημέρα 60, ο βαθμός κλινικής ίασης με ενστάλαξη Azyter δις ημερησίως για 3 ημέρες (96,3%) δεν ήταν κατώτερος από αυτόν της από του στόματος χορηγούμενης αζιθρομυκίνης (96,6%).

Η κλινική αποτελεσματικότητα του Azyter (όταν ενσταλάζεται δύο φορές την ημέρα για 3 ημέρες) στη μαζική θεραπευτική και προφυλακτική αντιμετώπιση του τραχώματος, αξιολογήθηκε σε με μια πολυκεντρική, ανοικτού σχεδιασμού, ενός σκέλους θεραπεία, φάσης IV μελέτη, με συμμετοχή ολόκληρου του πληθυσμού (εκ γεννήσεως) μιας περιφέρειας του βορείου Καμερούν (112. 000 συμμετέχοντες).

Τρεις ετήσιες περίοδοι θεραπείας πραγματοποιήθηκαν. Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η επικράτηση του ενεργού τραχώματος, δηλαδή τραχωματική φλεγμονή των ωοθυλακίων ή τραχωματική έντονη-φλεγμονή (TF + TI0 ή TF + TI +). Για την ανάλυση, η κλινική αξιολόγηση του τραχώματος διεξήχθη κάθε χρόνο σε ένα δείγμα 2.400 παιδιών ηλικίας ≥ 1 και <10 ετών τα οποία έχουν επιλεχθεί χρησιμοποιώντας μια τυχαία δειγματοληψία μιας ομάδας. Η επικράτηση ενεργού τραχώματος (TF + TI0 ή TF + TI +) ήταν 31,1% το Έτος 0 (προ Azyter εγχύσεων) και μειώθηκε σε 6,3% το Έτος 1, 3,1% το Έτος 2 και 3,1% το Έτος 3.

Στο σύνολο του πληθυσμού, δεν υπήρξε καμία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια σε σχέση με το φάρμακο της μελέτης.

* Πυώδης βακτηριακή επιπεφυκίτιδα.

Το Azyter αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη σύγκρισης του Azyter μετά από ενστάλαξη δις ημερησίως για 3 ημέρες με οφθαλμικές σταγόνες τομπραμυκίνης 0,3%, οι οποίες ενσταλάχθησαν κάθε δύο ώρες για 2 ημέρες και κατόπιν τέσσερις φορές ημερησίως για 5 ημέρες για τη θεραπεία πυώδους βακτηριακής επιπεφυκίτιδας σε 1043 ασθενείς (ITT ανάλυση), συμπεριλαμβανομένων 109 παιδιών μέχρι την ηλικία των 11 ετών εκ των οποίων τα 5 ήταν νεογνά (0 έως 27 ημερών) και τα 38 βρέφη και νήπια (ηλικίας από 28 ημερών έως 23 μηνών). Στην κατά-πρωτόκολλο ανάλυση (n=471), δεν υπήρχαν νεογνά και μόνο 16 βρέφη και νήπια. Η κλινική μελέτη διεξήχθη σε διαφορετικές περιοχές της Ευρώπης, της Βορείου Αφρικής και της Ινδίας. Η κύρια παράμετρος αποτελεσματικότητας υπήρξε η κλινική ίαση την Ημέρα-9 στην κατά-πρωτόκολλο ανάλυση, που ορίσθηκε ως βαθμός 0 τόσο για υπεραιμία στο θόλο του επιπεφυκότα όσο και για πυώδη έκκριση. Την Ημέρα-9, ο ρυθμός κλινικής ίασης του Azyter (87,8%) δεν ήταν κατώτερος από αυτόν της τομπραμυκίνης (89,4%). Ο ρυθμός μείωσης του μικροβιολογικού φορτίου για το Azyter ήταν συγκρίσιμος με αυτόν της τομπραμυκίνης.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Azyter σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας ≤ 18 ετών αποδείχθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, τυφλή ως προς τον ερευνητή μελέτη σε σύγκριση με την τομπραμυκίνη σε 282 ασθενείς που διαγνώστηκαν με πυώδη βακτηριακή επιπεφυκίτιδα (συμπεριλαμβανομένων 148 ασθενών στην υποομάδα ημέρας μηδέν- <24 μήνες). Οι ασθενείς έλαβαν είτε Azyter, που ενσταλάζεται δύο φορές ημερησίως για 3 ημέρες ή τομπραμυκίνη 0,3% οφθαλμικές σταγόνες, που ενσταλάζεται κάθε δύο ώρες για 2 ημέρες, στη συνέχεια τέσσερις φορές την ημέρα για 5 ημέρες. Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η κλινική θεραπεία για τον πάσχοντα οφθαλμό την Η3 για τους ασθενείς με θετικές καλλιέργειες βακτηρίων της Η0. Η κλινική ίαση για τον πάσχοντα οφθαλμό για την Η3 αποδείχθηκε ότι είναι σημαντικά ανώτερη για το Azyter (47%) απ 'ότι για την τομπραμυκίνη (28%). Την Η7, το 89% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Azyter θεραπεύτηκαν έναντι 78% αυτών με τομπραμυκίνη. Δεν βρέθηκε στατιστική διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας για τη βακτηριολογική ανάλυση την Η7.

To Azyter (ενσταλάζεται δύο φορές την ημέρα για 3 ημέρες) ήταν καλά ανεκτό σε όλες τις ηλικιακές ομάδες σε αυτή τη μεγάλη μελέτη στον παιδιατρικό πληθυσμό. Τα συμβάματα που παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν ένα υποσύνολο αυτών που ήδη παρατηρούνται σε ενήλικες, δεν παρατηρούνται νέες ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικούς ασθενείς. Επιπλέον, δεν εμφανίστηκαν κλινικώς ανησυχητικά ηλικιακά μοτίβα. Η σύντομη διάρκεια της θεραπείας με αζιθρομυκίνη 1,5%, ο μικρός αριθμός των ενσταλάξεων που απαιτούνται και η ευκολία της ενστάλαξης σταγόνων σε παιδιά εκτιμήθηκαν από γονείς και παιδιά.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η αζιθρομυκίνη δεν ανιχνεύθηκε στο αίμα ασθενών με βακτηριακή επιπεφυκίτιδα μετά την ενστάλαξη του Azyter στη συνιστώμενη δόση (όριο ανίχνευσης: 0,0002 µg/mL στο πλάσμα).

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Οι φαρμακοκινητικές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Σε ζώα, η αζιθρομυκίνη προκάλεσε αναστρέψιμη φωσφολιπιδίωση. Η επίδραση αυτή παρατηρήθηκε μετά από του στόματος χορήγηση σε συγκεντρώσεις που ήταν περίπου 300 φορές υψηλότερες της μέγιστης συγκέντρωσης στον άνθρωπο μετά από οφθαλμική χορήγηση, υποδεικνύοντας μικρή συσχέτιση με την κλινική χρήση.

Ηλεκτροφυσιολογικές έρευνες έχουν δείξει ότι η αζιθρομυκίνη παρατείνει το διάστημα QT.

*Ενδεχόμενη καρκινογόνος δράση*

Δεν έχουν διεξαχθεί μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

*Ενδεχόμενη μεταλλαξιογόνος δράση*

Δεν υπήρξαν αποδείξεις ενδεχόμενων γενετικών και χρωμοσωμικών μεταλλάξεων σε *in vivo* και *in vitro* πειραματικά πρότυπα.

*Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα*

Δεν παρατηρήθηκε τερατογόνος δράση σε μελέτες εμβρυοτοξικότητας σε επίμυες μετά από του στόματος χορήγηση αζιθρομυκίνης. Σε επίμυες, οι δοσολογίες αζιθρομυκίνης των 100 και 200 mg/kg βάρους σώματος/ημέρα οδήγησαν σε ήπιες καθυστερήσεις της εμβρυικής οστεοποίησης και σε αύξηση του σωματικού βάρους της μητέρας. Σε περι-και μεταγεννητικές μελέτες σε επίμυες, παρατηρήθηκαν ήπιες καθυστερήσεις μετά από θεραπεία με 50 mg/kg/ημέρα αζιθρομυκίνης και άνω. Οι δράσεις αυτές παρατηρήθηκαν μετά από του στόματος χορήγηση σε συγκεντρώσεις περίπου 1000 φορές υψηλότερες της μέγιστης συγκέντρωσης στον άνθρωπο μετά από οφθαλμική χορήγηση. Λόγω του υψηλού περιθωρίου ασφάλειας, τα ευρήματα αυτά δεν υποδεικνύουν σχετικό κίνδυνο για την αναπαραγωγή του ανθρώπου.

*Οφθαλμική τοξικότητα*

Η οφθαλμική ενστάλαξη των οφθαλμικών σταγόνων Azyter σε ζώα, δύο ή τρεις φορές ημερησίως κατά τη διάρκεια 28 ημερών δεν έδειξε οποιαδήποτε τοπική ή συστηματική τοξική επίδραση.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Τριγλυκερίδια (κεκορεσμένα) μέσης αλύσου.

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

18 μήνες

Μετά το άνοιγμα του περιέκτη μίας δόσης, το διάλυμα των οφθαλμικών σταγόνων πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

Απορρίψτε τον ανοιγμένο περιέκτη μίας δόσης αμέσως μετά τη χρήση.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε τους περιέκτες μίας δόσης στο φακελλίσκο για να προστατεύονται από το φως.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Περιέκτης μίας δόσης από πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας έκαστος των οποίων περιέχει 0,25 g, εσωκλειόμενος σε φακελλίσκο.

Μεγέθη συσκευασίας: κουτί των έξι περιεκτών μίας δόσης.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

LABORATOIRES THEA

12, rue Louis Blériot

63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2

ΓΑΛΛΙΑ

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**