

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AZYDROP 15 mg/g colirio en solución en envase unidosis

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada gramo de solución contiene 15 mg de azitromicina dihidrato equivalentes a 14,3 mg de azitromicina. Un envase unidosis con 250 mg de solución contiene 3,75 mg de azitromicina dihidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes: ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución en envases unidosis.
Líquido oleoso, transparente, incoloro o ligeramente amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

AZYDROP 15 mg/g colirio en solución en envase unidosis está indicado para el tratamiento tópico antibacteriano de las conjuntivitis causadas por cepas sensibles (ver secciones 4.4 y 5.1):

- Conjuntivitis bacteriana purulenta, en niños (desde recién nacidos hasta los 17 años de edad) y adultos
- Conjuntivitis tracomatosa causada por *Chlamydia trachomatis*, en niños (desde recién nacidos hasta los 17 años de edad) y adultos (ver sección 4.4 “Uso en recién nacidos”).

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de los agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Población adulta

Instilar una gota en el fórnix conjuntival dos veces al día, mañana y tarde durante tres días. No es necesario prolongar el tratamiento más de tres días.

El cumplimiento del régimen posológico es importante para el éxito del tratamiento.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis.

Población pediátrica

No se requiere un ajuste de la dosis (ver secciones 4.4 y 5.1)

Método de administración

Uso oftálmico.

El paciente debe ser advertido de:

- lavarse cuidadosamente las manos antes y después de la instilación.
- evitar tocar el ojo y los párpados con la punta del cuentagotas del envase unidosis.
- desechar cada envase unidosis después de su utilización y no guardarlo para un uso posterior.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la azitromicina, a cualquier otro macrólido o a alguno de los excipientes listados en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las soluciones de colirio no se deben inyectar o ingerir.

Las soluciones de colirio no deben utilizarse para inyecciones peri o intraoculares.

En caso de reacción alérgica, el tratamiento debe interrumpirse.

Se debe informar al paciente que no es necesario continuar la instilación de gotas después del tratamiento de 3 días, aunque persistan signos residuales de conjuntivitis bacteriana.

La mejora de los síntomas se produce generalmente dentro de los 3 días. Si no hay signos de mejora después de 3 días, debe reconsiderarse el diagnóstico.

Los pacientes con conjuntivitis bacteriana no deben usar lentes de contacto.

Se han descrito casos de hepatitis fulminante en el uso sistémico de azitromicina potencialmente causante de insuficiencia hepática con riesgo para la vida del paciente. En el uso oftálmico este riesgo no es relevante ya que la exposición sistémica al principio activo es insignificante (ver sección 5.2).

Hipersensibilidad

Al igual que con eritromicina y otros macrólidos, raramente se han notificado reacciones alérgicas graves, como edema angioneurótico y anafilaxia (mortal en raras ocasiones), reacciones dermatológicas como pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), síndrome de Steven Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) (mortal en raras ocasiones) y reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Algunas de estas reacciones con azitromicina han provocado síntomas recurrentes y han precisado más tiempo de observación y tratamiento.

Si se produce una reacción alérgica, se debe suspender el medicamento y se debe instaurar un tratamiento adecuado. Los médicos deben ser conscientes de que los síntomas alérgicos pueden reaparecer cuando se suspenda el tratamiento sintomático.

Población pediátrica

No se han realizado estudios comparativos de eficacia y seguridad relativos al tratamiento de la conjuntivitis tracomatosa con Azydrop 15 mg/g colirio en solución en niños menores de un año. No obstante, no existen cuestiones conocidas de seguridad o diferencias en el proceso de la enfermedad para excluir su uso en niños menores de un año de edad para esta indicación, teniendo en cuenta la experiencia clínica en el tratamiento de la conjuntivitis tracomatosa con Azydrop en niños mayores de un año de edad y teniendo en cuenta la experiencia en el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana purulenta con Azydrop en niños desde el nacimiento.

Uso en neonatos

Según el consenso internacional sobre las enfermedades que afectan al ojo y al tracto genital y susceptibles de transmitirse al recién nacido, la conjuntivitis no tracomatosa causada por *Chlamydia trachomatis* y la conjuntivitis causada por *Neisseria gonorrhoeae* requieren tratamiento sistémico.

En neonatos y niños de menos de tres meses de vida, la infección sistémica (p.ej. pneumonia, bacteremia) debida a *Chlamydia trachomatis*, puede acompañarse de conjuntivitis. En caso de seria sospecha, debe considerarse el tratamiento sistémico.

Este tratamiento no debe utilizarse como tratamiento profiláctico de la conjuntivitis bacteriana en recién nacidos.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacción con Azydrop.

Debido a la ausencia de concentraciones detectables de azitromicina en el plasma durante la administración de Azydrop por instilación ocular (ver sección 5.2), ninguna de las interacciones con otros medicamentos descritas para la azitromicina administrada oralmente, se espera con el uso del colirio en solución.

En el caso de tratamiento concomitante con otros colirios en solución, se debe respetar un intervalo de 15 minutos entre las instilaciones de los dos colirios. Azydrop debe ser el último en instilarse.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se prevén efectos en el embarazo, ya que la exposición sistémica a la azitromicina es insignificante. Azydrop se puede utilizar durante el embarazo.

Lactancia

Algunos datos indican que la azitromicina se excreta en la leche materna, pero que considerando la baja dosis y la baja disponibilidad sistémica, las cantidades absorbidas por el recién nacido son insignificantes. Consecuentemente, la lactancia materna es posible durante el tratamiento.

Fertilidad

Los datos en animales no sugieren un efecto del tratamiento con azitromicina en la fertilidad masculina y femenina. No existen datos en humanos. Sin embargo no se prevén efectos en la fertilidad, ya que la exposición sistémica a la azitromicina es insignificante.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Después de la instilación, la visión puede ser borrosa transitoriamente. En este caso, se debe advertir al paciente que evite conducir y utilizar maquinaria hasta que la visión normal se restablezca.

4.8. Reacciones adversas

Durante los ensayos clínicos con Azydrop colirio en solución y en base a los datos de seguridad postcomercialización obtenidos del producto se han descrito los siguientes signos y síntomas relacionados con el tratamiento:

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Angioedema*, hipersensibilidad.

Trastornos oculares

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Malestar ocular (prurito, quemazón, picor) después de la instilación.

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

Después de la instilación: visión borrosa, sensación de ojo pegajoso, sensación de cuerpo extraño.

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Conjuntivitis*, conjuntivitis alérgica*, keratitis*, eczema del párpado*, edema del párpado*, alergia ocular*, hiperemia conjuntival, aumento del lagrimeo después de la instilación, eritema del párpado.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Necrólisis epidérmica tóxica[§], reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, Síndrome de Stevens-Johnson[§], dermatitis exfoliativa[§], pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)[§].

*No se han observado reacciones adversas durante los estudios clínicos con Azyter. La inclusión de reacciones adversas se basa en los datos post-comercialización obtenidos del producto. La frecuencia ha sido asignada en base a 3/X, siendo X la representación del total del tamaño de la muestra sumando la totalidad de los estudios y ensayos clínicos, que es 3/879 con la asignación de “poco frecuentes”.

[§] por extrapolación de la exposición sistémica

Población pediátrica

En estudios clínicos pediátricos, el perfil de seguridad obtenido del producto fue similar al observado en adultos y no se identificaron nuevas reacciones adversas. El perfil de seguridad en los diferentes subgrupos pediátricos fueron también similares (ver sección 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

4.9. Sobredosis

La cantidad total de azitromicina en un envase unidosis, que contiene la cantidad suficiente para el tratamiento de ambos ojos es muy pequeña para inducir a efectos adversos después de una administración intravenosa u oral inadvertida.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibióticos, código ATC: S01AA26

Modo de acción

La azitromicina es un antibiótico macrólido de segunda generación que pertenece al grupo de los azálidos.

Inhibe la síntesis de las proteínas bacterianas por unión con la subunidad 50S ribosomal impidiendo la translocación peptídica.

Mecanismo de resistencia

Se ha descrito que, generalmente, la resistencia de las diferentes especies bacterianas a los macrólidos ocurre por tres mecanismos diferentes: alteración de la diana, modificación del antibiótico o alteración del transporte del antibiótico (flujo). Varios sistemas de bomba de flujo se han descrito en las bacterias. Un importante sistema de bomba de flujo en los estreptococos se adquiere por los genes *mef* y da lugar a una resistencia exclusiva a los macrólidos (fenotipo M). Los cambios en la diana son controlados por metilasas codificadas tipo *erm* (fenotipo MLSB) lo que da lugar a resistencia cruzada a varias clases de antibiótico (ver abajo).

Existe una resistencia cruzada completa entre eritromicina, azitromicina, otros macrólidos y lincosamidas y estreptogramina B para *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos beta hemolíticos del grupo A, *Enterococcus spp.* y *Staphylococcus aureus*, incluyendo *S.aureus* resistentes a meticilina (MRSA).

Mutantes constitutivos en cepas resistentes inducibles que albergan genes *erm* (A) o *erm* (C) pueden ser seleccionados in vitro a bajas frecuencias $\sim 10^{-7}$ ufc en presencia de azitromicina.

Puntos de corte de las concentraciones mínimas inhibitorias

La lista de microorganismos presentada más adelante ha sido dirigida a las indicaciones (ver sección 4.1). Debe tenerse en cuenta que los puntos de corte y el espectro de actividad in-vitro presentados más adelante son los aplicables al uso sistémico. Estos puntos de corte pueden no ser aplicables a la aplicación ocular tópica del medicamento debido a que las concentraciones que se alcanzan y las condiciones físico-químicas locales pueden influir en la actividad global del medicamento en el lugar de aplicación.

De acuerdo al EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) los siguientes puntos de corte de las concentraciones mínimas inhibitorias han sido definidos para azitromicina:

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

*spp incluye todas las especies del género

Para otras especies, EUCAST permite que la eritromicina pueda ser utilizada para determinar la susceptibilidad de las bacterias listadas a azitromicina.

La prevalencia de resistencia adquirida de las especies seleccionadas puede variar geográficamente y con el tiempo. Es útil disponer de la información de resistencia local, en particular para el tratamiento de infecciones graves. Se debe solicitar asesoramiento experto, cuando la utilidad del medicamento en algunos tipos de infecciones pueda ser puesta en duda por causa del nivel de prevalencia local.

Tabla: Espectro antibacteriano de la azitromicina de las especies bacterianas relevantes para las indicaciones

Especies generalmente sensibles	
Aerobios Gram-negativos	
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ¹	
<i>Haemophilus influenzae</i> ^s	
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> ^s	
Otros microorganismos	
<i>Chlamydia trachomatis</i> *	
Especies para las que una resistencia adquirida puede ser un problema	
Aerobios Gram-positivos	
<i>Staphylococcus aureus</i> (resistentes a meticilina y sensibles a meticilina)	
<i>Staphylococcus, coagulasa negativos</i> (resistentes a meticilina y sensibles a meticilina)	

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Streptococci viridans</i>	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	
<i>Streptococcus group G</i>	
Organismos inherentemente resistentes	
Aerobios Gram positivos	
<i>Corynebacterium spp.</i>	
<i>Enterococcus faecium</i>	
Aerobios Gram-negativos	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Acinetobacter</i>	
<i>Enterobacteriaceae</i>	

* La eficacia clínica se ha demostrado con organismos sensibles para las indicaciones aprobadas

§ Sensibilidad natural intermedia

1 Las conjuntivitis causadas por *Neisseria gonorrhoeae* requieren tratamiento sistémico (ver sección 4.4).

Información de ensayos clínicos

- Conjuntivitis tracomatosa causada por *Chlamidia trachomatis*.
Azydop fue evaluado durante dos meses en un estudio doble ciego randomizado comparando Azydop con una dosis oral de azitromicina para el tratamiento del tracoma en 670 niños (1-10 años). El criterio principal de eficacia fue la curación clínica al Día 60, nivel TF0 (según la escala simplificada de la OMS). Al Día 60, el nivel de curación clínica de Azydop instilado dos veces al día durante 3 días (96.3%) no era inferior a la azitromicina oral (96,6%).

La eficacia clínica de Azydop (instilado dos veces al día durante 3 días) en el tratamiento curativo y profiláctico masivo del tracoma en la totalidad de la población (desde el nacimiento) en un distrito del norte de Camerún (112.000 sujetos) fue estudiada en un estudio fase IV de una sola rama, abierto y multicéntrico. Se realizaron tres periodos anuales de tratamiento. El punto final de eficacia primaria fue la prevalencia del tracoma activo, es decir, la inflamación folicular tracomatosa o intensa inflamación tracomatosa (TF+T10 o TF+TI+). Para el análisis, cada año fue realizada una evaluación clínica del tracoma en una muestra de 2.400 niños de edades comprendidas entre: ≥ 1 año a < 10 años seleccionados utilizando un muestreo de grupo randomizado. La prevalencia del tracoma activo (TF+T10 o TF+TI+) fue 31,1% el Año 0 (anterior a las instilaciones con Azydop) y decreció al 6,3% en el Año 1, 3,1% el Año 2 y 3,1% el Año 3.

En la totalidad de la población, no se detectó ninguna reacción adversa grave en relación con el estudio del medicamento.

- Conjuntivitis bacteriana purulenta.
Azydop fue evaluado en un estudio simple ciego, randomizado, comparando Azydop instilado dos veces al día durante 3 días, con tobramicina 0,3% colirio instilado cada 2 horas durante 2 días y después cuatro veces al día durante 5 días, para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana purulenta en 1.043 pacientes (población ITT) incluyendo 109 niños hasta 11 años, de los cuales 5 eran recién nacidos (0 a 27 días) y 38 niños y bebés (28 días a 23 meses de vida). En la población Por Protocolo (n=471) no había recién nacidos y solamente 16 niños y bebés. El estudio clínico fue realizado en distintas áreas de Europa, Norte de África e India. El criterio principal de eficacia fue la curación clínica al Día 9 en la población PP, definido por un resultado de 0 para la hiperemia conjuntival bulbar y la secreción purulenta.

Al Día 9, el nivel de curación clínica de Azydop (87.8%) no fue inferior al de la tobramicina (89.4%).

El nivel de resolución microbiológica de Azydop fue comparable al de la tobramicina.

Población pediátrica

La eficacia y seguridad de Azydrop en pacientes pediátricos ≤ 18 años de edad fue demostrada en un estudio randomizado, simple ciego para el investigador comparado con tobramicina en 282 pacientes diagnosticados de conjuntivitis bacteriana purulenta (incluyendo 148 pacientes en el subgrupo 0 día - < 24 meses). Los pacientes recibieron o Azydrop, dos instilaciones al día durante 3 días, o tobramicina 0,3% colirio en solución, instilado cada dos horas durante dos días y después cuatro veces al día durante 5 días. El punto final de eficacia primaria fue la curación clínica del peor ojo en D3 para pacientes con cultivos bacterianos positivos en D0. La curación clínica del peor ojo en D3 resultó ser significativamente superior para Azydrop (47%) que para tobramicina (28%). En D7, el 89% de los pacientes tratados con Azydrop se curó versus el 78% con tobramicina. No existe diferencia estadística entre los grupos de tratamiento para la resolución bacteriológica en D7.

Azydrop (instilado dos veces al día durante 3 días) fue bien tolerado en todos los grupos de edad en este gran estudio en población pediátrica. Los acontecimientos observados en sujetos pediátricos fueron un subgrupo de aquéllos observados previamente en adultos; no se identificaron nuevos acontecimientos adversos en sujetos pediátricos. Además, no hay evidencia de patrones relacionados con la edad de importancia clínica. La corta duración del tratamiento con Azydrop 1,5%, el bajo número de instilaciones necesarias y la facilidad para instilar las gotas en los niños fue bien valorada tanto por los niños como por los padres.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

No se detectó azitromicina en la sangre de pacientes con conjuntivitis bacteriana después de la instilación de Azydrop a la dosis recomendada (límite de detección: 0.0002 $\mu\text{g/ml}$ de plasma).

Población pediátrica

Los estudios farmacocinéticos sólo han sido realizados en adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En animales la azitromicina causó fosfolipidosis reversible. Este efecto se observó después de exposiciones orales que suponen cerca de 300 veces por encima de la máxima exposición humana después de la administración ocular, indicando poca relevancia en el uso clínico.

Las investigaciones electrofisiológicas han demostrado que la azitromicina prolonga el intervalo QT.

Potencial carcinogénico

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico.

Potencial mutagénico

No hay evidencia de potenciales mutaciones genéticas y cromosómicas en los modelos de test *in vivo* e *in vitro*.

Toxicidad reproductiva

No se observaron efectos teratogénicos en los estudios de embriotoxicidad en ratas después de la administración oral de azitromicina. En ratas, la azitromicina a dosis de 100 a 200 mg/Kg de peso/día produjo ligeros retrasos en la osificación fetal y un aumento de peso en la madre. En estudios peri y postnatales en ratas, se observaron ligeros retrasos a continuación de tratamientos con 50 mg/Kg/ día y superiores de azitromicina. Estos efectos se vieron después de la administración oral a unas dosis que fueron cerca de 1000 veces por encima de la máxima exposición humana después de la administración ocular. Por el alto margen de seguridad, estos hallazgos no suponen un riesgo relevante para la reproducción humana.

Toxicidad ocular

La administración ocular de Azydrop colirio en animales dos o tres veces al día durante 28 días no mostraron ningún efecto tóxico local ni sistémico.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Triglicéridos de cadena media.

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

18 meses

Después de la apertura del envase unidosis, la solución del colirio debe usarse inmediatamente.

Desechar el envase unidosis inmediatamente después del primer uso.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Mantener los envases unidosis en el sobre para protegerlos de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases unidosis en polietileno de baja densidad, cada uno contiene 0,25 g dentro de un sobre.

Tamaño de la caja: caja con seis envases unidosis

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No hay requerimientos especiales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratoires Théa

12, rue Louis Blériot

63017 Clermont-Ferrand Cedex 2

Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69.522

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Enero 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2018