

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

ZITHROMAX 40 mg/ml pulver till oral suspension

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En milliliter rekonstituerad oral suspension innehåller azitromycindihydrat motsvarande 40 mg azitromycin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till oral suspension.

*Produktbeskrivning:* Vitaktigt pulver, den orala suspensionen är en vitaktig lösning med svag vaniljdof.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Övre luftvägsinfektioner (inklusive sinuit, faryngit/tonsillit och mediaotit), nedre luftvägsinfektioner (såsom bronkit och pneumoni), samt hud- och mjukvävnadsinfektioner orsakade av bakterier känsliga för azitromycin.

Okomplicerade sexuellt överförbara sjukdomar hos män och kvinnor orsakade av *Chlamydia trachomatis*.

Officiella eller lokala riktlinjer om antibiotikaresistens och korrekt antimikrobiell behandling ska följas vid antibiotikabehandling.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Zithromax ska tas en gång dagligen.

Zithromax oral suspension kan tas med eller utan mat.

### Pediatriisk population

Den totala dosen (30 mg/kg) ska ges en gång dagligen i tre dagar (10 mg/kg) eller fem dagar (10 mg/kg dag 1 och därefter 5 mg/kg de nästkommande 4 dagarna) enligt följande tabell.

Kroppsvikt (kg)	<u>3-dagarsregim</u> En dos/dag (40 mg/ml) 10 mg/kg	<u>5-dagarsregim</u> En dos/dag (40 mg/ml) 10 mg/kg (och därefter 5 mg/kg)	Flaskstorlek
4 kg	1 ml x 1	1 ml x 1, därefter 0,5 ml x 1	15 ml
6 kg	1,5 ml x 1	1,5 ml x 1, därefter 0,75 ml x 1	15 ml
8 kg	2 ml x 1	2 ml x 1, därefter 1 ml x 1	15 ml
10 kg	2,5 ml x 1	2,5 ml x 1, därefter 1,25 ml x 1	15 ml
12 kg	3 ml x 1	3 ml x 1, därefter 1,5 ml x 1	15 ml
14 kg	3,5 ml x 1	3,5 ml x 1, därefter 1,75 ml x 1	15 ml
15–25 kg	5 ml x 1	5 ml x 1, därefter 2,5 ml x 1	15 ml
26–35 kg	7,5 ml x 1	7,5 ml x 1, därefter 3,75 ml x 1	22,5 ml
36–45 kg	10 ml x 1	10 ml x 1, därefter 5 ml x 1	2 x 15 ml
>45 kg	12,5 ml x 1		22,5 ml + 15 ml

Vid behandling av akut mediaotit kan den totala dosen 30 mg/kg även ges som en engångsdos enligt följande tabell:

Kroppsvikt (kg)	<u>Engångsdos</u> (40 mg/ml) 30 mg/kg	Flaskstorlek
4 kg	3 ml	15 ml
6 kg	4,5 ml	15 ml
8 kg	6 ml	15 ml
10 kg	7,5 ml	15 ml
12 kg	9 ml	15 ml
14 kg	10,5 ml	15 ml
16 kg	12 ml	15 ml
17–25 kg	15 ml	15 ml
26–35 kg	22,5 ml	22,5 ml
36–45 kg	30 ml	2 x 15 ml
>45 kg	37,5 ml	22,5 ml + 15 ml

### Streptokockfaryngit

10 mg/kg eller 20 mg/kg en gång dagligen i 3 dagar.

### Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 10–80 ml/min). Försiktighet ska iakttas när azitromycin ges till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR <10 ml/min) (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### Nedsatt leverfunktion

Patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion kan få samma dos som patienter med normal leverfunktion (se avsnitt 4.4).

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen (azitromycin), erytromycin eller andra antibiotika i makrolid- eller ketolidgruppen, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Zithromax är oftast effektivt mot orofaryngeala infektion orsakade av azitromycinkänsliga streptokocker. Inga studier av dess effekt som profylax av sekundär reumatisk feber har ännu utförts.

#### *Allergiska reaktioner*

Liksom med erytromycin och andra makrolider har allvarliga allergiska reaktioner, såsom angioödem, anafylaxi (i sällsynta fall dödlig) och hudreaktioner som akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (i sällsynta fall dödlig) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), rapporterats med azitromycin i sällsynta fall. Några av dessa reaktioner på azitromycin har resulterat i återkommande symtom och krävde övervakning och behandling under längre tid.

Om en allergisk reaktion inträffar ska behandlingen avbrytas och lämplig behandling sättas in. Man bör vara medveten om att de allergiska symtomen kan återkomma när den symtomatiska behandlingen avslutas.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Eftersom azitromycin främst elimineras via levern ska patienter med signifikant leversjukdom behandlas med försiktighet med azitromycin. Avvikande leverfunktion, hepatit, obstruktionsikterus, levernekros och leversvikt har rapporterats, i vissa fall med dödlig utgång. Fall av fulminant hepatit som kan leda till livshotande leversvikt har rapporterats med azitromycin (se avsnitt 4.8). En del patienter kan ha haft en tidigare leversjukdom eller ha tagit andra hepatotoxiska läkemedel.

Vid tecken eller symtom på leverdysfunktion, t.ex. snabbt utvecklad asteni med gulsot, mörk urin, blödningsbenägenhet eller leverencefalopati, ska leverfunktionstester/undersökningar utföras omedelbart. Vid leverdysfunktion ska azitromycinbehandlingen avbrytas.

#### *Infantil hypertrofisk pylorusstenos (IHPS)*

Infantil hypertrofisk pylorusstenos (IHPS) har rapporterats efter användning av azitromycin till nyfödda (behandling fram till 42:a levnadsdagen). Föräldrar och vårdare ska informeras om att kontakta läkare om barnet kräks eller visar irritabilitet vid matning.

#### *Ergotalkaloider*

Samtidig administrering av ergotalkaloider och antibiotika i makrolidgruppen har visat sig påskynda utveckling av ergotism. Inga interaktionsstudier mellan ergotalkaloider och azitromycin har utförts. På grund av den teoretiska risken för ergotism ska azitromycin och ergotderivat inte administreras samtidigt.

#### *Superinfektioner*

Liksom vid all antibiotikabehandling rekommenderas vaksamhet vad gäller tecken på superinfektion med icke-känsliga organismer, inklusive svamp.

#### *Diarré orsakad av Clostridium difficile*

Diarré orsakad av *Clostridium difficile* har rapporterats vid användning av nästan alla antibakteriella medel, inklusive azitromycin, och kan variera i svårighetsgrad från lätt diarré till dödlig kolit. Behandling med antibakteriella medel påverkar den normala florans i kolon och leder till överväxt av *C. difficile*.

*C. difficile* bildar toxin A och B, vilka bidrar till utveckling av *Clostridium difficile*-associerad diarré. Hypertoxinbildande stammar av *C. difficile* leder till ökad morbiditet och mortalitet eftersom dessa infektioner kan vara resistenta mot antimikrobiell behandling och kolektomi kan bli nödvändig. Diarré på grund av *Clostridium difficile* måste övervägas hos alla patienter som får diarré efter antibiotikabehandling.

Noggrann medicinsk anamnes krävs eftersom *Clostridium difficile*-associerad diarré har rapporterats inträffa mer än två månader efter administrering av antibakteriella medel.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR <10 ml/min) har en 33-procentig ökning av den systemiska exponeringen för azitromycin observerats (se avsnitt 5.2).

#### *Hjärtat*

Förlängd repolarisering och förlängt QT-intervall, som medför risk för hjärtarytmi och torsades de pointes, har setts vid behandling med andra makrolider, däribland azitromycin (se avsnitt 4.8). Eftersom följande situationer kan leda till ökad risk för kammararytmier (inklusive torsades de pointes), som kan leda till hjärtstopp (ibland dödligt), ska azitromycin användas med försiktighet till patienter som redan har proarytmiska tillstånd (särskilt kvinnor och äldre patienter), t.ex. patienter:

- med medfödd eller dokumenterad QT-förlängning
- som samtidigt behandlas med andra aktiva substanser som förlänger QT-intervallet, t.ex. antiarytmika i klass IA (kinidin och prokainamid) och klass III (dofetilid, amiodaron och sotalol), cisaprid och terfenadin, antipsykotika (t.ex. pimozid), antidepressiva som citalopram och fluorokinoloner (t.ex. moxifloxacin och levofloxacin)
- med elektrolytrubbningar, i synnerhet hypokalemi och hypomagnesemi
- med kliniskt relevant bradykardi, hjärtarytmi eller svår hjärtinsufficiens.

#### *Myasthenia gravis*

Exacerbationer av symtomen på *myasthenia gravis* och debut av *myasthenia gravis* har rapporterats hos patienter som behandlas med azitromycin (se avsnitt 4.8).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för intravenöst azitromycin för behandling av infektioner hos barn har inte fastställts.

Säkerhet och effekt för azitromycin för behandling av infektioner med *Mycobacterium avium*-komplex (MAC) hos barn har inte fastställts.

#### Information om hjälpämnen

##### *Försiktighet för diabetespatienter:*

5 ml rekonstituerat Zithromax oral suspension 40 mg/ml innehåller 3,87 gram sackaros.

På grund av sackarosinnehållet (3,87 g/5 ml rekonstituerad suspension) ska patienter med fruktosintolerans (hereditär fruktosintolerans), glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist inte ta detta läkemedel.

Zithromax 40 mg/ml oral suspension innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ml d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

*Antacida:* I en farmakokinetisk studie som undersökte effekterna av samtidig administrering av antacida och azitromycin sågs ingen effekt på den totala biotillgängligheten, men maximala serumkoncentrationer minskade med cirka 24 %. Patienter som behandlas med både azitromycin och antacida ska inte ta läkemedlen vid samma tillfälle. Antacidum ska tas antingen minst en timme före eller tidigast två timmar efter azitromycin.

Samtidig administrering av läkemedlet som innehåller Zithromax depotgranulat för oral suspension och aluminiumhydroxid- och magnesiumhydroxid innehållande läkemedel (co-magaldrox, engångsdos 20 ml) påverkade inte hastigheten eller omfattningen av azitromycinabsorptionen.

*Cetirizin:* Hos friska frivilliga försökspersoner resulterade samtidig administrering av azitromycin (5-dagarsregim) och cetirizin 20 mg vid steady state inte i någon farmakokinetisk interaktion och inga signifikanta förändringar av QT-intervallet.

*Didanosin (dideoxyinosin):* Samtidig administrering av azitromycin (1 200 mg/dag) och didanosin (400 mg/dag) till sex hiv-positiva försökspersoner verkade inte påverka farmakokinetiken för didanosin vid steady state vid jämförelse med placebo.

*Digoxin och kolkicin (p-glykoproteinsubstrat):* Samtidig administrering av makrolidantibiotika (inklusive azitromycin) och P-gp-substrat (t.ex. digoxin och kolkicin) har rapporterats resultera i ökade serumkoncentrationer av P-gp-substratet. Om azitromycin och P-gp-substrat, såsom digoxin, administreras samtidigt måste denna risk beaktas. Klinisk övervakning och eventuellt kontroll av digoxinkoncentrationen i serum är nödvändig under och efter behandlingen med azitromycin.

*Zidovudin:* Enstaka doser om 1 000 mg och multipla doser om 1 200 mg eller 600 mg azitromycin hade ringa effekt på farmakokinetiken i plasma eller urinutsöndringen av zidovudin eller dess glukoronidmetabolit. Administrering av azitromycin ökade emellertid koncentrationen av fosforilerat zidovudin (den kliniskt aktiva metaboliten) i perifera mononukleära blodkroppar. Den kliniska signifikansen av detta är oklar men det kan vara till nytta för patienterna.

Azitromycin interagerar inte signifikant med det hepatiska cytokrom P450-systemet. Det anses inte genomgå de läkemedelsinteraktioner som ses med erytromycin och andra makrolider. Ingen induktion av hepatiskt cytokrom P450 eller inaktivering genom bildande av cytokrom-metabolit-komplex sker med azitromycin.

*Ergotalkaloider:* Det finns en teoretisk risk för interaktion när azitromycin administreras samtidigt som ergotderivat (se avsnitt 4.4).

#### Cytokrom P450-systemet

Farmakokinetiska studier har utförts på samtidig administrering av azitromycin och följande läkemedel som metaboliseras via cytokrom P450.

*Atorvastatin:* Samtidig administrering av atorvastatin (10 mg/dag) och azitromycin (500 mg/dag) förändrade inte plasmakoncentrationerna av atorvastatin (baserat på analys av HMG-CoA-reduktashämning). Fall av rabdomyolys hos patienter som fått azitromycin samtidigt med statiner har emellertid rapporterats efter godkännandet för försäljning.

*Karbamazepin:* I en farmakokinetisk interaktionsstudie på friska frivilliga försökspersoner som fick azitromycin samtidigt med karbamazepin sågs inga signifikanta förändringar av plasmakoncentrationen av karbamazepin eller dess aktiva metaboliter.

*Cimetidin:* I en farmakokinetisk studie sågs ingen effekt av en engångsdos cimetidin på azitromycins farmakokinetik, när det administrerades två timmar före azitromycin.

*Orala antikoagulantia av kumarintyp:* I en farmakokinetisk interaktionsstudie förändrade inte azitromycin den antikoagulerande effekten av en engångsdos på 15 mg warfarin administrerad till friska frivilliga försökspersoner. Efter godkännandet för försäljning har en förstärkt antikoagulationseffekt rapporterats efter samtidig administrering av azitromycin och orala antikoagulantia av kumarintyp. Inget orsakssamband har fastställts men frekvensen för kontroll av protrombintid vid samtidig användning av azitromycin och orala antikoagulantia av kumarintyp ska trots det övervägas.

*Ciklosporin:* I en farmakokinetisk studie på friska frivilliga försökspersoner som fick azitromycin peroralt i doser om 500 mg/dag i 3 dagar och därefter fick en oral engångsdos ciklosporin om 10 mg/kg sågs en signifikant ökning av  $C_{max}$  och  $AUC_{0-5}$  för ciklosporin. Behandlingssituationen ska därför övervägas noga

innan dessa läkemedel administreras samtidigt. Om läkemedlen måste ges samtidigt ska ciklosporinkoncentrationen övervakas och dosen justeras vid behov.

*Efavirenz:* Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner har observerats när en engångsdos azitromycin (600 mg) har getts samtidigt med efavirenz (400 mg/dag i sju dagar).

*Flukonazol:* Samtidig administrering av en engångsdos (1 200 mg) azitromycin förändrade inte farmakokinetiken för en engångsdos (800 mg) flukonazol. Total exponering och halveringstid för azitromycin var oförändrade vid samtidig administrering av flukonazol. Dock sågs en kliniskt ej signifikant minskning av  $C_{max}$  (18 %) för azitromycin.

*Indinavir:* Samtidig administrering av en engångsdos (1 200 mg) azitromycin hade inte någon statistiskt signifikant effekt på farmakokinetiken för indinavir administrerat som 800 mg tre gånger dagligen i 5 dagar.

*Metylprednisolon:* I en farmakokinetisk interaktionsstudie på friska frivilliga hade azitromycin ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för metylprednisolon.

*Midazolam:* Hos friska frivilliga ledde samtidig administrering av azitromycin (500 mg/dag i 3 dagar) inte till några kliniskt signifikanta förändringar av farmakokinetiken och farmakodynamiken för midazolam engångsdos om 15 mg).

*Nelfinavir:* Samtidig administrering av azitromycin (1 200 mg) och nelfinavir (750 mg x 3/dag vid steady state) resulterade i högre koncentration av azitromycin. Inga kliniskt signifikanta biverkningar observerades och dosjustering krävdes inte.

*Rifabutin:* Samtidig administrering av azitromycin och rifabutin påverkar inte serumkoncentrationen av något av läkemedlen. Neutropeni har observerats hos patienter som får denna kombinationsbehandling. Något orsakssamband med azitromycin har inte fastställts (ses avsnitt 4.8).

*Sildenafil:* Hos friska frivilliga män sågs inga tecken på någon effekt av azitromycin (500 mg/dag i 3 dagar) på AUC eller  $C_{max}$  för sildenafil eller dess huvudsakliga cirkulerande metabolit.

*Terfenadin:* I farmakokinetiska studier har inga belägg för interaktioner mellan azitromycin och terfenadin rapporterats. I några sällsynta fall kunde möjligheten av interaktioner inte helt uteslutas, dock fanns inga specifika belägg för att en sådan interaktion hade inträffat.

*Teofyllin:* Det finns inget som tyder på en kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion mellan azitromycin och teofyllin när de ges samtidigt till friska frivilliga försökspersoner.

*Triazolam:* Hos 14 friska frivilliga hade samtidig administrering av azitromycin (500 mg dag 1 och 250 mg dag 2) och triazolam (0,125 mg dag 2) ingen signifikant effekt på någon farmakokinetisk variabel för triazolam, jämfört med triazolam och placebo.

*Trimetoprim/sulfametoxazol:* Samtidig administrering av trimetoprim/sulfametoxazol (160 mg/800 mg) i 7 dagar och 1 200 mg azitromycin dag 7 hade ingen signifikant effekt på maxkoncentration, total exponering eller urinutsöndring för varken trimetoprim eller sulfametoxazol. Serumkoncentrationen av azitromycin var densamma som i andra studier.

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

### Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av azitromycin i gravida kvinnor. I reproduktionstoxikologiska studier på djur visades azitromycin passera placenta, men inga teratogena effekter observerades. Säkerheten med azitromycin har inte bekräftats vad gäller användning av den aktiva

substansen under graviditet. Azitromycin ska därför endast användas under graviditet om nyttan överväger risken.

#### Amning

Begränsad information i publicerad litteratur tyder på att azitromycin finns i bröstmjolk med en uppskattad högsta mediandos på 0,1 till 0,7 mg/kg/dag. Inga allvarliga biverkningar av azitromycin på spädbarn som ammas har observerats.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med azitromycin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

#### Fertilitet

I fertilitetsstudier utförda på råttor sågs färre dräktigheter efter administrering av azitromycin. Relevansen av detta fynd för människa är okänd.

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

Det finns inget som tyder på att Zithromax påverkar förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

I tabellen nedan redovisas biverkningar som förekommit vid kliniska prövningar och under övervakning efter godkännandet för försäljning. Biverkningar som noterats efter godkännandet för försäljning anges med *kursiv* stil. Biverkningarna delas in efter organsystem och frekvens: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

#### **Biverkningar som möjligen eller sannolikt har samband med azitromycin baserat på kliniska prövningar och övervakning efter godkännandet för försäljning**

	<b>Mycket vanliga</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Sällsynta</b>	<b>Ingen känd frekvens</b>
<b>Infektioner och infestationer</b>			<i>Kandidos Vaginal infektion Pneumoni Svampinfektion Bakterieinfektion Faryngit Gastroenterit Respiratorisk sjukdom Rinit Oral kandidos</i>		<i>Pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.4)</i>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			<i>Leukopeni Neutropeni Eosinofili</i>		<i>Trombocytopeni Hemolytisk anemi</i>
<b>Immunsystemet</b>			<i>Angioödem Överkänslighet</i>		<i>Anafylaktisk reaktion (se avsnitt 4.4)</i>
<b>Metabolism och nutrition</b>			<i>Anorexi</i>		

<b>Psykiska störningar</b>			<i>Nervositet Sömlöshet</i>	<i>Upprördhet</i>	<i>Aggression Oro Delirium Hallucinationer</i>
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		<i>Huvudvärk</i>	<i>Yrsel Somnolens Dysgeusi Parestesi</i>		<i>Synkope Kramper Hypestesi Psykomotorisk hyperaktivitet Anosmi Ageusi Parosmi Myasthenia gravis (se avsnitt 4.4)</i>
<b>Ögon</b>			<i>Synnedstättning</i>		
<b>Öron och balansorgan</b>			<i>Öronproblem Vertigo</i>		<i>Nedsatt hörsel inkl. dövhet och/eller tinnitus</i>
<b>Hjärtat</b>			<i>Palpitationer</i>		<i>Torsades de pointes (se avsnitt 4.4) Arytmi (se avsnitt 4.4) inkl. kammartakykardi Förlängt QT-intervall på EKG (se avsnitt 4.4)</i>

<b>Blodkärl</b>			<i>Värmevallningar</i>		<i>Hypotoni</i>
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>			<i>Dyspné Epistaxis</i>		
<b>Magtarmkanalen</b>	<i>Diarré</i>	<i>Kräkningar Buksmärta Illamående</i>	<i>Förstoppning Gasbildning Dyspepsi Gastrit Dysfagi Uppsvälld buk Muntorrhet Rapning Sår i munnen Ökad salivavsöndring</i>		<i>Pankreatit Missfärgning av tungan</i>
<b>Lever och gallvägar</b>				<i>Onormal leverfunktion Obstruktionsikterus</i>	<i>Leversvikt (i sällsynta fall dödlig) (se avsnitt 4.4) Fulminant hepatit Levernekros</i>



<b>Hud och subkutan vävnad</b>			<i>Utslag Klåda Urtikaria Dermatit Torr hud Hyperhidros</i>	<i>Ljuskänslighet s-reaktion Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)<sup>§</sup> Läkemedelsreaktion med eosinofil och systemiska symtom (DRESS)<sup>§</sup></i>	<i>Stevens-Johnsons syndrom Toxisk epidermal nekrolys Erythema multiforme</i>
<b>Muskuloskeletal systemet och bindväv</b>			<i>Osteoartrit Myalgi Ryggvärk Nackvärk</i>		<i>Artralgi</i>
<b>Njurar och urinvägar</b>			<i>Dysuri Njursmärta</i>		<i>Akut njursvikt Interstitiell nefrit</i>
<b>Reproduktionssystemet och bröstkörtel</b>			<i>Metrorragi Testikelsjukdom</i>		
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>			<i>Ödem Asteni Sjukdomskänsla Trötthet Ansiktsödem Bröstsmärta Pyrexia Smärta Perifert ödem</i>		

<b>Undersökningar</b>		<i>Minskat antal lymfocyter Ökat antal eosinofiler Minskat blodbikarbonat Ökat antal basofiler Ökat antal monocyter Ökat antal neutrofiler</i>	<i>Ökat aspartataminotransferas Ökat alaninaminotransferas Ökat blodbilirubin Ökat blodurea Ökat blodkreatinin Onormalt blodkalium Ökat alkaliskt fosfat i blodet Ökat kloridvärde Ökat glukosvärde Ökat antal trombocyter Minskat hematokritvärde</i>		
-----------------------	--	--	--	--	--

			Ökat bikarbonatvärde Onormalt natriumvärde		
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>			Komplikationer efter ingrepp		

§Biverkningsfrekvens angiven som uppskattad övre gräns för 95-procentigt konfidensintervall beräknad enligt "rule of 3".

**Biverkningar som möjligen eller sannolikt har samband med profylax och behandling av *Mycobacterium avium*-komplex baserat på kliniska prövningar och övervakning efter godkännandet för försäljning. Dessa biverkningar skiljer sig från dem som rapporterats för läkemedel med omedelbar frisättning eller depotberedningar, antingen vad gäller art eller frekvens:**

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
<b>Metabolism och nutrition</b>		Anorexi	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		Yrsel Huvudvärk Parestesi Dysgeusi	Hypestesi
<b>Ögon</b>		Synnedstättning	
<b>Öron och balansorgan</b>		Dövhet	Nedsatt hörsel Tinnitus
<b>Hjärtat</b>			Palpitationer
<b>Magtarmkanalen</b>	Diarré Buksmärtor Illamående Gasbildning Obehag från buken Lös avföring		
<b>Lever och gallvägar</b>			Hepatit
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Utslag Klåda	Stevens-Johnsons syndrom Ljuskänslighetsreaktion
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>		Artralgi	
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>		Trötthet	Asteni Sjukdomskänsla

#### 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:

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

De biverkningar som förekommit vid doser högre än de rekommenderade är desamma som vid normala doser. Vid överdosering ska aktivt kol och allmänna symtomatiska och stödjande åtgärder sättas in efter indikation.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

**Farmakoterapeutisk grupp:** Makrolider, **ATC-kod:** J01FA10

Azitromycin är det första makrolidantibiotikumet i azalidgruppen. Det skiljer sig kemiskt från erytromycin. Molekylen bildas genom att en kväveatom läggs till i laktoringen på erytromycin A. Azitromycins kemiska namn är 9-deoxi-9a-aza-9a-metyl-9a-homoerytromycin A. Molekylvikten är 749,0.

#### Verkningsmekanism

Azitromycin binds till 23S rRNA på den ribosomala 50S-subenheten. Det blockerar proteinsyntesen genom att hämma transpeptiderings-/translokationssteget under proteinsyntesen och genom att hämma uppbyggnaden av den ribosomala subenheten 50S.

#### Hjärtats elektrofysiologi

Förlängning av QTc-intervallet studerades i en randomiserad, placebokontrollerad parallellgruppsprövning på 116 friska försökspersoner som fick antingen 1 000 mg klorokin enbart eller i kombination med azitromycin. Samtidig administrering av azitromycin ökade QTc-intervallet på ett dos- och koncentrationsberoende sätt. I jämförelse med enbart klorokin var den största genomsnittliga ökningen (95 % övre konfidensgräns) av QTc 5 ms (10 ms), 7 ms (12 ms) och 9 ms (14 ms) vid samtidig administrering av 500 mg, 1 000 mg respektive 1 500 mg azitromycin en gång dagligen.

#### Resistensmekanism

De två vanligaste resistensmekanismerna med makrolider, däribland azitromycin, är modifiering av målstrukturerna (oftast genom metylering av 23S rRNA) och aktiv efflux. Förekomsten av dessa resistensmekanismer varierar mellan olika arter och inom en art kan resistensfrekvensen variera beroende på geografisk lokalisering.

Den viktigaste ribosomala modifiering som leder till svagare bindning av makrolider är posttranskriptionell (N<sub>6</sub>)-dimetylering av adenin i nukleotid A2058 (*Escherichia coli*-numrering) i 23S rRNA av metylaser som kodas av *erm*-gener (erytromycin-ribosom-metylas-gener). Ribosomala modifieringar bestämmer ofta förekomsten av korsresistens (MLS<sub>B</sub>-fenotyp) mot andra antibiotikaklasser vars ribosomala bindningsställen överlappar makrolidernas bindningsställen: linkosamiderna (inklusive klindamycin) och B-streptograminerna (som t.ex. inkluderar kinupristinkomponenten i kinupristin/dalfopristin). Olika *erm*-gener förekommer i olika bakteriearter, särskilt bland streptokocker och stafylokocker. Känsligheten för makrolider kan också påverkas av mindre frekventa mutationer i nukleotiderna A2058 och A2059, och vid vissa andra positioner i 23S rRNA, eller i den stora subenheten av de ribosomala proteinerna L4 och L22.

Effluxpumpar finns hos flera arter, bland annat gramnegativa organismer som *Haemophilus influenzae* (där de kan medföra endogena högre MIC-värden) samt hos stafylokocker. Hos streptokocker och enterokocker kodas en effluxpump som identifierar 14- och 15-ledade makrolider (vilket inkluderar erytromycin respektive azitromycin) av *mef(A)*-gener.

#### Metod för bestämning av bakteriers känslighet för azitromycin *in vitro*

Känslighetstester ska utföras med standardiserade laboriemetoder såsom de metoder som är beskrivna av CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute. Dessa omfattar spädningsmetoder (MIC-bestämning) och

diskdiffusionsmetoder. Både CLSI och EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) tillhandahåller tolkningskriterier för dessa metoder.

Baserat på ett antal studier rekommenderas att azitromycins aktivitet *in vitro* testas vid rumstemperatur för att tillförsäkra ett fysiologiskt pH i odlingsmediet. Ökat koldioxidtryck, som ofta används för streptokocker och anaerobes, och ibland även för andra arter, leder till sänkt pH i odlingsmediet. Detta har större negativ effekt på azitromycins styrka än på andra makroliders.

EUCAST har fastställt brytpunkter för azitromycinkänsligheten baserat på MIC-bestämning. Känslighetskriterier enligt EUCAST redovisas i nedanstående tabell.

*MIC-brytpunkter enligt EUCAST MIC (1.1.2012) – Minsta hämmande koncentration av azitromycin (MIC)*

Patogen	Känslig	Resistent
<i>Staphylococcus</i> -arter	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,25 mg/l	>0,5 mg/l
β--hemolytiska streptokocker (grupp A, B, C och G)	≤0,25 mg/l	>0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,12 mg/l	>4 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,25 mg/l	>0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,25 mg/l	>0,5 mg/l

Källa: EUCAST:s webbplats.

**EUCAST tabell över kliniska brytpunkter v. 2.0, gällande från 1.1.2012**

[www.eucast.org/.../EUCAST.../Breakpoint\\_table\\_v\\_2.0\\_120221.pdf](http://www.eucast.org/.../EUCAST.../Breakpoint_table_v_2.0_120221.pdf)

Följande bakterier är känsliga för azitromycin *in vitro*:

Grampositiva aeroba bakterier: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (beta-hemolytiska streptokocker grupp A), *Streptococcus pneumoniae*, alfa-hemolytiska streptokocker (viridans-gruppen) och andra streptokocker, samt *Corynebacterium diphtheriae*.

Gramnegativa aeroba bakterier: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Acinetobacter*-arter, *Yersinia*-arter, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Shigella*-arter, *Pasteurella*-arter, *Vibrio cholerae* och *parahaemolyticus*, *Plesiomonas shigelloides*.

Anaeroba bakterier: *Bacteroides fragilis* and *Bacteroides*-arter, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus*-arter, *Fusobacterium necrophorum*, *Propionibacterium acnes* och *Peptococcus*-arter.

Patogener för sexuellt överförbara sjukdomar: *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi* och *Neisseria gonorrhoeae*.

Övriga organismer: *Borrelia burgdorferi* (patogen för Lyme-borrelios), *Chlamydia pneumoniae*, *Toxoplasma gondii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycobacterium avium intracellulare*, *Pneumocystis carinii*, *Campylobacter*-arter och *Listeria monocytogenes*.

Azitromycin har varierande effekt mot *Escherichia coli*, *Salmonellae*, *Enterobacter*-arter och *Aeromonas hydrophila* samt *Klebsiella*-arter, vilket är anledningen till att känslighetstester ska utföras.

Följande bakterier är resistenta mot azitromycin *in vitro*:

Grampositiva aeroba bakterier: *Streptococcus faecalis* (enterokocker) och andra erytromycinresistenta stammar samt stammar av meticillinresistenta stafylokocker.

Gramnegativa aeroba bakterier: *Proteus*-arter, *Serratia*-arter, *Morganella*-arter och *Pseudomonas aeruginosa*.

Baserat på kliniska studier på barn är dagliga doser om 10 mg/kg och 20 mg/kg i 3 dagar lika effektiva för behandling av streptokockfaryngit, även om bakteriologisk eradikering är mer uttalad vid dosen 20 mg/kg dagligen.

#### Pediatrik population

Efter utvärdering av studier utförda på barn rekommenderas inte azitromycin för behandling av malaria hos barn, varken som monoterapi eller i kombination med klorokin, artemisinin eller derivat av dessa, eftersom jämförbarhet med de malarialäkemedel som rekommenderas för behandling av okomplicerad malaria inte kan bevisas.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption

Hos människa distribueras peroralt azitromycin allmänt i kroppen. Biotillgängligheten är cirka 37 %. Maximal plasmakoncentration uppnås 2 till 3 timmar efter intaget.

#### Distribution

I djurstudier har höga azitromycinkoncentrationer uppmätts i fagocyter. I experimentella modeller frisätts högre koncentrationer av azitromycin under aktiv fagocytos än hos icke-stimulerade fagocyter. I djurmodeller leder detta till att högre koncentrationer azitromycin avges till infektionsstället.

Farmakokinetiska studier på människa har visat betydligt högre azitromycinkoncentrationer i vävnader än i plasma (upp till 50 gånger högre än maximal plasmakoncentration). Detta tyder på att azitromycin är starkt vävnadsbundet. Koncentrationen i vävnader (som lungor, tonsiller och prostata) överstiger MIC<sub>90</sub>-värdena för sannolika patogener efter en engångsdos på 500 mg.

Efter daglig administrering av 600 mg azitromycin peroralt var genomsnittlig maximal plasmakoncentration (C<sub>max</sub>) 0,33 mikrogram/ml dag 1 och 0,55 mikrogram/ml dag 22. Genomsnittlig maximal koncentration som uppmättes i leukocyter (viktigaste platsen för disseminerad MAC-infektion) var 252 mikrogram/ml (±49 %). Värdet låg kvar på över 146 mikrogram/ml (±33 %) i 24 timmar vid steady state.

#### Eliminering

Halveringstiden i plasma i elimineringsfasen är nära nog densamma som halveringstiden i vävnader: 2 till 4 dagar. Cirka 12 % av en intravenöst administrerad azitromycindos utsöndras i urinen inom tre dagar i form av moderssubstans, merparten under det första dygnet. Utsöndring av azitromycin via gallan är en viktig elimineringsväg för oförändrat läkemedel efter peroral administrering. Mycket höga koncentrationer av oförändrat azitromycin har återfunnits i galla, tillsammans med 10 metaboliter som bildats genom N- och O-demetylering, hydroxylering av desosamin- och aglykonringar samt delning av kladinoskonjugat. Jämförelser av HPLC och mikrobiologiska analyser av vävnadsprover tyder på att metaboliterna inte spelar någon roll för azitromycins mikrobiologiska aktivitet.

#### Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

##### *Äldre*

Hos äldre frivilliga (>65 år) sågs något högre AUC-värden efter 5 dagars behandling än hos yngre frivilliga (<40 år). Dessa skillnader bedöms dock inte vara kliniskt signifikanta varför ingen dosjustering rekommenderas.

##### *Nedsatt njurfunktion*

Efter en peroral engångsdos om 1 gram azitromycin sågs ingen påverkan på farmakokinetiken hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 10–80 ml/min). Statistiskt signifikanta skillnader observerades mellan patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR <10 ml/min) och patienter med normal njurfunktion: AUC<sub>0-120</sub> (8,8 mikrogram·h/ml vs. 11,7 mikrogram·h/ml), C<sub>max</sub> (1,0 mikrogram/ml vs. 1,6 mikrogram/ml) och CL<sub>r</sub> (2,3 ml/min/kg vs. 0,2 ml/min/kg).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Hos patienter med lätt (klass A) till måttligt (klass B) nedsatt leverfunktion finns det inga tecken på en betydande förändring av serumfarmakokinetiken för azitromycin jämfört med hos personer med normal leverfunktion. Hos patienter med nedsatt leverfunktion verkar utsöndringen av azitromycin via urinen öka, möjligen för att kompensera för lägre leverclearance.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I djurstudier där doser gavs som var 40 gånger högre än de kliniska doserna orsakade azitromycin reversibel fosfolipidos, oftast utan några märkbara toxikologiska följder. Azitromycin har inte orsakat några toxiska reaktioner hos patienter när det administrerats enligt rekommendationerna.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Sackaros 774 mg/ml  
Natriumfosfat  
Hydroxietylcellulosa  
Xantangummi  
Körsbärssmak  
Vaniljsmak  
Banansmak

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

Pulver till oral suspension: 4 år.  
Rekonstituerad oral suspension: 10 dagar.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

15 ml- och 22,5 ml-förpackning med oral suspension, tillverkad av PE och innehållande en doseringspropp och en oral spruta.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

1. Ta av skruvlocket och tryck doseringsproppen mot flasköppningen. Stick ner sprutan genom hålet i doseringsproppen. Skaka flaskan. 2. Vänd flaskan upp och ner och dra upp ordinerad mängd läkemedel i milliliter i sprutan. 3. Vänd tillbaka flaskan innan sprutan avlägsnas. 4. Töm sprutan försiktigt i patientens mun eller i en sked. Vid engångsbehandling vid akut mediaotit kan sprutan behöva fyllas flera gånger för att hela dosen ska ges. 5. Skölj sprutan noga med rent vatten. Förslut flaskan med skruvkorken och förvara den enligt anvisningarna.

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

Pfizer Oy  
Datagränden 4  
00330 Helsingfors

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

11615

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

*Datum för det första godkännandet: 28.11.1994*  
*Datum för den senaste förnyelsen: 8.3.2006*

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

21.9.2020