

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Azithromycin Sandoz 40 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

5 ml käyttökuntoon saatettua suspensiota sisältää 209,6 mg atsitromysiinihidraattia, joka vastaa 200 mg atsitromysiiniä.

1 ml käyttökuntoon saatettua suspensiota sisältää 41,92 mg atsitromysiinihidraattia, joka vastaa 40 mg atsitromysiiniä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

5 ml käyttökuntoon saatettua suspensiota sisältää 3,71 g sakkaroosia, 0,030 g aspartaamia (E 951), enintään 410 nanogrammaa bentsyylialkoholia ja enintään 85 nanogrammaa sulfiitteja.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraalisuspensiota varten.

Valkoinen tai lähes valkoinen kiteinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Azithromycin Sandoz -oraalisuspensio on tarkoitettu käytettäväksi seuraavissa atsitromysiinille herkkien mikro-organismien aiheuttamissa infektioissa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- äkillinen bakteerisinuiitti (asianmukaisesti diagnosoitu)
- äkillinen bakteerin aiheuttama välikorvatulehdus (asianmukaisesti diagnosoitu)
- faryngiitti, tonsilliitti
- äkillinen kroonisen bronkiitin paheneminen (asianmukaisesti diagnosoitu)
- lievä tai keskivaikea avohoitokeuhkokuume
- ihon ja pehmytkudosten infektiot
- komplisoitumaton *Chlamydia trachomatiksen* aiheuttama uretriitti tai servisiitti

Antibioottihoidon toteutuksessa on huomioitava antimikrobisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista hoitoa koskevat viralliset ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset

Komplisoitumattoman *Chlamydia trachomatiksen* aiheuttaman uretriitin ja servisiitin hoidossa annos on 1000 mg kerta-annoksena suun kautta.

Kaikissa muissa käyttöaiheissa kokonaisannos on 1500 mg, joka otetaan 500 mg:n päivittäisinä annoksina kolmena peräkkäisenä päivänä. Sama kokonaisannos (1500 mg) voidaan vaihtoehtoisesti ottaa myös viitenä peräkkäisenä päivänä, jolloin ensimmäisenä päivänä otetaan 500 mg ja seuraavina neljänä päivänä 250 mg.

Näiden potilaiden hoitamiseksi on saatavilla myös muita lääkemuotoja.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäille potilaille käytetään samaa annosta kuin aikuisille. Koska iäkkäillä potilailla voi olla jatkuvia rytmihäiriöille altistavia tiloja, erityinen varovaisuus on suositeltavaa sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian riskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

Lapset ja alle 18-vuotiaat nuoret

Kokonaisannos vähintään 1-vuotiaille lapsille on 30 mg/kg ja se annetaan 10 mg/kg kerran vuorokaudessa 3 päivän ajan tai viiden päivän hoitona (10 mg/kg ensimmäisenä päivänä ja 5 mg/kg seuraavina neljänä päivänä) alla olevan taulukon mukaisesti. Valmisteen käytöstä alle 1-vuotiaille lapsille on rajoitetusti tietoa.

Paino (kg)	Kolmen päivän hoito		Viiden päivän hoito		Pullokokko
	Päivät 1-3 10 mg/kg/vrk	Päivä 1 10 mg/kg/vrk	Päivät 2-5 5 mg/kg/vrk		
10 kg	2,5 ml	2,5 ml	1,25 ml	15 ml	
12 kg	3 ml	3 ml	1,5 ml	15 ml	
14 kg	3,5 ml	3,5 ml	1,75 ml	15 ml	
16 kg	4 ml	4 ml	2 ml	15 ml	
17 - 25 kg	5 ml	5 ml	2,5 ml	15 ml	
26 – 35 kg	7,5 ml	7,5 ml	3,75 ml	22,5 ml	
36 – 45 kg	10 ml	10 ml	5 ml	30 ml	
> 45 kg	12,5 ml	12,5 ml	6,25 ml	22,5 ml + 15 ml	

Annos *Streptococcus pyogenes* -bakteerin aiheuttaman faryngiitin hoidossa on poikkeus:

Atsitromysiini on todettu olevan tehokas *Streptococcus pyogenes* -bakteerin aiheuttaman faryngiitin hoidossa, kun sitä annetaan lapsille 10 mg/kg kerta-annoksena tai 20 mg/kg kolmen päivän ajan maksimivuorokausiannoksen ollessa 500 mg. Verrattaessa näitä annoksia niiden havaittiin olevan kliinisesti yhtä tehokkaita, vaikkakin bakteerin eradikaatio oli merkittävämpää päiväannoksella 20 mg/kg.

Penisilliini on kuitenkin ensisijainen lääke *Streptococcus pyogenes* -bakteerin aiheuttaman faryngiitin hoidossa ja sen jälkeisen reumaattisen kuumeen ehkäisyssä.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta:

Annostusta ei ole tarpeen muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodattumisnopeus 10 – 80 ml/min) (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta:

Annostusta ei ole tarpeen muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Ennen lääkkeen antoa jauhe tulee liuottaa veteen, jolloin muodostuu valkoinen tai lähes valkoinen homogeeninen suspensio, ks. kohta 6.6. Liuottamisen jälkeen lääke annetaan suun kautta PE/PP-mittaruiskua käyttäen.

Kitkerä jälkimaku voidaan välttää juomalla hedelmämehua heti suspension nielemisen jälkeen.

Azithromycin Sandoz -oraalisuspensio tulee ottaa kerta-annoksena kerran päivässä. Suspensio voidaan ottaa ruokailun yhteydessä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, erytromysiinille, muille makrolidi- tai ketolidiryhmän antibiooteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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). Jotkut näistä reaktioista ovat aiheuttaneet uusiutuvia oireita ja vaatineet pidemmän seuranta- ja hoitojakson.

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

Maksatoksisuus

Koska atsitromysiini eliminoituu pääasiassa maksan kautta, sitä tulee käyttää varoen potilailla, joilla on vakava maksasairaus. On raportoitu tapauksia, joissa atsitromysiinin käyttö fulminantin maksatulehduksen yhteydessä on johtanut hengenvaaralliseen maksan vajaatoimintaan (ks. kohta 4.8). Joillakin potilailla on saattanut olla aiempi maksasairaus tai he ovat saattaneet käyttää muita hepatotoksisia lääkevalmisteita.

Mikäli ilmenee merkkejä maksan toimintahäiriöstä, kuten esim. nopeasti kehittyvää voimattomuutta, johon liittyy keltaisuutta, tummavirtsaisuutta, verenvuototaipumusta tai hepaattista enkefalopatiaa, maksan toimintakokeita/-tutkimuksia on tehtävä välittömästi. Atsitromysiinihoito on lopetettava, jos potilaille on tullut maksan toimintahäiriö.

Maksan toimintahäiriöitä, maksatulehdusta, kolestaattista keltaisuutta, nekroottista maksatulehdusta ja maksan vajaatoimintaa on raportoitu. Joissain tapauksissa tämä on johtanut kuolemaan. Atsitromysiinin käyttö pitää lopettaa heti, jos maksatulehduksen merkkejä ja oireita ilmenee.

Infantiili hypertrofinen mahanportin ahtauma (IHPS)

Infantiilia hypertrofista mahanportin ahtaumaa (IHPS) on raportoitu, kun atsitromysiiniä on annettu vastasyntyneille (hoitoa annettu 42 päivän ikään saakka). Vanhempia ja hoitajia on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos lapsen syöttämisen yhteydessä ilmenee oksentelua tai ärtyisyyttä.

Pseudomembranoottinen koliitti

Pseudomembranoottista koliittia on raportoitu makrolidiantibioottien käytön yhteydessä. Jos potilas saa ripulin atsitromysiinihoidon aloittamisen jälkeen, tämän diagnoosin mahdollisuus pitää ottaa huomioon.

Ergotjohdannaiset

Potilailla, jotka ovat saaneet ergotjohdannaisia samanaikaisesti joidenkin makrolidien kanssa, on havaittu ergotismia. Torajyvän ja atsitromysiinin välisestä mahdollisesta yhteisvaikutuksesta ei ole tietoa. Koska ergotismin mahdollisuus on teoriassa olemassa, atsitromysiiniä ja ergotjohdannaisia ei tulisi käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

Superinfektiot

Potilaan tilannetta suositellaan seurattavaksi mahdollisten vastustuskykyisten mikrobien, mukaan lukien sienten, aiheuttamien superinfektioiden merkkien varalta.

Ristiresistenssi

Atsitromysiinin ja muiden makrolidiantibioottien (erytromysiini, klaritromysiini, roksitromysiini), linkosamidien ja streptogramiini B:n (MLSB fenotyypin) välillä esiintyy ristiresistenssiä. Useiden samaan tai läheiseen antibakteeristen lääkeaineiden ryhmään kuuluvien lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella.

Clostridoides difficile –bakteerin aiheuttama ripuli

Clostridoides difficile –bakteerin aiheuttamaa ripulia (CDAD) on raportoitu lähes kaikkien antibioottien, mukaan lukien atsitromysiinin, käytön yhteydessä, ja ripulin vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Antibioottihoidot muuttavat koolonin normaaliflooraa, mikä voi johtaa *C. difficile*:n liikakasvuun.

C. difficile tuottaa toksineja A ja B, mikä edesauttaa CDAD:n kehittymistä. Hypertoksiineja tuottavat *C. difficile* –kannat lisäävät sairastuneisuutta ja kuolleisuutta, sillä nämä infektiot voivat olla huonosti antibioottihoitoon reagoivia ja saattavat vaatia kolektomian. CDAD:n mahdollisuus tulee ottaa huomioon kaikilla potilailla, joilla on antibioottihoidon jälkeinen ripuli. Sairaushistorian huolellinen tarkastelu on välttämätöntä, sillä CDAD:ta on raportoitu yli kahden kuukauden kuluttua bakteerilääkkeiden käytön jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR < 10 ml/min) sairastavilla potilailla, on havaittu 33% kasvu atsitromysiinin systeemisessä altistuksessa (ks. kohta 5.2).

Kardiovaskulaaritapahtumat

Sydämen repolarisaatio- ja QT-ajan pidentymistä ja täten sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian riskin suurentumista on havaittu makrolidien, mm. atsitromysiinin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Seuraavat tilat voivat suurentaa kammioarytmioiden (myös kääntyvien kärkien takykardian) riskiä, mikä voi johtaa sydänpysähdykseen. Atsitromysiiniä on siis käytettävä varovaisesti potilailla, joilla on rytmihäiriöille altistava tila (etenkin naisilla ja ikääntyneillä potilailla). Tämä koskee esimerkiksi seuraavia tilanteita:

- potilaalla on synnynnäinen tai todettu QT-ajan pidentymä
- samanaikainen käyttö muiden QT-ajan pidentymistä aiheuttavien lääkeaineiden kanssa, kuten luokan IA (kinidiini ja prokaiiniamiidi) ja luokan III (dofetilidi, amiodaroni ja sotaloli) rytmihäiriölääkkeiden, sisapridin ja terfenadiinin (ks. kohta 4.5), pimotsidin kaltaisten psykoosilääkkeiden, sitalopraamin kaltaisten masennuslääkkeiden ja moksifloksasiinin ja levofloksasiinin kaltaisten fluorokinolonien kanssa
- potilaalla on elektrolyyttitasapainohäiriöitä, etenkin hypokaleemiaa tai hypomagneesemiaa
- potilaalla on kliinisesti merkittävää bradykardiaa, sydämen rytmihäiriöitä tai vaikea sydämen vajaatoiminta.

Makrolideihin liittyvää kardiovaskulaaritapahtumien riskiä kartoittaneiden epidemiologisten tutkimusten tulokset ovat olleet vaihtelevia. Joissain havainnointitutkimuksissa makrolideihin, mukaan lukien atsitromysiiniin, on liitetty harvinainen, lyhytkestoinen arytmioiden, sydäninfarktin ja kardiovaskulaarikuolleisuuden riski. Atsitromysiiniä määrättäessä on punnittava näitä löydöksiä suhteessa hoidon hyötyihin.

Myasthenia gravis

Myasthenia gravisin oireiden pahenemista ja myastheniaoireyhtymän alkamista on ilmoitettu potilailla, jotka saavat atsitromysiinihoitoa (ks. kohta 4.8).

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa lasten *Mycobacterium avium* -kompleksin aiheuttamien infektioiden ennaltaehkäisyssä tai hoidossa ei ole varmistettu.

Seuraavat seikat on otettava huomioon ennen atsitromysiinin määräämistä:

Vakavat infektiot

Atsitromysiinjauhe, oraalisuspensiota varten, ei sovi sellaisten vaikeiden infektioiden hoitoon, joissa tarvitaan nopeasti suuri antibioottipitoisuus vereen.

Atsitromysiini ei ole ensimmäinen valinta infektioiden empiriseen hoitoon alueilla, joilla resistenttien isolaattien esiintyvyys on 10 % tai enemmän (ks. kohta 5.1).

Alueilla, joilla on suuri erytromysiini A -resistenssin esiintyvyys, on erityisen tärkeää ottaa huomioon atsitromysiinin ja muiden antibioottien herkistymisen kehittyminen.

Kuten muidenkin makrolidien kohdalla, korkeita *Streptococcus pneumoniae* resistenssiasteita (>30 %) on ilmoitettu atsitromysiinin kohdalla joissakin Euroopan maissa (ks. kohta 5.1). Tämä on otettava huomioon hoidettaessa *Streptococcus pneumoniae* aiheuttamia infektioita.

Faryngiitti/tonsilliitti

Atsitromysiini ei ole ensimmäinen valinta *Streptococcus pyogenes* aiheuttaman faryngiitin ja tonsilliitin hoitoon. Ensisijainen valinta tähän sekä akuutin reumaattisen kuumeen ennaltaehkäisyyn on penisilliini.

Sinuitti

Usein atsitromysiini ei ole ensisijainen valinta sinuiitin hoitoon.

Äkillinen välikorvatulehdus

Usein atsitromysiini ei ole ensisijainen valinta äkillisen välikorvatulehduksen hoitoon.

Iho- ja pehmytkudosinfektiot

Pääasiallinen pehmytkudosinfektioiden aiheuttaja, *Stafylococcus aureus*, on usein resistentti atsitromysiinille. Siten herkkyyystestaus katsotaan edellytykseksi pehmytkudosinfektioiden hoitamiseksi atsitromysiinillä.

Infektoituneet palovammat

Atsitromysiiniä ei ole tarkoitettu infektoituneiden palovammojen hoitoon.

Sukupuoliteitse tarttuvat taudit

Mikäli potilaalla on sukupuoliteitse tarttuva tauti, samanaikainen *T. palladiumin* aiheuttama infektio on suljettava pois.

Neurologiset tai psykiatriset sairaudet

Atsitromysiiniä on käytettävä varoen potilaille, joilla on neurologisia tai psykiatrisia sairauksia.

Azithromycin Sandoz sisältää sakkaroosia, natriumia, aspartaamia, bentsyylialkoholia ja sulfitteja

Huomioitava diabetespotilailla: 5 ml valmista suspensiota sisältää 3,71 g sakkaroosia.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,030 g aspartaamia per 5 ml suspensiota.

Aspartaami on fenyylialaniinin lähde. Nonkliinistä tai kliinistä tietoa aspartaamin käytöstä alle 12 viikon ikäisille vauvoille ei ole saatavana arviointia varten.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 410 nanogrammaa bentsyylialkoholia per 5 ml suspensiota. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Bentsyylialkoholin käyttöön vastasyntyneille on liittynyt vakavia haittavaikutuksia kuten hengitysvaikeuksia (niin kutsuttu ”gasping-oireyhtymä”), joten sitä ei saa antaa vastasyntyneelle (enintään 4 viikon ikäiselle).

Suurentuneen kumulotumisriskin vuoksi bentsyylialkoholia ei saa käyttää yli viikon ajan pienille lapsille (alle 3-vuotiaille).

Suuria tilavuuksia tulee käyttää varoen ja vain, jos käyttö on välttämätöntä. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on heikentynyt maksan- tai munuaisten toiminta tai jotka ovat raskaana tai imettävät, ja joilla siten on kumuloitumisen ja toksisuuden riski (metabolinen asidoosi).

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 85 nanogrammaa sulfiitteja per 5 ml suspensiota. Saattaa aiheuttaa vakavia yliherkkyysoireita ja bronkospasmeja.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Antasidit

Farmakokineettisissä tutkimuksissa antasidien ja atsitromysiinin yhteiskäytön ei havaittu vaikuttavan biologiseen kokonaishyötyosuuteen, vaikka seerumin huippupitoisuudet laskivat noin 24 %. Jos potilas käyttää sekä atsitromysiiniä että antasideja, näitä lääkevalmisteita ei pidä ottaa samanaikaisesti vaan niiden välillä on oltava noin 2 tunnin tauko.

Setiritsiini

Terveillä vapaaehtoisilla tutkittaessa 5 päivää kestävä atsitromysiinin ja 20 mg setiritsiinin samanaikainen annostelu ei vakaan tilan pitoisuudessa (steady-state) aiheuttanut farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ja merkittäviä muutoksia QT-ajassa ei havaittu.

Didanosiini/dideoksi-inosiini

Verrattuna lumelääkkeeseen päivittäisillä 1200 mg:n atsitromysiiniannoksilla ja 400 mg didanosiiinannoksilla ei näyttänyt olevan vaikutusta didanosiiinin vakaan tilan farmakokinetiikkaan tutkituilla kuudella HIV-positiivisella potilaalla.

Digoksiini ja kolkisiini (P-gp:n substraattit)

Makrolidiantibioottien, atsitromysiini mukaan lukien, samanaikaisen antamisen P-glykoproteiinin substraattien (kuten digoksiinin ja kolkisiinin) kanssa on ilmoitettu nostavan P-glykoproteiinisubstraatin pitoisuutta seerumissa. Jos atsitromysiiniä ja P-gp-substraatteja, kuten digoksiinia, annetaan samanaikaisesti, on otettava huomioon mahdollinen substraattipitoisuuden nousu seerumissa.

Torajyväalkaloidit

Ergotismin kehittymisen teoreettinen mahdollisuus on olemassa, joten atsitromysiiniä ja torajyväalkaloideja ei tule käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

Tsidovudiini

Atsitromysiinin 1000 mg:n kerta-annokset tai toistuvat 600 mg:n tai 1200 mg:n annokset eivät vaikuttaneet tsidovudiinin tai sen glukuronidimetaboliitin farmakokinetiikkaan plasmassa tai munuaiseritykseen. Atsitromysiini nosti kuitenkin fosforyloidun tsidovudiinin, kliinisesti aktiivisen metaboliitin, pitoisuuksia ääreisverenkierron mononukleaarisolussa. Tämän tiedon kliininen merkitys on epäselvä, mutta se saattaa hyödyttää potilaita.

Atsitromysiinillä ei ole merkittävästi yhteisvaikutuksia maksan sytokromi P450 -systeemin kanssa. Sillä ei uskota olevan samanlaisia farmakokineettisiä lääkeaine-yhteisvaikutuksia kuin erytromysiinillä ja muilla makrolideilla. Atsitromysiini ei indusoi maksan sytokromi P450 -entsyymejä eikä inaktivaatiota sytokromi-metaboliitti-kompleksin kautta tapahdu.

Farmakokineettisiä tutkimuksia on tehty atsitromysiinin ja seuraavien merkittävässä määrin sytokromi P450 -entsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden välillä.

Astemitsoli, alfentaniili

Atsitromysiinin mahdollisista yhteisvaikutuksista astemitsolin tai alfentaniilin kanssa ei ole tietoja. Näiden lääkkeiden ja atsitromysiinin yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta, koska niiden vaikutus voimistuu yhteiskäytössä makrolidiantibiootti erytromysiinin kanssa.

Atorvastatiini

Atorvastatiinin (10 mg päivässä) ja atsitromysiinin (500 mg päivässä) yhteiskäyttö ei muuttanut atorvastatiinin plasmapitoisuuksia (HMG CoA-reduktaasi-inhibiittorin perustuen). Atsitromysiiniä saavilla potilailla on kuitenkin lääkkeen markkinoille tulon jälkeen ilmoitettu statiinien samanaikaiseen käyttöön liittyviä rabdomyolyyttisiä tapauksia.

Karbamatsepiini

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä interaktiotutkimuksessa karbamatsepiinin tai sen aktiivisten metaboliittien plasmapitoisuuksissa ei havaittu merkittäviä muutosta potilaiden käyttäessä samanaikaisesti atsitromysiiniä.

Sisapridi

Sisapridi metaboloituu maksassa CYP 3A4 -entsyymien vaikutuksesta. Koska makrolidit inhiboivat tätä entsyymiä, samanaikainen sisapridin käyttö voi aiheuttaa QT-ajan kasvamista, kammioyrtmihäiriötä ja kääntyvien kärkien takykardiaa.

Simetidiini

Farmakokineettisessä tutkimuksessa selvitettiin 2 tuntia ennen atsitromysiiniä annosteltavan simetidiinin yksittäisannoksen vaikutusta atsitromysiinin farmakokinetiikkaan. Muutosta farmakokinetiikassa ei havaittu.

Kumariininkaltaiset oraaliset antikoagulantit

Farmakokineettisessä interaktiotutkimuksessa atsitromysiini ei muuttanut varfariinin 15 mg yksittäisannoksen antikoagulanttivaikutusta terveillä vapaaehtoisilla. Kauppaantuonin jälkeisenä aikana on raportoitu atsitromysiinin ja kumariininkaltaisten oraalisten antikoagulanttien samanaikaisesta käytöstä seurannutta lisääntyntä antikoagulaatiota. Vaikka syyperäistä yhteyttä ei ole löydetty, protrombiiniajan seuranta tiheyteen tulee kiinnittää huomiota potilaan käyttäessä samanaikaisesti atsitromysiiniä ja kumariininkaltaisia oraalisia antikoagulantteja.

Siklosporiini

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa annettiin oralisesti 500 mg atsitromysiiniä päivässä 3 päivän ajan ja sitten 10 mg/kg yksittäisannos siklosporiinia. Tutkimuksessa havaittiin siklosporiinin C_{max} ja AUC_{0-5} -arvojen nousseen merkittävästi. Tästä johtuen varovaisuutta tulee noudattaa, jos näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti. Jos yhteiskäyttö katsotaan aiheelliseksi, tulee siklosporiinin pitoisuuksia seurata ja annos sovittaa sen mukaisesti.

Efavirentsi

Atsitromysiinin 600 mg yksittäisannoksen ja efavirentsin (400 mg päivässä 7 päivän ajan) samanaikainen annostelu ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä interaktioita.

Flukonatsoli

Yhtäaikaan annettu atsitromysiinin 1200 mg kerta-annos ei muuttanut 800 mg kerta-annoksena annettun flukonatsolin farmakokinetiikkaa. Kokonaisaltistus atsitromysiinille ja atsitromysiinin puoliintumisaika pysyivät muuttumattomina flukonatsolin kanssa yhtä aikaa otettuna. Atsitromysiinin huippupitoisuus (C_{max}) kuitenkin pieneni, mutta muutos oli kliinisesti merkityksetön (18%).

Indinaviiri

1200 mg kerta-annos atsitromysiiniä ei vaikuttanut tilastollisesti merkittävästi indinaviirin farmakokinetiikkaan. Indinaviiria annosteltiin 800 mg 3 kertaa päivässä 5 päivän ajan.

Metyyliprednisoloni

Terveillä vapaaehtoisille tehdyssä farmakokineettisessä interaktiotutkimuksessa atsitromysiinillä ei ollut merkittävää vaikutusta metyyliiprednisolonin farmakokinetiikkaan.

Midatsolaami

Terveille vapaaehtoisille annettaessa 500 mg atsitromysiiniä päivässä 3 päivää ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia midatsolaamin 15 mg kerta-annoksen farmakokinetiikassa ja farmakodynamiikassa.

Nelfinaviiri

Atsitromysiinin (1200 mg) kerta-annos yhdessä vakaan tilan nelfinaviirin (750 mg 3 kertaa päivässä) kanssa johti atsitromysiinikonsentraation nousuun. Kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia ei havaittu ja annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.

Rifabutiini

Atsitromysiinin ja rifabutiinin samanaikainen anto ei vaikuttanut kummankaan lääkevalmisteen pitoisuuksiin seerumissa.

Neutropeniaa havaittiin potilailla, joita hoidettiin samanaikaisesti atsitromysiinillä ja rifabutiinilla. Vaikka neutropeniaa on yhdistetty rifabutiinin käyttöön, syy-yhteyttä samanaikaiseen atsitromysiinin käyttöön ei ole voitu vahvistaa (ks. kohta 4.8).

Sildenafil

Normaaleilla ja terveillä vapaaehtoisilla miehillä ei havaittu atsitromysiinin (500 mg päivässä 3 päivää) vaikuttavan sildenafilin tai sen päämetaboliitin AUC ja C_{max} -arvoihin.

Terfenadiini

Farmakokineettisissä tutkimuksissa ei ole havaittu merkkejä atsitromysiinin ja terfenadiinin välisistä yhteisvaikutuksista. Harvoissa tapauksissa yhteisvaikutuksen mahdollisuutta ei ole voitu täysin sulkea pois. Todisteita siitä, että tällainen yhteisvaikutus olisi tapahtunut ei tosin myöskään ollut.

Teofylliini

Farmakokineettisissä tutkimuksissa terveillä vapaaehtoisilla ei ole havaittu interaktiota atsitromysiinin ja teofylliinin välillä samanaikaisen käytön yhteydessä.

Triatsolaami

14:lle terveelle vapaaehtoiselle annettiin 1. päivänä 500 mg atsitromysiiniä, 2. päivänä 250 mg atsitromysiiniä ja 0,125 mg triatsolaamia. Merkittävää vaikutusta triatsolaamin farmakokineettiin muuttujin ei havaittu verrattuna triatsolaamin antamiseen yhdessä plasebon kanssa.

Trimetopriimi/sulfametoksatsoli

Kun trimetopriimi/sulfametoksatsoliyhdistelmää (160 mg/800 mg) annettiin 7 päivän ajan ja seitsemäntenä hoitopäivänä 1200 mg annos atsitromysiiniä, atsitromysiini ei vaikuttanut merkittävästi trimetopriimin eikä sulfametoksatsolin huippupitoisuuteen, kokonaisaltistukseen näille aineille eikä näiden virtsaan erittymiseen. Atsitromysiinipitoisuudet seerumissa vastasivat muissa tutkimuksissa mitattuja pitoisuuksia.

Hydroksiklorokiini

Atsitromysiiniä tulee käyttää varoen potilailla, jotka saavat lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa ja jotka saattavat aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä, esim. hydroksiklorokiinia.

QT-väliä pidentävät aineet

Atsitromysiiniä ei saa annostella samanaikaisesti muiden sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QT-väliä (ks. kohta 4.4).

4.6 Hede lmällisyys, raskaus ja ime tys

Raskaus

Atsitromysiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Lisääntymistoksisuuden eläinkokeissa atsitromysiinin osoitettiin läpäisevän istukan, mutta teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu. Atsitromysiinin turvallisuutta ei ole varmistettu käytettäessä vaikuttavaa ainetta raskauden aikana. Siten atsitromysiiniä on käytettävä raskauden aikana vain, jos hoidon hyödyt ylittävät sen riskit.

Imetys

Atsitromysiini erittyy rintamaitoon. Akkumuloituminen rintamaitoon on mahdollista pitkän puoliintumisaajan vuoksi. Kirjallisuusjulkaisuista saadut tiedot osoittavat, että lyhytaikaisessa käytössä tämä ei johda kliinisesti merkittäviin pitoisuuksiin rintamaidossa. Rintaruokituilla lapsilla ei havaittu vakavia haittavaikutuksia. Päätös imetyksen lopettamisesta tai atsitromysiinihoidon lopettamisesta/aloittamisesta pitää tehdä huomioiden imetyksen tuomat hyödyt lapselle sekä hoidon hyödyt naiselle.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa todettiin tiineysprosenttien pienenemistä atsitromysiinin annon jälkeen. Tämän havainnon merkitys ihmisten kannalta ei ole tiedossa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Atsitromysiinin vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole näyttöä. Näön heikentyminen ja näön hämärtyminen voivat vaikuttaa potilaan ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Alla olevassa taulukossa on lueteltu haittavaikutukset kliinisistä kokeista kauppaantuonnin jälkeiseen seurantaan asti elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden mukaisesti.

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden mukaan seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Jokaisessa luokassa haittavaikutukset on lueteltu vähenevän vakavuuden mukaan.

Kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset, jotka liittyvät mahdollisesti tai todennäköisesti atsitromysiinin käyttöön

	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Tuntematon
Infektiot			Kandidaasi Emätintulehdus Keuhkokuume Sieni-infektio Bakteeri-infektio Nielutulehdus Maha-suolistotulehdus Hengityselin-sairaus		Pseudomembranoottinen koliitti (ks. kohta 4.4)
Veri ja imukudos			Leukopenia Neutropenia Eosinofilia		Trombosytopenia Hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä			Angioedeema Yliherkkyys		Vakava (osin fataali) anafylaktinen reaktio, esim. anafylaktinen sokki (ks. kohta 4.4)

	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, <1/10)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, <1/100)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, <1/1\ 000)	Tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Ruokahaluttomuus		
Psyykkiset häiriöt			Hermostuneisuus Unettomuus	Kiihtyneisyys	Aggressiivisuus Ahdistuneisuus
Hermosto		Päänsärky	Heitehuimaus Uneliaisuus Makuhäiriöt Tuntoharhat		Pyörtyminen Kouristukset Hypestesia Psykomotorinen yliaktiivisuus Haistamiskyvyttömyys Maistamiskyvyttömyys Haistamisharha Myasthenia gravis (ks. kohta 4.4)
Silmät					Näön heikkeneminen, näön hämärtyminen
Kuulo ja tasapainoelin			Korvaoireet Huimaus		Kuulon heikkeneminen (mukaan lukien kuuroutuminen ja korvien soiminen)
Sydän			Sydämentykytykset		Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4) Rytmihäiriö (ks. kohta 4.4) mukaan lukien kammiotakykardia QT-ajan piteneminen EKG:ssä (ks. kohta 4.4)
Verisuonisto			Kuumat aallot		Hypotensio

	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, <1/1 000)	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Dyspnea Nenäverenvuoto		
Ruansulatuselimistö	Ripuli	Oksentelu Vatsakipu Pahoinvointi	Ummetus Ilmavaivat Ruoansulatushäiriö Gastriitti Dysfagia Vatsan kiristys Suun kuivuminen Röyhtäily Suun haavaumat Syljen liikaeritys		Haimatulehdus Kielen värjäytyminen
Maksa ja sappi				Maksan toimintahäiriöt Keltaisuus (kolestaattinen)	Maksan vajaatoiminta (voi joskus harvoin johtaa kuolemaan) (ks. kohta 4.4) Vaikea maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudος			Ihottuma Kutina Nokkosihottuma Ihotulehdus Ihon kuivuus Liikahikoilu	Valoherkkyysreaktio Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) DRESS (lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen yliherkkyysoireyhtymä)	Stevens-Johnsonin oireyhtymä Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos			Nivelrikko Lihaskipu Selkäkipu Niskakipu		Nivelkipu
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsamisvaivat Munuaiskipu		Akuutti munuaisten vajaatoiminta Interstitiaalinen friitti

	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, <1/10)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, <1/100)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, <1/1\ 000)	Tuntematon
Sukupuolielimet ja rinnat			Metrorragia Kivesten häiriö		
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat		Pistokohdan kipu * Pistokohdan tulehdus	Turvotus Voimattomuus Huonovointisuus Väsymys Kasvojen turvotus Rintakipu Kuume Kipu Ääreisalueiden turvotus		
Tutkimukset		Lymfosyytti-arvon pieneneminen Eosinofiili-arvon suureneminen Veren bikarbonaatti-arvon pieneneminen Basofiiliarvon suureneminen Monosyytti-arvon suureneminen Neutrofiili-arvon suureneminen	Aspartaatti-aminotransferaasi-arvon suureneminen Alaniini-aminotransferaasi-arvon suureneminen Veren bilirubiininarvon suureneminen Veren urea-arvon suureneminen Veren kreatiniiniarvon suureneminen Epänormaali veren kaliumarvo Veren alkalifosfataasiarvon suureneminen Kloridiarvon suureneminen Glukoosiarvon suureneminen Verihiutaleiden lisääntyminen Hematokriittiarvon pieneneminen Bikarbonaattiarvon suureneminen Epänormaali natriumpitoisuus		
Vammat ja myrkytykset			Toimenpiteen jälkeiset komplikaatiot		

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset, jotka liittyvät mahdollisesti tai todennäköisesti *Mycobacterium avium* -kompleksin aiheuttamien infektioiden ehkäisyyn ja hoitoon. Nämä haittavaikutukset poikkeavat välittömästi vapautuvien tai depotmuotoisten lääkemuuotojen yhteydessä raportoiduista haittavaikutuksista joko tyyppin tai esiintymistiheyden osalta:

	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, <1/10)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahaluttomuus	
Hermosto		Huimaus Päänsärky Tuntoharhat Makuaistin häiriöt	Tuntoaistin heikkeneminen
Silmät		Näön huononeminen	
Kuulo ja tasapainoelin		Kuuroutuminen	Kuulon heikkeneminen <u>Korvien soiminen</u>
Sydän			Sydämentykytys
Ruuansulatuselimistö	Ripuli Vatsakipu Pahoinvointi Ilmavaivat Epämukava tunne vatsassa Löysät ulosteet		
Maksa ja sappi			Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudος		Ihottuma Kutina	Stevens-Johnsonin oireyhtymä Valoherkkyysreaktio
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu	
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys	Voimattomuus Huonovointisuus

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Käytettäessä suositeltua suurempia annoksia oireet olivat samankaltaisia kuin haittavaikutukset normaaliannosten jälkeen.

Oireet

Tyypillisiä makrolidiantibioottien yliannostuksesta aiheutuvia oireita ovat palautuva kuulonmenetys, voimakas pahoinvointi, oksentelu ja ripuli.

Hoito

Yliannostapauksissa lääkehiilen antaminen ja yleiset oireenmukaiset hoidot sekä elintoimintoja tukevat toimenpiteet ovat tarpeellisia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Yleistä

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset bakteerilääkkeet; makrolidit; atsitromysiini, ATC-koodi: J01FA10

Vaikutusmekanismi

Atsitromysiini kuuluu atsalidien luokkaan, joka on makrolidiantibioottien alaryhmä. Se sitoutuu ribosomin 50S-kappaleeseen ja estää näin peptidiketjujen translokaation ribosomin toiselta puolelta toiselle. Tämän seurauksena aineelle herkkien mikrobin RNA-proteiinisynteesi estyy.

Farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka

AUC- ja MIC-arvot ovat atsitromysiinin tehon kanssa parhaiten korreloivat farmakokineettiset ja -dynaamiset parametrit.

Lapsilla tehtyjen tutkimusten arvioinnin perusteella ei ole suositeltavaa käyttää atsitromysiiniä malarian hoitoon monoterapiana eikä yhdistettynä klorokiiniin eikä artemisiinijohdoksiin, sillä hoidon vertailukelpoisuutta komplisoitumattoman malarian hoitoon suositeltavien malarialääkkeiden kanssa ei ole varmistettu.

Resistenssimekanismi

Atsitromysiiniresistenssi voi olla luontaista tai hankittua. Bakteerien resistenssi perustuu pääasiassa kolmeen keskeiseen mekanismiin, jotka ovat sitoutumiskohdan muutos, antibiootin kuljetuksen muutos ja antibiootin muokkaaminen.

Seuraavilla lajeilla esiintyy täydellistä ristiresistenssiä erytromysiiniä, atsitromysiiniä, muita makrolideja ja linkosamideja vastaan: *Streptococcus pneumoniae*, beetahemolyttiset ryhmän A streptokokit, *Enterococcus faecalis* ja *Staphylococcus aureus*, myös metisilliinille resistentti *S. aureus* (MRSA).

Raja-arvot

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Patogeenit	herkkä (mg/l)	resistentti (mg/l)
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (Group A, B, C, G) ¹	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	Viite ²	Viite ²
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Viite ³	Viite ³

- 1) Herkkyys atsitromysiinille voidaan määrittää erytromysiinin avulla.
- 2) Kliininen näyttö makrolidien tehosta *H. influenzae*-hengitystieinfektioiden hoidossa on ristiriitaista, sillä spontaanit paranemisprosentit ovat suuret. Jos jonkin makrolidin käyttöä tämän lajin aiheuttamien infektioiden hoidossa on testattava, hankinnaista resistenssiä omaavien kantojen tunnistamisessa on käytettävä epidemiologisia raja-arvoja (ECOFF-arvoja). Atsitromysiinin ECOFF-arvo on 4 mg/l.

- 3) Atsitromysiiniä käytetään aina yhdessä toisen tehokkaan lääkeaineen kanssa. Kun testauksen tavoitteena on hankinnaisten resistenssimekanismien tunnistaminen, ECOFF-arvo on 1 mg/l.

Herkkyys:

Hankinnaisen resistenssin prevalenssi tietyissä mikrobisuvuissa voi vaihdella alueesta ja ajasta riippuen, ja paikalliset resistenssitiedot ovat tärkeitä erityisesti vaikeita infektiota hoidettaessa. Asiantuntijoita tulisi konsultoida tarvittaessa, jos lääkeaineen hyödyllisyys on paikallisen resistenssiprevalenssin vuoksi kyseenalainen ainakin joidenkin infektiotyyppien kohdalla. Patogeenit, joiden suhteen resistenssi voi olla ongelma: resistenssin levinneisyys on 10 % tai enemmän vähintään yhdessä Euroopan unionin valtiossa.

Herkkyystaulukko

Yleisesti herkät lajit
Aerobiset gramnegatiiviset mikrobit <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> *
Muut mikrobit <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycoplasma pneumonia</i> *
Lajit, joiden kohdalla hankinnainen resistenssi voi olla ongelma
Aerobiset grampositiiviset mikrobit <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> *
Muut mikrobit <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Luontaisesti resistentit mikrobit
Aerobiset grampositiiviset mikrobit <i>Staphylococcus aureus</i> – metisilliiniresistentit ja erytromysiiniresistentit kannat <i>Streptococcus pneumoniae</i> – penisilliiniresistentit kannat
Aerobiset gramnegatiiviset mikrobit <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> spp.
Anaerobiset gramnegatiiviset mikrobit <i>Bacteroides fragilis</i> -ryhmä

* Kliininen teho herkkiä eristettyjä mikrobeja vastaan on osoitettu hyväksytyjen kliinisten käyttöaiheiden kohdalla.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Atsitromysiinin biologinen hyötyosuus on noin 37 % suun kautta otetun annoksen jälkeen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2 - 3 tuntia lääkkeen ottamisesta.

Jakautuminen

Suun kautta annostelun jälkeen atsitromysiini jakautuu kauttaaltaan elimistöön. Farmakokineettiset tutkimukset ovat osoittaneet kudoksista mitattujen atsitromysiinipitoisuuksien olevan merkittävästi suuremmat (jopa 50-kertaiset) kuin plasmasta mitatut. Tämä viittaa siihen, että lääkeaine sitoutuu

voimakkaasti kudoksiin.

Pitoisuudet kohde-elimissä, kuten keuhkoissa, nielurisoissa ja eturauhasessa ylittävät MIC90-arvon todennäköisille patogeeneille 500 milligramman kerta-annoksen jälkeen.

Atsitromysiinin proteiineihin sitoutuminen vaihtelee riippuen lääkeaineen pitoisuuksista seerumissa (sitoutuminen vaihtelee 52 %:sta lääkeainepitoisuudella 0,05 mg/l 12 %:iin lääkeainepitoisuudella 0,5 mg/ml). Vakaan tilan jakautumistilavuus on 31,1 l/kg.

Eliminaatio

Plasmasta mitattu eliminaation puoliintumisaika on hyvin lähellä kudoksista mitattua puoliintumisaikaa, joka on 2 - 4 vuorokautta.

Suonensisäisestä annoksesta noin 12 % erittyi muuttumattomana virtsaan kolmen päivän aikana.

Ihmisen sapesta mitattiin suuria pitoisuuksia muuttumatonta atsitromysiiniä. Samalla havaittiin myös kymmenen metaboliittia (metaboliitit muodostuvat N- ja O-demetylaation, desosamiini- ja aglykonirenkaiden hydroksylaation ja kladiinosikonjugaatin pilkkoutumisen kautta).

Nestekromatografian ja mikrobiologisten tutkimusmenetelmien arviointi osoittaa, että metabolitit ovat mikrobiologisesti inaktiiveja.

Koe-eläinten fagosyyteissä havaittiin suuria atsitromysiinipitoisuuksia. On myös osoitettu, että aktiivisen fagosytoosin aikana vapautuu suurempia atsitromysiinipitoisuuksia kuin inaktiivisen fagosytoosin aikana. Koe-eläimillä tämän prosessin osoitettiin osallistuvan atsitromysiinin akkumuloitumiseen infektoituneessa kudoksessa.

Erityispopulaatioryhmien farmakokinetiikka

Munuaisten vajaatoiminta

1 g:n suuruisen atsitromysiinikerta-annoksen jälkeen lievästä tai keskivaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta (glomerulusten suodattumisnopeus 10 - 80 ml/min) kärsivien henkilöiden verestä mitattiin keskimäärin 5,1 % suuremmat C_{max} - ja 4,2 % suuremmat AUC_{0-120} -arvot verrattuna normaalin munuaistoiminnan (glomerulusten suodattumisnopeus > 80 ml/min) omaavien henkilöiden verestä mitattuihin arvoihin. Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä henkilöillä C_{max} -arvo oli 61 % suurempi ja AUC_{0-120} -arvo 33 % suurempi kuin normaalin munuaistoiminnan omaavien henkilöiden vastaavat arvot.

Maksan vajaatoiminta

Lievän tai keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ei ole nähty viitteitä merkittävistä muutoksista atsitromysiinin farmakokinetiikassa verrattuna farmakokinetiikkaan normaalin maksatoiminnan yhteydessä. Näillä potilailla atsitromysiinin erittyminen virtsaan näyttäisi olevan tavallista suurempi. Syynä voisi mahdollisesti olla vähentyneen maksapuhdistuman kompensoituminen.

Vanhukset

Iäkkäiden miesten farmakokinetiikka osoitautui samanlaiseksi kuin nuorten aikuisten farmakokinetiikka. Iäkkäillä naisilla sen sijaan mitattiin tavallista suuremmat huippupitoisuudet (noin 30 - 50 % tavallista suuremmat) plasmassa. Merkittävää akkumuloitumista ei kuitenkaan havaittu.

Imeväisikäiset, leikki-ikäiset, lapset ja nuoret

Lääkkeen farmakokinetiikkaa on tutkittu 4 kk:n - 15 vuoden ikäisillä lapsilla, jotka saivat kapseleita, rakeita tai suspensiota. Annostuksella 10 mg/kg ensimmäisenä hoitopäivänä ja 5 mg/kg päivinä 2 - 5 C_{max} oli hieman pienempi kuin vastaava arvo aikuisilla ihmisillä. Kolmen hoitopäivän jälkeen C_{max} oli 224 mikrog/l 0,6 - 5 vuoden ikäisillä lapsilla ja 383 mikrog/l 6 - 15 vuoden ikäisillä. Vanhemmilta lapsilta mitattu $t_{1/2}$ (36 tuntia) oli aikuisten henkilöiden odotusarvojen rajoissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa, joissa käytetyt annokset olivat suuria (johtivat yli 40-kertaisiin lääkeainepitoisuuksiin veressä verrattuna kliinisen käytön yhteydessä odotettavissa oleviin pitoisuuksiin), atsitromysiinin todettiin aiheuttaneen korjautuvaa fosfolipidoosia, johon tavallisesti ei liittynyt mitään havaittavia

toksikologisia seuraamuksia. Löydöksen merkityksestä atsitromysiiniä suositusten mukaisesti käyttäville ihmisille ei ole tietoa.

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

Mutageenisuus:

Geneettisestä tai kromosomaalisesta mutageenisuudesta ei saatu todisteita *in vivo* ja *in vitro* -koemalleissa.

Lisääntymistoksisuus:

Hiiren ja rotan alkiotoksisuustutkimuksissa ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Rotilla päivittäiset atsitromysiiniannokset (joko 100 mg/kg tai 200 mg/kg) johtivat pieneen hidastumiseen alkioden luuston luutumisessa ja emojen painonnousussa. Rotilla suoritetuissa peri-/postnataalisissa tutkimuksissa havaittiin lievää kehittymisen hidastumista ja refleksien kehittymisen viivästyistä annostuksilla ≥ 50 mg atsitromysiiniä/kg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkaroosi
Ksantaanikumi (E415)
Hydroksipropyyliseluloosa
Trinatriumfosfaatti, vedetön
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E 551)
Aspartaami (E 951)
Banaaniaromi (sisältää sulfitteja)
Vanilla creme -aromi (sisältää bentsyylialkoholia)
Kirsikka-aromi (sisältää sulfitteja)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Avaamaton jauhepullo: 3 vuotta.
Käyttökuntoon saatettu suspensio: 10 päivää.

Käyttökuntoon saatetun suspension säilytys: Säilytä alle 25 °C.

6.4 Säilytys

Avaamaton pullo: Säilytä alle 30 °C.
Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-pullo, jossa PP/PE-korkki ja sinettirengas.
PE/PP-mittaruisku (10 ml), jossa asteikko 0,25 ml välein.

Jauhepakkaus, jonka sisältö vastaa 600 mg atsitromysiiniä. Pullon sisältö käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen: 15 ml.

Jauhepakkaus, jonka sisältö vastaa 800 mg atsitromysiiniä. Pullon sisältö käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen: 20 ml.

Jauhepakkaus, jonka sisältö vastaa 900 mg atsitromysiiniä. Pullon sisältö käyttövalmiiksi saattamisen

jälkeen: 22,5 ml.

Jauhepakkaus, jonka sisältö vastaa 1 200 mg atsitromysiiniä. Pullon sisältö käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen: 30 ml.

Jauhepakkaus, jonka sisältö vastaa 1 500 mg atsitromysiiniä. Pullon sisältö käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen: 37,5 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Suspension valmistus:

Ravista pulloa jauheen irrottamiseksi seinämiltä. Lisää alla mainittu vesimäärä jauheen joukkoon.

15 ml käyttövalmis suspensio (600 mg): lisää 8,0 ml vettä.

20 ml käyttövalmis suspensio (800 mg): lisää 10,5 ml vettä.

22,5 ml käyttövalmis suspensio (900 mg): lisää 11,0 ml vettä.

30 ml käyttövalmis suspensio (1200 mg): lisää 15,0 ml vettä.

37,5 ml käyttövalmis suspensio (1500 mg): lisää 18,5 ml vettä.

Ravista hyvin kunnes on saatu valkoinen tai lähes valkoinen, homogeeninen suspensio. Lääkkeen antamiseksi ruiskuadapteri tulee asettaa pullon kaulaan ja sulkija avata.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina S

Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

22911

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.09.2008

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.02.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.10.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Azithromycin Sandoz 40 mg/ml pulver till oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

5 ml beredd suspension innehåller 209,6 mg azitromycindihydrat, motsvarande 200 mg azitromycin.
1 ml beredd suspension innehåller 41,92 mg azitromycindihydrat, motsvarande 40 mg azitromycin.

Hjälpämnen med känd effekt

5 ml beredd suspension innehåller 3,71 g sackaros, 0,030 g aspartam (E 951), högst 410 nanogram bensylalkohol och högst 85 nanogram sulfiter.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till oral suspension.

Vitt eller benvitt kristallint pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Azithromycin Sandoz oral suspension är avsedd för behandling av följande infektioner orsakade av mikroorganismer som är känsliga för azitromycin (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- akut bakteriell sinusit (korrekt diagnostiserad)
- akut bakteriell otitis media (korrekt diagnostiserad)
- faryngit, tonsillit
- akut exacerbation av kronisk bronkit (korrekt diagnostiserad)
- lätt till medelsvår samhällsförvärd pneumoni
- infektioner i hud och mjukdelar
- okomplicerad uretrit eller cervicit orsakad av *Chlamydia trachomatis*

Officiella riktlinjer för ändamålsenlig användning av antibiotika ska tas i beaktande.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna

Vid okomplicerad uretrit och cervicit orsakad av *Chlamydia trachomatis* är dosen 1 000 mg, givet som en peroral engångsdos.

För alla andra indikationer är totaldosen 1 500 mg, givet som 500 mg dagligen tre dagar i sträck. Alternativt kan samma totaldos (1 500 mg) istället ges under en period på fem dagar med 500 mg dag 1 och 250 mg dag 2 till 5.

Andra läkemedelsformer är också tillgängliga för att behandla dessa patienter.

Äldre

Samma dos som till vuxna patienter kan användas till äldre personer. Eftersom äldre personer kan ha pågående proarytmiska tillstånd rekommenderas särskild försiktighet med tanke på risken att utveckla hjärtarytmi och torsades de pointes (se avsnitt 4.4).

Barn och ungdomar under 18 år

Totaldosen för barn som är minst 1 år är 30 mg/kg kroppsvikt och administreras 10 mg/kg kroppsvikt en gång dagligen i 3 dagar eller som fem dagars behandling (10 mg/kg kroppsvikt dag 1 och 5 mg/kg kroppsvikt dag 2 till 5) enligt tabellen nedan. Det finns begränsad information om användningen av läkemedlet till barn under 1 år.

Vikt (kg)	Tre dagars behandling	Fem dagars behandling		Flaskstorlek
	Dag 1–3 10 mg/kg kroppsvikt/dag	Dag 1 10 mg/kg kroppsvikt/dag	Dag 2–5 5 mg/kg kroppsvikt/dag	
10 kg	2,5 ml	2,5 ml	1,25 ml	15 ml
12 kg	3 ml	3 ml	1,5 ml	15 ml
14 kg	3,5 ml	3,5 ml	1,75 ml	15 ml
16 kg	4 ml	4 ml	2 ml	15 ml
17–25 kg	5 ml	5 ml	2,5 ml	15 ml
26–35 kg	7,5 ml	7,5 ml	3,75 ml	22,5 ml
36–45 kg	10 ml	10 ml	5 ml	30 ml
> 45 kg	12,5 ml	12,5 ml	6,25 ml	22,5 ml + 15 ml

Dosen vid behandling av faryngit orsakad av bakterien *Streptococcus pyogenes* är ett undantag: Azitromycin har visat sig vara effektivt vid behandling av faryngit orsakad av *Streptococcus pyogenes* när det administreras till barn som en engångsdos på 10 mg/kg kroppsvikt eller 20 mg/kg kroppsvikt i tre dagar med en maximal daglig dos på 500 mg. Vid jämförelse av dessa doser konstaterades de vara kliniskt lika effektiva, även om eradikeringen av bakterien var mer signifikant vid en daglig dos på 20 mg/kg kroppsvikt.

Penicillin är emellertid det primära läkemedlet vid behandling av faryngit orsakad av *Streptococcus pyogenes* och vid förebyggande av efterföljande reumatisk feber.

Nedsatt njurfunktion:

Dosjustering är inte nödvändig till patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 10–80 ml/min) (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion:

Dosjustering är inte nödvändig till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Före administrering ska pulvret lösas upp i vatten för att bilda en vit eller benvit homogen suspension, se avsnitt 6.6. Efter upplösning administreras läkemedlet peroralt med hjälp av en PE/PP-spruta för oral användning.

En bitter eftersmak kan undvikas genom att dricka fruktjuice omedelbart efter att ha svält suspensionen. Azithromycin Sandoz oral suspension ska ges som en engångsdos dagligen. Suspensionen kan intas i samband med måltid.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, erytromycin, makrolid- eller ketolidantibiotika eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

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). Vissa av dessa reaktioner på azitromycin resulterade i återkommande symtom och krävde en längre period av 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.

Levertoxicitet

Eftersom azitromycin huvudsakligen elimineras genom levern, ska azitromycin användas med försiktighet för patienter med allvarlig leversjukdom. Användning av azitromycin i samband med fulminant hepatit har i vissa rapporterade fall lett till livshotande leversvikt (se avsnitt 4.8). Vissa patienter kan ha pre-existerande leversjukdom eller de kan samtidigt behandlas med andra hepatotoxiska läkemedel.

Om tecken eller symtom på leversvikt såsom snabbt utvecklade asteni med gulsot, mörk urin, blödningstendenser eller hepatisk encefalopati uppstår, ska leverfunktionstest/undersökningar genomföras omedelbart. Om nedsatt leverfunktion inträffar bör behandlingen med azitromycin sättas ut.

Leverfunktionsstörningar, hepatit, kolestatisk gulsot, levernekros och leversvikt har rapporterats, i några fall med dödlig utgång. Användningen av azitromycin ska avbrytas omedelbart om tecken och symtom på hepatit uppträder.

Infantil hypertrofisk pylorusstenos (IHPS)

Infantil hypertrofisk pylorusstenos (IHPS) har rapporterats hos nyfödda upp till en ålder av 42 dagar efter behandling med azitromycin. Föräldrar och vårdgivare bör informeras om att kontakta läkare om kräkning eller irritabilitet uppstår vid matning.

Pseudomembranös kolit

Pseudomembranös kolit har rapporterats vid användning av makrolidantibiotika. Denna diagnos bör därför beaktas hos patienter som utvecklar diarré efter att de inlett behandling med azitromycin.

Ergotderivat

Hos patienter som har fått ergotderivat har ergotism rapporterats vid samtidig användning av makrolidantibiotika. Det finns inga data om möjlig interaktion mellan mjöldryga och azitromycin. På grund av den teoretiska risken för ergotism ska inte azitromycin och ergotderivat administreras samtidigt (se avsnitt 4.5).

Superinfektioner

Uppföljning av patienten rekommenderas med tanke på tecken på eventuell superinfektion orsakad av resistenta mikroorganismer, inklusive svamp.

Korsresistens

Korsresistens existerar mellan azitromycin och andra makrolider (erytromycin, klaritromycin, roxitromycin), linkosamider och streptogramin B (MLSB-fenotyp). Samtidig användning av flera läkemedel från samma eller en besläktad grupp antibiotika rekommenderas inte.

Clostridioides difficile-associerad diarré

Clostridioides difficile-associerad diarré (CDAD) har rapporterats i samband med användning av så gott som alla antibakteriella läkemedel, inklusive azitromycin, och svårighetsgraden kan variera från lindrig diarré till kolit med dödlig utgång. Behandling med antibakteriella läkemedel påverkar den normala tjocktarmsfloran, vilket kan leda till överväxt av *C. difficile*.

C. difficile syntetiserar toxin A och toxin B, vilket bidrar till uppkomsten av CDAD. Stammar av *C. difficile* som syntetiserar hypertoxin leder till ökad dödlighet och sjuklighet, då dessa infektioner kan vara refraktära mot antimikrobiell behandling; kolektomi kan vara indicerad. Diagnosen CDAD måste övervägas hos alla patienter som får diarré efter användningen av antibiotika. En omsorgsfull anamnes är nödvändig, då CDAD har förekommit ännu efter mer än två månader efter administrering av antimikrobiella läkemedel.

Njursvikt

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 10 ml/min) observerades en 33 % ökning av den systemiska exponeringen för azitromycin (se avsnitt 5.2).

Kardiovaskulära händelser

Förlängd hjärtrepolarisation och förlängt QT-intervall, vilket medför risk för utveckling av hjärtarytmi och torsades de pointes, har setts vid behandling med andra makrolider och även azitromycin (se avsnitt 4.8). Eftersom följande situationer kan leda till ökad risk för kammararytmier (inklusive torsades de pointes), som kan leda till hjärtstillestånd, ska azitromycin användas med försiktighet till patienter med pågående proarytmiska tillstånd (särskilt kvinnor och äldre patienter), såsom patienter:

- med medfödd eller dokumenterad QT-förlängning
- som samtidigt behandlas med andra aktiva substanser som förlänger QT-intervallet såsom antiarytmika i klass IA (kinidin och prokainamid) och klass III (dofetilid, amiodaron och sotalol), cisaprid och terfenadin (se avsnitt 4.5), antipsykotiska läkemedel såsom pimozid, antidepressiva såsom citalopram, samt fluorokinoloner såsom moxifloxacin och levofloxacin
- med elektrolytstörningar, särskilt vid hypokalemi eller hypomagnesemi
- med kliniskt relevant bradykardi, hjärtarytmi eller svår hjärtsvikt.

Epidemiologiska studier som undersökt risken för kardiovaskulära biverkningar av makrolider har gett varierande resultat. I vissa observationsstudier har man observerat en sällsynt och kortvarig risk för arytmier, hjärtinfarkt och kardiovaskulär mortalitet i samband med makrolidbehandling, bland annat azitromycin. Dessa resultat ska vägas mot behandlingsfördelarna när azitromycin ordineras.

Myasthenia gravis

Symtomexacerbation av myasthenia gravis och insjuknande i myasthenia gravis har rapporterats hos patienter som har fått behandling med azitromycin (se avsnitt 4.8).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för prevention och behandling av *Mycobacterium avium*-komplex hos barn har inte fastställts.

Följande ska beaktas före förskrivning av azitromycin:

Allvarliga infektioner

Azitromycin pulver till oral suspension är inte lämpligt för behandling av svåra infektioner där det snabbt behövs en hög koncentration av ett antibiotikum i blodet.

Azitromycin är inte förstahandsval vid empirisk behandling av infektioner i områden där prevalensen för resistent isolat är 10 % eller mer (se avsnitt 5.1).

I områden med hög prevalens av erytromycin A-resistens, är det särskilt viktigt att ta i beaktande utvecklingen av känslighetsmönster för azitromycin och andra antibiotika.

Liksom med andra makrolider, har det rapporterats en hög resistensgrad hos *Streptococcus pneumoniae* (> 30 %) för azitromycin i vissa europeiska länder (se avsnitt 5.1). Detta ska tas i beaktande när infektioner orsakade av *Streptococcus pneumoniae* behandlas.

Faryngit/tonsillit

Azitromycin är inte förstahandsval vid behandling av faryngit och tonsillit orsakade av *Streptococcus pyogenes*. För detta och som profylax mot akut reumatisk feber är förstahandsvalet penicillin.

Sinuit

Azitromycin är oftast inte förstahandsvalet vid behandling av sinuit.

Akut otitis media

Azitromycin är oftast inte förstahandsvalet vid behandling av akut otitis media.

Hud- och mjukdelsinfektioner

Den vanligaste patogena mikroben som orsakar mjukdelsinfektion är *Staphylococcus aureus* som ofta är resistent mot azitromycin. Därför anses känslighetsbestämning vara en förutsättning för behandling av mjukdelsinfektioner med azitromycin.

Infekterade brännskador

Azitromycin är inte indicerat för behandling av infekterade brännskador.

Sexuellt överförda sjukdomar

Vid sexuellt överförda sjukdomar ska en samtidig infektion orsakad av *T. pallidum* uteslutas.

Neurologiska eller psykiska störningar

Azitromycin ska administreras med försiktighet till patienter med neurologiska eller psykiska störningar.

Azitromycin Sandoz innehåller sackaros, natrium, aspartam, bensylalkohol och sulfiter

Att beakta hos diabetespatienter: 5 ml färdigberedd suspension innehåller 3,71 g sackaros.

Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

Detta läkemedel innehåller 0,030 g aspartam per 5 ml suspension.

Aspartam är en fenylalaninkälla. Det saknas prekliniska och kliniska data för användning av aspartam till spädbarn som är yngre än 12 veckor.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Detta läkemedel innehåller högst 410 nanogram bensylalkohol per 5 ml suspension.

Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Bensylalkohol har ett samband med risken för allvarliga biverkningar såsom andningssvårigheter (”gaspingsyndrom”) hos nyfödda och får därför inte ges till nyfödda (upp till 4 veckors ålder).

På grund av den ökade risken för ackumulering får bensylalkohol inte användas längre än 1 vecka till små barn (yngre än 3 år).

Stora volymer ska användas med försiktighet och endast om absolut nödvändigt, särskilt till patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion eller till gravida eller ammande patienter p.g.a. risken för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis).

Detta läkemedel innehåller högst 85 nanogram sulfiter per 5 ml suspension.

Kan i sällsynta fall ge allvarliga överkänslighetsreaktioner och kramp i luftrören.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antacida

I en farmakokinetisk studie angående effekten av samtidig administrering av antacida och azitromycin sågs ingen effekt på den totala biotillgängligheten även om maximala serumnivåer minskade med ca

24 %. Patienter som får både azitromycin och antacida ska inte ta läkemedlen samtidigt utan med ett intervall på cirka 2 timmar.

Cetirizin

Hos friska frivilliga resulterade inte samtidig administrering av en 5-dagarskur av azitromycin och 20 mg cetirizin vid steady-state i några farmakokinetiska interaktioner eller i en betydande förändring av QT-intervallet.

Didanosin/dideoxiinosin

Jämfört med placebo verkade inte samtidig administrering av 1 200 mg azitromycin dagligen och 400 mg didanosin dagligen till 6 hivpositiva patienter ha någon effekt på farmakokinetiken vid steady-state för didanosin.

Digoxin och kolkicin (P-gp-substrat)

Samtidig administrering av makrolidantibiotika, däribland azitromycin, och P-glykoproteinsubstrat som digoxin och kolkicin, har rapporterats leda till ökade serumkoncentrationer av P-glykoproteinsubstratet. Om azitromycin och P-gp-substrat som digoxin administreras samtidigt ska risken för ökade substratnivåer i serum beaktas.

Mjöldrygealkaloider

Samtidig användning av azitromycin och mjöldrygealkaloider rekommenderas inte, då det finns en teoretisk risk för utveckling av ergotism (se avsnitt 4.4).

Zidovudin

Engångsadministrering av 1 000 mg azitromycin eller upprepad administrering av 600 mg eller 1 200 mg azitromycin hade ingen effekt på plasmakinetiken eller den renala utsöndringen av zidovudin eller dess glukuronidmetabolit. Administrering av azitromycin ökade emellertid koncentrationerna av fosforylerad zidovudin, den kliniskt aktiva metaboliten, i perifera mononukleära blodceller. Den kliniska betydelsen av denna upptäckt är oklar men det kan vara till nytta för patienterna.

Azitromycin har inga signifikanta samverkningar med cytokrom P450-systemet i levern. Man anser att azitromycin inte har samma farmakokinetiska läkemedelssamverkningar som erytromycin och andra makrolidantibiotika. Azitromycin inducerar inte cytokrom P450-enzymerna i levern och det sker ingen inaktivering via cytokrom-metabolit-komplexet.

Farmakokinetiska studier har genomförts mellan azitromycin och följande läkemedel som i betydande utsträckning metaboliseras av cytokrom P450- enzymer.

Astemizol, alfentanil

Det finns inga data avseende eventuella interaktioner med astemizol eller alfentanil. Försiktighet krävs vid samtidig användning av dessa läkemedel och azitromycin eftersom ökad effekt vid samtidig användning av makrolidantibiotikumet erytromycin har beskrivits.

Atorvastatin

Samtidig administrering av atorvastatin (10 mg dagligen) och azitromycin (500 mg dagligen) inverkade inte på halten av atorvastatin i plasma (enligt en metod som baserar sig på hämning av HMG CoA-reduktas). Efter godkännandet för försäljning har dock fall av rabdomyolys rapporterats hos patienter som behandlas med azitromycin tillsammans med statiner.

Karbamazepin

I en farmakokinetisk interaktionsstudie med friska frivilliga sågs ingen signifikant effekt på plasmanivåerna för karbamazepin eller för dess aktiva metaboliter hos patienter som samtidigt fick azitromycin.

Cisaprid

Cisaprid metaboliseras i levern av enzym CYP3A4. Eftersom makrolider hämmar detta enzym kan

samtidig administrering av cisaprid orsaka ökad förlängning av QT-intervallet, kammararytmier och torsades de pointes.

Cimetidin

I en farmakokinetisk studie, där effekten av en engångsdos cimetidin 2 timmar före administrering av azitromycin undersöktes, konstaterades ingen förändring i farmakokinetiken för azitromycin.

Orala antikoagulationsmedel av kumarintyp

I en farmakokinetisk interaktionsstudie påverkade azitromycin inte antikoagulationseffekten av en engångsdos på 15 mg warfarin hos friska frivilliga. Sedan azitromycin kommit ut på marknaden har man rapporterat större antikoagulationseffekt som en följd av samtidig administrering av azitromycin och orala antikoagulationsmedel av kumarintyp. Trots att något kausalsamband inte konstaterats, ska man beakta frekvensen av bestämningarna av protrombintiden då azitromycin används av patienter som får orala antikoagulationsmedel av kumarintyp.

Ciklosporin

I en farmakokinetisk studie fick friska frivilliga en oral dos på 500 mg azitromycin dagligen under 3 dagar, och därefter en oral engångsdos på 10 mg/kg kroppsvikt ciklosporin. Detta ledde till en signifikant ökning av C_{max} och AUC_{0-5} för ciklosporin. Därför ska försiktighet iaktas vid samtidig användning av dessa läkemedel. Om kombinationsbehandling anses berättigat ska ciklosporinnivåerna kontrolleras noggrant och dosen justeras i enlighet med detta.

Efavirenz

Samtidig administrering av en engångsdos om 600 mg azitromycin och 400 mg efavirenz dagligen i 7 dagar resulterade inte i några kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner.

Flukonazol

Samtidig administrering av en engångsdos på 1 200 mg azitromycin påverkade inte farmakokinetiken av en engångsdos på 800 mg flukonazol. Totalexponeringen och halveringstiden för azitromycin var oförändrade under samtidig administrering av flukonazol, men en kliniskt insignifikant minskning av C_{max} -värdet (på 18 %) för azitromycin konstaterades.

Indinavir

Samtidig administrering av en engångsdos på 1 200 mg azitromycin hade ingen statistiskt signifikant effekt på farmakokinetiken för indinavir när 800 mg indinavir gavs tre gånger dagligen under 5 dagar.

Metylprednisolon

I en farmakokinetisk interaktionsstudie med friska frivilliga hade azitromycin ingen signifikant inverkan på farmakokinetiken för metylprednisolon.

Midazolam

Samtidig administrering av azitromycin 500 mg dagligen under 3 dagar och en engångsdos på 15 mg midazolam till friska frivilliga hade ingen kliniskt signifikant inverkan på varken farmakokinetiken eller farmakodynamiken för midazolam.

Nelfinavir

Samtidig administrering av en engångsdos på 1 200 mg azitromycin och nelfinavir vid steady-state (750 mg 3 gånger dagligen) resulterade i en ökning av azitromycinkoncentrationen. Inga kliniskt betydelsefulla biverkningar observerades och ingen justering av dosen är nödvändig.

Rifabutin

Samtidig administrering av azitromycin och rifabutin påverkade inte serumkoncentrationen av någotdera läkemedlet.

Neutropeni observerades hos patienter som behandlades samtidigt med azitromycin och rifabutin. Trots att neutropeni har associerats med användningen av rifabutin, har inget kausalsamband med samtidig användning av azitromycin fastställts (se avsnitt 4.8).

Sildenafil

Hos normala, friska frivilliga män sågs inga tecken på att azitromycin (500 mg dagligen i 3 dagar) skulle påverka AUC- och C_{max} -värdet för sildenafil eller dess viktigaste metabolit.

Terfenadin

Farmakokinetiska studier har inte visat någon samverkan mellan azitromycin och terfenadin. I sällsynta fall har man rapporterat att sådan samverkan inte helt kunnat uteslutas; dock har inga specifika bevis framkommit för att sådan samverkan verkligen skulle ha förekommit.

Teofyllin

Farmakokinetiska studier med friska frivilliga uppvisade ingen interaktion mellan azitromycin och teofyllin vid samtidig administrering.

Triazolam

Samtidig administrering av 500 mg azitromycin dag 1 och 250 mg azitromycin tillsammans med 0,125 mg triazolam dag 2 till 14 friska frivilliga visade ingen signifikant inverkan på någon av de farmakokinetiska variablerna för triazolam jämfört med triazolam och placebo.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Samtidig administrering av trimetoprim/sulfametoxazol (160 mg/800 mg) under 7 dagar tillsammans med 1 200 mg azitromycin dag 7 inverkade inte signifikant på de maximala koncentrationerna, den totala läkemedelsexponeringen eller på utsöndringen med urinen för varken trimetoprim eller sulfametoxazol. Koncentrationen av azitromycin i serum liknade motsvarande koncentrationer i andra studier.

Hydroxiklorokin

Azitromycin ska användas med försiktighet till patienter som får läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet med potential att inducera hjärtarytmi, till exempel hydroxiklorokin.

Läkemedel som förlänger QT-intervallet

Azitromycin får inte administreras samtidigt med andra läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier gällande användning av azitromycin hos gravida kvinnor. Reproduktionsstudier med djur visar att azitromycin passerar placentan, men inga teratogena effekter observerades. Säkerheten vid behandling med azitromycin under graviditet har inte fastställts. Därför ska azitromycin endast användas under graviditet om fördelarna överväger riskerna.

Amning

Azitromycin utsöndras i bröstmjolk. På grund av den långa halveringstiden är det möjligt att läkemedlet ackumuleras i bröstmjolk. Publicerade litteraturdata tyder på att detta vid kortvarigt bruk inte resulterar i kliniskt relevanta mängder i mjölken. Inga allvarliga biverkningar av azitromycin har observerats hos barn som ammas. Ett beslut måste fattas om amningen ska avbrytas eller om man ska 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 på råttor noterades minskad dräktighetsfrekvens efter administrering av azitromycin. Det är oklart om detta fynd är relevant för människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inget tyder på att azitromycin skulle påverka patienters förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Synnedsättning och dimsyn skulle kunna påverka patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Tabellen nedan presenterar de biverkningar som har identifierats genom kliniska prövningar och erfarenhet efter att läkemedlet kommit ut på marknaden enligt organklass och frekvens.

Frekvenserna är definierade enligt följande:

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 ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje klass efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar som möjligen eller troligen är relaterade till azitromycin enligt kliniska prövningar och erfarenhet efter att läkemedlet kommit ut på marknaden

	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			Kandidos Vaginal infektion Pneumoni Svampinfektion Bakterieinfektion Faryngit Gastroenterit Sjukdomar i andningsvägarna Rinit Oral kandidos		Pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.4)
Blodet och lymfsystemet			Leukopeni Neutropeni Eosinofili		Trombocytopeni Hemolytisk anemi
Immunsystemet			Angioödem Överkänslighet		Allvarlig (i vissa fall dödlig) anafylaktisk reaktion, t.ex. anafylaktisk chock (se avsnitt 4.4)
Metabolism och nutrition			Aptitförlust		
Psykiska störningar			Nervositet Sömlöshet	Agitation	Aggressivitet Ångest Delirium Hallucinationer

	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	Yrsel Somnolens Dysgeusi Parestesi		Synkope Konvulsioner Hypestesi Psykomotorisk hyperaktivitet Anosmi Ageusi Parosmi Myasthenia gravis (se avsnitt 4.4)
Ögon					Synnedstättning, dimsyn
Öron och balansorgan			Oronsymtom Vertigo		Hörselnedsättning inklusive dövhet och/eller tinnitus
Hjärtat			Palpitationer		Torsades de pointes (se avsnitt 4.4) Arytmi (se avsnitt 4.4) inklusive kammartakykardi Förlängt QT-intervall i elektrokardiogram (se avsnitt 4.4)
Blodkärl			Blodvallningar		Hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Dyspné Epistaxis		
Magtarmkanalen	Diarré	Kräkningar Buksmärta Illamående	Förstoppning Flatulens Dyspepsi Gastrit Dysfagi Uppsvälldhet Muntorrhet Rapning Munsår Kraftig salivsekretion		Pankreatit Missfärgad tunga

	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens
Lever och gallvägar				Störningar i leverfunktionen Kolestatisk gulsot	Leversvikt (som i sällsynta fall har lett till döden) (se avsnitt 4.4) Svår hepatit Levernekros
Hud och subkutan vävnad			Utslag Klåda Urtikaria Dermatit Torr hud Hyperhidros	Fotosensitivitetsreaktion Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) DRESS (läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom)	Stevens–Johnsons syndrom Toxisk epidermal nekrolys Erythema multiforme
Muskuloskeletalsystemet och bindväv			Osteoartrit Myalgi Ryggsmärter Nacksmärter		Artralgi
Njurar och urinvägar			Urineringsbesvär Njursmärter		Akut njursvikt Interstitiell nefrit
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Metrorragi Testikelstörning		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället		Smärta vid injektionsstället * Inflammation vid injektionsstället	Odem Asteni Malaise Fatigue Ansiktsödem Bröstmärter Pyrexia Smärter Perifert ödem		

	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens
Undersökningar		Minskat antal lymfocyter Ökat antal eosinofiler Minskad mängd bikarbonat i blodet Ökat antal basofiler Ökat antal monocyter Ökat antal neutrofiler	Förhöjt aspartataminotransferas Förhöjt alaninaminotransferas Förhöjt blodbilirubin Förhöjt blodurea Förhöjt blodkreatinin Avvikande koncentration av kalium i blodet Förhöjda alkaliska fosfataser i blodet Förhöjd kloridhalt Förhöjd glukoshalt Ökat antal trombocyter Minskat hematokrit Förhöjt bikarbonat Avvikande natriumkoncentration		
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			Komplikationer efter ingrepp		

Biverkningar som, baserat på resultat från kliniska prövningar och övervakning efter godkännandet för försäljning, skulle kunna vara eller sannolikt är relaterade till profylax och behandling av infektioner orsakade av *Mycobacterium avium*-komplex. Dessa biverkningar skiljer sig från dem som rapporteras för läkemedel med omedelbar frisättning eller fördröjd frisättning (depot), antingen vad gäller typ eller frekvens:

	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)
Metabolism och nutrition		Aptitförlust	
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel Huvudvärk Parestesi Dysgeusi	Hypestesi
Ögon		Synnedläggning	

Öron och balansorgan		Dövhet	Hörselnedsättning Tinnitus
Hjärtat			Hjärtklappning
Magtarmkanalen	Diarré Buksmärtor Illamående Flatulens Obehag från buken Lös avföring		
Lever och gallvägar			Hepatit
Hud och subkutan vävnad		Utslag Klåda	Stevens–Johnsons syndrom Fotosensitivetsreaktion
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet	Asteni Malaise

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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Biverkningar som upplevts vid högre doser än de som rekommenderats liknade dem som ses vid normala doser.

Symtom

Karakteristiska symtom vid överdos med makrolidantibiotika inkluderar reversibel hörselnedsättning, kraftigt illamående, kräkningar och diarré.

Behandling

I händelse av överdos är administrering av medicinskt kol och allmänna symtomatiska och stödjande åtgärder indikerade.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Allmänt

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk; makrolider; azitromycin, ATC-kod: J01FA10

Verkningsmekanism

Azitromycin är en azalid, ett derivat av antibiotikaklassen makrolider. Azitromycin binder till ribosomens 50S-subenhet och förhindrar därmed transllokationen av peptider från ribosomens ena sida till den andra. Konsekvensen av detta blir att den RNA-beroende proteinsyntesen i känsliga organismer förhindras.

Farmakokinetik och farmakodynamik

För azitromycin är AUC och MIC de farmakokinetiska och farmakodynamiska parametrar som bäst korrelerar med effekten av azitromycin.

Efter utvärdering av studier utförda på barn rekommenderas inte användning av azitromycin för behandling av malaria, varken som monoterapi eller i kombination med klorokin- eller artemisinbaserade läkemedel, eftersom man inte kunnat fastställa att läkemedlet inte är sämre ("non-inferiority") än rekommenderade malarialäkemedel för behandling av okomplicerad malaria.

Resistensmekanism

Resistens mot azitromycin kan vara naturlig eller förvärvad. Det finns tre huvudsakliga resistensmekanismer hos bakterier: förändring av målområdet, förändring av antibiotikatransporten och förändring av antibiotikumet.

Fullständig korsresistens mot erytromycin, azitromycin, andra makrolider och linkosamider existerar för: *Streptococcus pneumoniae*, betahemolyserande streptokocker i grupp A, *Enterococcus faecalis* och *Staphylococcus aureus*, inklusive meticillinresistent *S. aureus* (MRSA).

Brytpunkter

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Patogener	känslig (mg/l)	resistent (mg/l)
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (Grupp A, B, C, G) ¹	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	Anm. ²	Anm. ²
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Anm. ³	Anm. ³

- 1) Erytromycin kan användas för att bestämma känsligheten för azitromycin.
- 2) Klinisk evidens på effekten av makrolider vid luftvägsinfektion med *H. influenzae* är motsägelsefull på grund av den höga frekvensen spontant tillfrisknande. Om det finns behov av att testa en makrolid mot denna art ska de epidemiologiska brytpunkterna (ECOFF-värdena) användas för att detektera stammar med förvärvad resistens. ECOFF för azitromycin är 4 mg/l.
- 3) Azitromycin används alltid tillsammans med ett annat effektivt medel. Vid testning med syfte att detektera förvärvade resistensmekanismer är ECOFF 1 mg/ml.

Känslighet:

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tiden för vissa arter och lokal information angående resistens är önskvärd, i synnerhet vid behandling av svåra infektioner. Om nödvändigt ska expertråd inhämtas då den lokala prevalensen för resistens är sådan att användbarheten av läkemedlet kan ifrågasättas åtminstone för vissa typer av infektioner.

Patogener för vilka resistens kan bli ett problem: prevalens för resistens är lika med eller större än 10 % i åtminstone ett EU-land.

Känslighetstabell

Vanligtvis känsliga arter
Aeroba gramnegativa mikroorganismer <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> *

Andra mikroorganismer <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Arter där förvärvad resistens kan vara ett problem
Aeroba grampositiva mikroorganismer <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * Andra mikroorganismer <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Naturligt resistenta organismer
Aeroba grampositiva mikroorganismer <i>Staphylococcus aureus</i> – meticillinresistenta och erytromycinresistenta stammar <i>Staphylococcus pneumoniae</i> – penicillinresistenta stammar Aeroba gramnegativa mikroorganismer <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> spp. Anaeroba gramnegativa mikroorganismer <i>Bacteroides fragilis</i> -gruppen

* Den kliniska effekten demonstreras av känsliga isolerade organismer för godkända kliniska indikationer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter peroral administrering är biotillgängligheten för azitromycin ca 37 %. Maximala plasmanivåer uppnås efter 2–3 timmar.

Distribution

Efter peroral dosering distribueras azitromycin överallt i kroppen. Farmakokinetiska studier har visat betydligt högre azitromycinnivåer i vävnad än i plasma (upp till 50 gånger den maximala observerade koncentrationen i plasma), vilket indikerar att den aktiva substansen är starkt bunden till vävnad. Koncentrationer i målvävnad såsom lunga, tonsill och prostata överskred MIC₉₀ för troliga patogener efter en engångsdos på 500 mg.

I serum varierar proteinbindningen av azitromycin beroende på serumkoncentrationen från 52 % vid 0,05 mg/l till 12 % vid 0,5 mg/ml. Distributionsvolymen vid steady-state-förhållanden är 31,1 l/kg.

Eliminering

Halveringstiden för eliminering i plasma återspeglar i stort sett halveringstiden i vävnad, vilken är 2 till 4 dagar.

Ca 12 % av en intravenöst given dos utsöndras i urinen i oförändrad form under en period på 3 dagar. Höga koncentrationer av oförändrat azitromycin mättes i human galla. Samtidigt observerades även tio metaboliter (bildade genom N- och O-demetylering, genom hydroxylering av desosamin- och aglykonringarna och genom delning av kladinoskonjugat). Utvärdering av vätskekromatografi och mikrobiologiska forskningsmetoder indikerar att metaboliterna är mikrobiologiskt inaktiva.

Höga halter av azitromycin observerades i fagocyterna hos försöksdjur. Det har också visats att högre koncentrationer av azitromycin frisätts under aktiv fagocytos än vid inaktiv fagocytos. Hos försöksdjur visades denna process delta i ackumuleringen av azitromycin i infekterad vävnad.

Farmakokinetik hos specifika populationer

Njursvikt

Efter en engångsdos på 1 g azitromycin ökade genomsnittligt C_{max} och AUC_{0-120} i blodet med 5,1 % respektive 4,2 % hos personer med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtreringshastighet 10–80 ml/min) jämfört med normal njurfunktion (GFR > 80 ml/min). Hos personer med svårt nedsatt njurfunktion ökade C_{max} och AUC_{0-120} med 61 % respektive 33 % jämfört med normala värden.

Leversvikt

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion finns det inga tecken på någon signifikant förändring i farmakokinetiken för azitromycin jämfört med normal leverfunktion. Hos dessa patienter verkar utsöndring av azitromycin i urinen öka, kanske för att kompensera för minskad leverclearance.

Äldre

Farmakokinetiken för azitromycin hos äldre män liknade den för yngre vuxna. Även om högre maximala plasmakoncentrationer (ökning med 30–50 %) observerades hos äldre kvinnor, inträffade ingen signifikant ackumulering.

Spädbarn, småbarn, barn och ungdomar

Farmakokinetiken har studerats hos barn mellan 4 månader och 15 år vilka intagit kapslar, granulat eller suspension. Vid 10 mg/kg kroppsvikt dag 1, följt av 5 mg/kg kroppsvikt dag 2–5, var C_{max} något lägre än hos vuxna, med 224 µg/l hos barn mellan 0,6 och 5 år efter 3 dagars dosering och 383 µg/l hos dem mellan 6 och 15 år. Halveringstiden 36 timmar som uppmättes hos de äldre barnen låg inom det förväntade intervallet för vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurstudier med höga doser, där man givit den aktiva substansen i koncentrationer som var över 40 gånger högre än de som förväntas i klinisk verksamhet, har azitromycin noterats orsaka reversibel fosfolipidos, i allmänhet utan märkbara toxikologiska följder. Det finns inga belegg för att detta är relevant vid rekommenderad användning av azitromycin hos människa.

Elektrofysiologiska undersökningar har visat att azitromycin förlänger QT-intervallet.

Mutagenicitet:

Inga tecken på genetisk eller kromosomal mutagenicitet observerades i testmodeller *in vivo* och *in vitro*.

Reproduktionstoxicitet:

Inga teratogena effekter observerades i embryotoxicitetsstudier med mus och råtta. Hos råtta ledde azitromycindoser på 100 och 200 mg/kg kroppsvikt/dag till lätta retardationer i embryonal benbildning och i viktökning hos moderdjuret. I peri-/postnatala studier med råtta observerades lätta retardationer i utvecklingen och fördröjningar i utvecklingen av reflexer efter behandling med azitromycin ≥ 50 mg/kg kroppsvikt/dag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros

Xantangummi (E415)

Hydroxipropylcellulosa

Trinatriumfosfat, vattenfritt

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri (E 551)

Aspartam (E 951)

Bananarom (innehåller sulfiter)

Vanilla creme -arom (innehåller bensylalkohol)
Körsbärsarom (innehåller sulfiter)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad pulverflaska: 3 år.
Beredd suspension: 10 dagar.

Förvaring av beredd suspension: Förvaras vid högst 25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnad flaska: Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-flaska med PP/PE-kork och förseglingsring.
PE/PP-spruta för oral användning (10 ml), graderad i steg om 0,25 ml.

Pulverförpackning med innehåll som motsvarar 600 mg azitromycin. Flaskans innehåll efter beredning: 15 ml.

Pulverförpackning med innehåll som motsvarar 800 mg azitromycin. Flaskans innehåll efter beredning: 20 ml.

Pulverförpackning med innehåll som motsvarar 900 mg azitromycin. Flaskans innehåll efter beredning: 22,5 ml.

Pulverförpackning med innehåll som motsvarar 1 200 mg azitromycin. Flaskans innehåll efter beredning: 30 ml.

Pulverförpackning med innehåll som motsvarar 1 500 mg azitromycin. Flaskans innehåll efter beredning: 37,5 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av suspensionen:

Skaka flaskan så att pulvret lossnar från väggarna. Tillsätt nedan nämnda mängd vatten till pulvret.

15 ml färdigberedd suspension (600 mg): lägg till 8,0 ml vatten.

20 ml färdigberedd suspension (800 mg): lägg till 10,5 ml vatten.

22,5 ml färdigberedd suspension (900 mg): lägg till 11,0 ml vatten.

30 ml färdigberedd suspension (1 200 mg): lägg till 15,0 ml vatten.

37,5 ml färdigberedd suspension (1 500 mg): lägg till 18,5 ml vatten.

Skaka väl tills en vit eller benvit homogen suspension har erhållits. För att administrera läkemedlet ska sprutadaptorn placeras på flaskans hals och slutaren öppnas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22911

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 september 2008

Datum för den senaste förnyelsen: 28 februari 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.10.2022