

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zithromax 40 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra käyttövalmista oraalisuspensiota sisältää atsitromysiinidihydraattia vastaten 40 mg atsitromysiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraalisuspensiota varten.

*Valmisteen kuvaus:* Melkein valkoista jauhetta, oraalisuspensio melkein valkoista, miedosti vaniljalta tuoksuvaa nestettä.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Atsitromysiinille herkkien bakteerien aiheuttamat ylempien hengitysteiden infektiot (mukaan lukien sinuiitti, faryngiitti/tonsilliitti ja välikorvatulehdukset), alempien hengitysteiden infektiot (kuten bronkiitti ja pneumonia) sekä ihon ja pehmytkudosten infektiot.

*Chlamydia trachomatiksen* aiheuttamat komplisoitumattomat sukupuolitaudit miehillä ja naisilla.

Antibioottihoidon toteutuksessa on huomioitava antibioottiresistenssiä ja antimikrobisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset/paikalliset ohjeet.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Zithromax tulee ottaa kerran vuorokaudessa.

Zithromax-oraalisuspension voi ottaa ruoan kanssa tai ilman sitä.

Pediatriset potilaat

Kokonaisannos (30 mg/kg) tulisi antaa kerran vuorokaudessa kolmen (10 mg/kg) tai viiden (1. päivänä 10 mg/kg ja sen jälkeen 5 mg/kg 4 päivän ajan) vuorokauden hoitona seuraavan taulukon mukaisesti:

Paino (kg)	<u>3 päivän hoito</u> Kerta-annos/vrk (40 mg/ml) 10 mg/kg	<u>5 päivän hoito</u> Kerta-annos/vrk (40 mg/ml) 10 mg/kg (ja sitten 5 mg/kg)	Pullokokko
4 kg	1 ml x 1	1 ml x 1, sitten 0,5 ml x 1	15 ml
6 kg	1,5 ml x 1	1,5 ml x 1, sitten 0,75 ml x 1	15 ml
8 kg	2 ml x 1	2 ml x 1, sitten 1 ml x 1	15 ml
10 kg	2,5 ml x 1	2,5 ml x 1, sitten 1,25 ml x 1	15 ml
12 kg	3 ml x 1	3 ml x 1, sitten 1,5 ml x 1	15 ml
14 kg	3,5 ml x 1	3,5 ml x 1, sitten 1,75 ml x 1	15 ml
15–25 kg	5 ml x 1	5 ml x 1, sitten 2,5 ml x 1	15 ml
26–35 kg	7,5 ml x 1	7,5 ml x 1, sitten 3,75 ml x 1	22,5 ml
36–45 kg	10 ml x 1	10 ml x 1, sitten 5 ml x 1	2 x 15 ml
>45 kg	12,5 ml x 1		22,5 ml + 15 ml

Akuitissa välikorvatulehduksessa kokonaisannos 30 mg/kg voidaan antaa vaihtoehtoisesti myös kerta-annoksena seuraavan taulukon mukaisesti:

Paino (kg)	<u>Kerta-annoshoito</u> (40 mg/ml) 30 mg/kg	Pullokokko
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

Streptokokin aiheuttama faryngiitti

10 mg/kg tai 20 mg/kg kerran vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden munuaistoiminta on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt (GFR 10–80 ml/min). Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa atsitromysiiniä potilaille, joiden munuaistoiminta on vaikeasti heikentynyt (GFR < 10 ml/min) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoimintapotilaat

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostus voi olla sama kuin potilailla, joiden maksa toimii normaalisti (ks. kohta 4.4).

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (atsitromysiini), erytromysiinille tai jollekin muulle makrolidi- tai ketolidiryhmän antibiootille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Zithromax on yleensä tehokas atsitromysiinille herkkien streptokokkien aiheuttamissa suu-nieluseudun infektioissa. Tällä hetkellä ei kuitenkaan vielä ole tutkimuksia sen tehosta jälkitautilta esiintyvän reumaattisen kuumeen estossa.

#### *Allergiset reaktiot:*

Erytromysiinin ja muiden makrolidien tavoin atsitromysiinin on raportoitu aiheuttaneen harvoin vakavia allergisia reaktioita, kuten angioedeemaa, anafylaksiaa (harvoin kuolemaan johtaneita), ja dermatologisia reaktioita, kuten akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä (harvoin kuolemaan johtaneita) ja lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilista yliherkkysoireyhtymää (DRESS). Jotkut näistä reaktioista ovat aiheuttaneet toistuvia oireita ja vaatineet pitkäaikaisempaa tarkkailua ja hoitoa. Jos allerginen reaktio ilmenee, lääkehoito tulee keskeyttää ja aloittaa asianmukainen hoito. On huomioitava, että allergiset oireet voivat uusiutua, kun oireenmukainen hoito lopetetaan.

#### *Maksan vajaatoiminta:*

Koska maksa on atsitromysiinin ensisijainen eliminaatioreitti, atsitromysiinihoito tulee toteuttaa varoen potilaille, joilla on merkittävä maksasairaus. Epänormaalia maksan toimintaa, hepatiittia, kolestaattista keltaisuutta, hepaattista nekroosia ja maksan vajaatoimintaa on raportoitu, ja näistä osa on johtanut potilaan kuolemaan. Tapauksia vaikeaoireisesta maksatulehduksesta, joka mahdollisesti johtaa hengenvaaralliseen maksan vajaatoimintaan, on raportoitu atsitromysiinin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8.). Joillakin potilailla on saattanut olla aikaisempi maksasairaus tai he ovat saattaneet ottaa jotain toista maksatoksista lääkeainetta.

Jos merkkejä tai oireita maksan toimintahäiriöstä ilmenee, kuten nopeasti kehittyvä voimattomuus, johon liittyy keltaisuutta, virtsan tummumista, verenvuototaipumusta tai hepatoenkefalopatiaa, maksan toimintakokeet /-tutkimukset pitää tehdä välittömästi. Atsitromysiinin antaminen pitää lopettaa, jos maksan toimintahäiriöitä 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 kehotettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos lapsen syöttämisen yhteydessä ilmenee oksentelua tai ärtyisyyttä.

#### *Ergotalkaloidit:*

Ergotalkaloidien ja makrolidiryhmän antibioottien samanaikaisen käytön on todettu nopeuttavan ergotismien kehittymistä. Ergotalkaloidien ja atsitromysiinin välisiä interaktioita ei ole tutkittu. Ergotismien kehittyminen on kuitenkin teoreettisesti mahdollista, joten atsitromysiiniä ja ergotalkaloidijohdannaisia ei tule käyttää samanaikaisesti.

#### *Superinfektiot:*

Kuten yleensäkin antibioottihoitojen yhteydessä huomiota tulee kiinnittää mahdollisiin epäherkkien taudinaiheuttajien, kuten sienten, aiheuttamiin superinfektioiden oireisiin.

#### *Clostridium difficile -ripuli:*

Lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, atsitromysiini mukaan lukien, käytön yhteydessä on raportoitu *Clostridium difficile* -ripulia, jonka vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Hoito bakteerilääkkeillä muuttaa koolonin normaaliflooraa, mikä johtaa *C. difficile* liikakasvuun.

*C. difficile* tuottaa toksiineja A ja B, jotka vaikuttavat *Clostridium difficile* -ripulin kehittymiseen. Erittäin voimakkaita toksiineja tuottavat *C. difficile* -kannat lisäävät sairastuvuutta ja kuolleisuutta, koska tällaiset infektiot saattavat vastata huonosti mikrobilääkehoitoon ja vaatia kolektomian. *Clostridium difficile* -ripulin mahdollisuus on otettava huomioon aina, jos potilaalla ilmenee ripulia antibioottien käytön jälkeen. Tarkat esitiedot ovat tarpeen, koska *Clostridium difficile* -ripulia on ilmoitettu yli kahden kuukauden kuluttua bakteerilääkkeen annosta.

#### *Munuaisten vajaatoiminta:*

Systeeminen altistus atsitromysiiniin suureni 33 % potilailla, joiden munuaistoiminta oli vaikeasti heikentynyt (GFR <10 ml/min) (ks. kohta 5.2).

#### *Sydän:*

Muilla makrolideilla, atsitromysiini mukaan lukien, toteutetussa hoidossa on esiintynyt sydämen repolarisaation ja QT-ajan pidentymistä, mihin liittyy sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian kehittymisriski (ks. kohta 4.8). Koska alla mainitut tilat voivat johtaa kammioritmihäiriöiden riskin lisääntymiseen (kääntyvien kärkien takykardia mukaan lukien), mikä voi johtaa sydänpysähdykseen (joskus kuolemaan johtava), tulee varovaisuutta noudattaa annettaessa atsitromysiiniä potilaille (erityisesti naiset ja iäkkäät), joilla on proarytmien tila, kuten potilaille, joilla on:

- synnynnäinen tai todettu pidentynyt QT-aika
- käytössä samanaikaisesti muita lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa, kuten ryhmän IA rytmihäiriölääkkeet (kinidiini ja prokainamidi) ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (dofetilidi, amiodaroni ja sotaloli), sisapridi ja terfenadiini, psykoosilääkkeet (kuten pimotsidi); masennuslääkkeet (kuten sitalopraami) ja fluorokinolonit (kuten moksifloksasiini ja levofloksasiini)
- elektrolyyttihäiriö, erityisesti, jos potilaalla on hypokalemia tai hypomagnesemia
- kliinisesti merkittävä bradykardia, sydämen rytmihäiriö tai vaikea sydämen vajaatoiminta

#### *Myasthenia gravis:*

Atsitromysiiniä saaneilla potilailla on raportoitu *myasthenia gravis* -oireiden pahentumista ja myasteenisen oireyhtymän ilmaantumista (ks. kohta 4.8).

#### *Pediatriset potilaat:*

Laskimonsisäisesti annettavan atsitromysiinin turvallisuutta ja tehoa lasten infektioiden hoidossa ei ole varmistettu.

Atsitromysiinin tehoa ja turvallisuutta lasten *Mycobacterium avium* kompleksi infektioiden (MAC) hoidossa ei ole varmistettu.

#### Tietoa apuaineista

##### *Huomattavaa diabeetikoiden hoidossa:*

5 ml käyttövalmista Zithromax 40 mg/ml oraalisuspensiota sisältää 3,87 grammaa sakkaroosia.

Sakkaroosisisällön (3,87 g / 5 ml käyttövalmista suspensiota) vuoksi sellaisten potilaiden, joilla on fruktoosi-intoleranssi (perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi), glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö tai sukraasi-isomaltaasin vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Zithromax 40 mg/ml oraalisuspensio sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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

*Antasidit:* Farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa selvitettiin antasidin ja atsitromysiinin samanaikaisen annon vaikutuksia, atsitromysiinin biologinen kokonaishyötyosuus ei muuttunut, vaikka seerumista mitatut atsitromysiinin huippupitoisuudet pienenevät noin 24 %. Atsitromysiiniä ja

antasidia käyttävien potilaiden ei tule ottaa näitä lääkkeitä samanaikaisesti: antasidi tulisi ottaa joko vähintään yksi tunti ennen atsitromysiiniä tai aikaisintaan kaksi tuntia sen jälkeen.

Zithromax depotrakeet oraalisuspensiota varten -valmisteeseen ja alumiinihydroksidia ja magnesiumhydroksidia sisältävän lääkkeen (co-magaldrox, 20 ml:n kerta-annos) samanaikainen anto ei vaikuttanut atsitromysiinin imeytymisnopeuteen eikä -määrään.

*Setiritsiini:* Terveille vapaaehtoisille samanaikainen atsitromysiinin (5 päivän hoito) ja setiritsiinin (20 mg, vakaa tila) anto ei aiheuttanut farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia eikä merkittäviä QT-ajan muutoksia.

*Didanosiini (Dideoksi-inosiini):* Kun kuudelle HIV-positiiviselle henkilölle annettiin samanaikaisesti atsitromysiiniä (1200 mg/vrk) ja didanosiinia (400 mg/vrk), se ei vaikuttanut didanosiin vakaan tilan farmakokinetiikkaan lumelääkkeeseen verrattuna.

*Digoksiini ja kolkisiini (P-glykoproteiinisubstraattit):* Makrolidiantibioottien (atsitromysiini mukaan lukien) ja P-glykoproteiinin substraattien (kuten digoksiini ja kolkisiini) samanaikaisen käytön on raportoitu johtaneen P-glykoproteiinisubstraatin pitoisuuden nousuun seerumissa. Tämä tulee ottaa huomioon, jos atsitromysiiniä annetaan samanaikaisesti P-glykoproteiinisubstraatin kuten digoksiinin kanssa.

Kliininen seuranta sekä mahdollisesti seerumin digoksiinipitoisuuden seuranta on tarpeen atsitromysiinihoidon aikana ja sen lopettamisen jälkeen.

*Tsidovudiini:* Atsitromysiinin 1 000 mg:n kerta-annokset ja 1 200 mg:n tai 600 mg:n kerrannaisannokset eivät juurikaan vaikuttaneet tsidovudiinin tai sen glukuronidimetaboliitin farmakokinetiikkaan plasmassa tai erittymiseen virtsaan. Atsitromysiini kuitenkin suurensi fosforyloidun tsidovudiinin (kliinisesti aktiivinen metaboliitti) pitoisuuksia ääreisverenkierron yksitumaisissa soluissa. Löydöksen kliininen merkitys on epäselvä, mutta siitä saattaa olla potilaille hyötyä.

Atsitromysiinillä ei ole merkittäviä yhteisvaikutuksia maksan sytokromi P450 -järjestelmän kanssa. Sillä ei uskota olevan samanlaisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia kuin erytromysiinillä tai muilla makrolideilla. Atsitromysiiniä käytettäessä maksan sytokromi P450 -järjestelmä ei indusoidu eikä inaktivoitu sytokromi-metaboliittikompleksin kautta.

*Ergot-alkaloidit:* Atsitromysiiniä ja ergotalkaloidijohdannaisia samanaikaisesti käytettäessä yhteisvaikutusten esiintyminen on teoreettisesti mahdollista (ks. kohta 4.4).

#### Sytokromi P450 -järjestelmä

Farmakokineettisiä tutkimuksia on tehty antamalla samanaikaisesti atsitromysiiniä ja seuraavia lääkeaineita, joiden tiedetään metaboloituvan sytokromi P450 -järjestelmän kautta.

*Atorvastatiini:* Atorvastatiinin (10 mg/vrk) ja atsitromysiinin (500 mg/vrk) samanaikainen käyttö ei muuttanut atorvastatiinin pitoisuutta plasmassa (HMG CoA-reduktaasin inhibitiomäärityksen perusteella). Markkinoille tulon jälkeen on kuitenkin raportoitu rabdomyolyysisiä potilailla, jotka ovat käyttäneet atsitromysiiniä samanaikaisesti statiinien kanssa.

*Karbamatsepiini:* Farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa terveet vapaaehtoiset saivat samanaikaisesti atsitromysiiniä ja karbamatsepiiniä, ei havaittu merkittäviä muutoksia karbamatsepiinin tai sen aktiivisten metaboliittien pitoisuuksissa plasmassa.

*Simetidiini:* Farmakokineettisessä tutkimuksessa simetidiinillä ei havaittu olevan vaikutusta atsitromysiinin farmakokinetiikkaan, kun sitä annettiin kerta-annoksena kaksi tuntia ennen atsitromysiinin antoa.

*Suun kautta otettavat kumariinityyppiset antikoagulantit:* Atsitromysiini ei muuttanut varfariinin 15 mg kerta-annoksen antikoagulanttivaikutusta farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa,

johon osallistui terveitä vapaaehtoisia tutkimushenkilöitä. Atsitromysiinin ja suun kautta otettavien kumariiniyryppisten antikoagulanttien samanaikaisen käytön yhteydessä on markkinoille tulon jälkeen raportoitu antikoagulaation voimistumista. Vaikka syy-seuraussuhdetta ei olekaan vahvistettu, protrombiiniajan seurantatiheyteen on kiinnitettävä huomiota atsitromysiinin ja suun kautta otettavien kumariiniyryppisten antikoagulanttien yhteiskäytössä.

*Siklosporiini:* Kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin farmakokineettisessä tutkimuksessa 500 mg/vrk atsitromysiiniä suun kautta kolmen päivän ajan ja sen jälkeen 10 mg/kg siklosporiinia kerta-annoksena suun kautta, siklosporiinin  $C_{\max}$  ja  $AUC_{0-5}$  suurenvivat merkittävästi. Siksi hoitotilannetta tulisi arvioida tarkoin, ennen kuin näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti. Jos yhteiskäyttö on tarpeen, siklosporiinin pitoisuuksia on seurattava ja annosta sovitettava tarpeen mukaan.

*Efavirentsi:* Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun atsitromysiinin kerta-annos (600 mg) annettiin samanaikaisesti efavirentsin (400 mg/vrk seitsemän päivän ajan) kanssa.

*Flukonatsoli:* Atsitromysiinin kerta-annos (1200 mg) ei vaikuttanut samanaikaisesti annetun flukonatsolin kerta-annoksen (800 mg) farmakokinetiikkaan. Samanaikaisesti annetulla flukonatsolilla ei ollut vaikutusta atsitromysiinin kokonaisaltistukseen eikä puoliintumisaikaan. Atsitromysiinin  $C_{\max}$ -arvossa havaittiin kuitenkin kliinisesti merkityksetön pienentyminen (18 %).

*Indinaviiri:* Atsitromysiinillä ei ollut tilastollisesti merkittävää vaikutusta indinaviirin farmakokinetiikkaan, kun atsitromysiiniä annettiin kerta-annoksena (1200 mg) ja indinaviiria 800 mg kolme kertaa päivässä viiden päivän ajan.

*Metyyliprednisoloni:* Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa atsitromysiinillä ei ollut merkittävää vaikutusta metyyliiprednisolonin farmakokinetiikkaan.

*Midatsolaami:* Terveillä vapaaehtoisilla atsitromysiinin (500 mg/vrk 3 päivän ajan) samanaikainen käyttö ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä muutoksia midatsolaamin (15 mg kerta-annos) farmakokinetiikkaan ja farmakodynamiikkaan.

*Nelfinaviiri:* Atsitromysiinin (1200 mg) ja nelfinaviirin (750 mgx3/vrk, vakaa tila) samanaikaisen annon seurauksena atsitromysiinin pitoisuus suureni. Kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia ei havaittu eikä annosta ole tarpeen muuttaa.

*Rifabutiini:* Atsitromysiinin ja rifabutiinin samanaikainen anto ei vaikuta kummankaan lääkeaineen pitoisuuksiin seerumissa. Tällaista yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla on havaittu neutropeniaa, vaikka neutropenia on yhdistetty rifabutiinin käyttöön, sen syy-yhteyttä yhdistelmähoitoon atsitromysiinin kanssa ei ole vahvistettu (ks. kohta 4.8).

*Sildenafil:* Terveillä miespuolisilla vapaaehtoisilla atsitromysiinin (500 mg/vrk 3 päivän ajan) ei havaittu muuttavan sildenafilin tai sen pääasiallisen veressä kiertävän metaboliitin AUC- ja  $C_{\max}$ -arvoja.

*Terfenadiini:* Farmakokineettisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu atsitromysiinin ja terfenadiinin välisiä yhteisvaikutuksia. Muutamassa harvinaisessa tapauksessa yhteisvaikutusten mahdollisuutta ei voitu kuitenkaan täysin sulkea pois, tosin yhteisvaikutuksen ilmenemisestä ei myöskään ollut mitään spesifistä näyttöä.

*Teofylliini:* Viitteitä kliinisesti merkittävistä farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista ei ole havaittu, kun atsitromysiiniä ja teofylliiniä on annettu samanaikaisesti terveille vapaaehtoisille.

*Triatsolaami*: 14 terveellä vapaaehtoisella atsitromysiinin (500 mg 1. päivänä ja 250 mg 2. päivänä) ja triatsolaamin (0,125 mg 2. päivänä) samanaikainen käyttö ei vaikuttanut merkittävästi triatsolaamin farmakokineettisiin muuttujiin triatsolaamiin ja plaseboon verrattuina.

*Trimetopriimi/sulfametoksatsoli*: Trimetopriimin ja sulfametoksatsolin huippupitoisuuksissa, kokonaisaltistuksessa ja erittymisessä virtsaan ei todettu merkittäviä muutoksia, kun trimetopriimi/sulfametoksatsolia (160 mg/800 mg) annettiin 7 päivän ajan ja seitsemäntenä päivänä annettiin 1200 mg atsitromysiiniä. Atsitromysiinin pitoisuus seerumissa oli samansuuruinen kuin muissa tutkimuksissa havaittu pitoisuus.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Atsitromysiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoja. Eläimillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa atsitromysiinin osoitettiin kulkeutuvan istukan läpi, mutta teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu. Atsitromysiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu. Sen vuoksi atsitromysiiniä tulee käyttää raskauden aikana vain, jos siitä koituvien hyötyjen arvioidaan olevan suuremmat kuin mahdolliset riskit.

##### Imetys

Julkaistusta kirjallisuudesta saatavan rajallisen tiedon mukaan atsitromysiinin arvioitu suurin keskimääräinen imeväisen rintamaidosta saama vuorokausiannos on 0,1–0,7 mg/kg/vrk. Rintaruokituilla vauvoilla ei ole havaittu vakavia haittavaikutuksia.

Päätös joko imetyksen lopettamisesta tai atsitromysiinihoidon keskeyttämisestä tai siitä pidättäytymisestä tulee tehdä ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidon hyödyt naiselle.

##### Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa havaittiin raskausmäärien laskua atsitromysiinin antamisen jälkeen. Tämän merkitystä ihmisille ei tunneta.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Zithromax-valmisteen ei ole todettu vaikuttavan ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Alla olevassa taulukossa esitetään haittavaikutukset, joita on ilmennyt kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset on *kursivoitu*. Haittavaikutukset on ryhmitelty elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin. Esiintymistiheydet ovat hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Atsitromysiinin käyttöön mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvät kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset:**

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
<b>Infektiot</b>			<i>Hiivatulehdus</i> <i>Emätininfektio</i> Keuhkokuume Sieni-infektio Bakteeri-infektio Nielutulehdus Gastroenteriitti		<i>Pseudomembra-</i> <i>noottinen koliitti</i> (ks. kohta 4.4)

			Hengitysoireet Nuha Suun hiiva- tulehdus		
<b>Veri ja imukudos</b>			Leukopenia Neutropenia Eosinofilia		<i>Trombosyto- penia Hemolyyttinen anemia</i>
<b>Immuuni- järjestelmä</b>			Angioedeema Yliherkkyys		<i>Anafylaktinen reaktio (ks. kohta 4.4)</i>
<b>Aineenvaihdun- ta ja ravitseminen</b>			<i>Anoreksia</i>		
<b>Psyykkiset häiriöt</b>			<i>Hermostuneisuus Unettomuus</i>	<i>Kiihtyneisyys</i>	<i>Aggressio Ahdistus Sekavuustila Hallusinaatio</i>
<b>Hermosto</b>		<i>Päänsärky</i>	<i>Pyörrytys Uneliaisuus Makuhäiriö Tuntohäiriö</i>		<i>Pyörtyminen Kouristukset Hypoestesia Psykomotorinen yliaktiivisuus Haistamis- kyvyttömyys Maistamis- kyvyttömyys Haistamisharha Myasthenia gravis (ks. kohta 4.4)</i>
<b>Silmät</b>			Näkökyvyn huononeminen		
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>			Korvaoireet <i>Huimaus</i>		<i>Kuulon heikkeneminen, mukaan lukien kuurous ja/tai korvien soiminen</i>
<b>Sydän</b>			<i>Sydämentykytys</i>		<i>Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4) Rytmihäiriö (ks. kohta 4.4), mukaan lukien kammio- takykardia Elektrokardio- grammissa pidentynyt QT- aika (ks. kohta 4.4)</i>
<b>Verisuonisto</b>			Kuumat aallot		<i>Hypotensio</i>
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina</b>			Hengenahdistus Nenäverenvuoto		
<b>Ruoansulatus- elimistö</b>	<i>Ripuli</i>	<i>Oksentelu Vatsakipu Pahoinvointi</i>	<i>Ummetus Ilmavaivat Ruoansulatus- häiriö Gastriitti Nielemishäiriö</i>		<i>Haimatulehdus Kielen värimuutokset</i>



			Vatsan kiristys Suun kuivuminen Röyhtäily Suun haavaumat Syljen liikaeritys		
<b>Maksa ja sappi</b>				Maksan toimintahäiriö <i>Kolestaattinen keltaisuus</i>	<i>Maksan vajaatoiminta (joka on harvoin johtanut kuolemaan) (ks. kohta 4.4)</i> Vaikeaoireinen maksatulehdus <i>Nekroottinen maksatulehdus</i>
<b>Iho ja ihonalainen kudus</b>			<i>Ihottuma</i> <i>Kutina</i> <i>Nokkosihottuma</i> Ihotulehdus Ihon kuivuminen Liikahikoilu	<i>Valoherkkyysreaktio</i> <i>Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)§</i> <i>Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen yliherkkyys-oireyhtymä (DRESS)§</i>	<i>Stevens–Johnsonin oireyhtymä</i> <i>Toksinen epidermaalinen nekrolyysi</i> <i>Erythema multiforme</i>
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			Osteoartiitti Lihaskipu Selkäkipu Niskakipu		<i>Nivelkipu</i>
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			Virtsaamisvaivat Munuaiskipu		<i>Akuutti munuaisen vajaatoiminta</i> <i>Interstitiaali-nefriitti</i>
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>			Metrorragia Kiveshäiriö		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			Edeema Voimattomuus <i>Huonovointisuus</i> <i>Väsymys</i> Kasvojen turvotus Rintakipu Kuume Kipu Ääreisalueiden turvotus		
<b>Tutkimukset</b>		Valkosolun määrän lasku Eosinofiilimäärän nousu Veren bikarbonaattipitoisuuden pieneneminen Basofiilimäärän nousu	Aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu Alaniniaminotransferaasiarvon nousu Veren bilirubiiniarvon nousu Veren		

		Monosyytti- määrän nousu Neutrofiili- määrän nousu	ureapitoisuuden nousu Veren kreatiniiniarvon nousu Epänormaali veren kaliumarvo Veren alkalisen fosfataasiarvon nousu Kloridipitoisuu- den kasvu Glukoosipitoisuu- den kasvu Verihiutale- määrän nousu Hematokriitti- arvon lasku Bikarbonaatti- pitoisuuden kasvu Epänormaali natriumpitoisuus		
<b>Vammat ja myrkytykset</b>			Toimenpiteen jälkeinen komplikaatio		

§ Haittavaikutuksen esiintymistiheys on esitetty 95 %:n luottamusvälin arvioituna ylärajana, joka on laskettu ”kolmen säännön” avulla.

**Haittavaikutukset, jotka mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvät *Mycobacterium Avium* kompleksi -infektion ennaltaehkäisyyn ja hoitoon kliinisten tutkimusten ja markkinoille tulon jälkeisen seurannan perusteella. Nämä haittavaikutukset eroavat nopeavaikutteisten tai depotmuotoisten valmisteiden yhteydessä ilmoitetuista joko tyypiltään tai esiintymistiheydeltään:**

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		Anoreksia	
<b>Hermosto</b>		Pyöritys Päänsärky Tuntoharha Makuhäiriö	Heikentynyt tunto
<b>Silmät</b>		Näkökyvyn heikkeneminen	
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>		Kuurous	Kuulon heikkeneminen Tinnitus
<b>Sydän</b>			Sydämentykytys
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Ripuli Vatsakipu Pahoinvointi Ilmavaivat Vatsavaivat Löysä uloste		
<b>Maksa ja sappi</b>			Maksatulehdus
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		Ihottuma Kutina	Stevens–Johnsonin oireyhtymä Valoherkkyysoireyhtymä
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Nivelkipu	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Väsymys	Voimattomuus Huonovointisuus

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Haittavaikutukset suositeltuja annoksia suuremmilla annoksilla olivat samankaltaisia kuin normaaliannosten jälkeen. Yliannostustapauksissa lääkehiilen anto sekä yleiset oireenmukaiset ja elintoimintoja tukevat toimenpiteet ovat tarvittaessa indisoituja.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

**Farmakoterapeuttinen ryhmä:** Makrolidit, **ATC-koodi:** J01FA10

Atsitromysiini on ensimmäinen atsalidien ryhmään kuuluva makrolidiantibiootti. Se on kemiallisesti erilainen kuin erytromysiini. Molekyylä on rakennettu lisäämällä typpiä erytromysiini A:n laktonirenkaaseen. Atsitromysiini on kemialliselta nimeltään 9-deoksi-9a-atsa-9a-metyyli-9a-homoerytromysiini A. Molekyylipaino on 749,0.

#### Vaikutusmekanismi

Atsitromysiini sitoutuu ribosomaalisen 50S-alayksikön 23S rRNA:han. Se estää proteiinisynteesin inhiboimalla proteiinisynteesin transpeptidaatio/translokaatio-vaihetta ja inhiboimalla ribosomaalisen 50S-alayksikön kokoamista.

#### Sydämen elektrofysiologia

QTc-ajan pitenemistä tutkittiin satunnaistetussa, lumekontrolloidussa rinnakkaistutkimuksessa, jossa 116 terveelle tutkimushenkilölle annettiin 1000 mg klorokiiniä joko yksin tai yhdessä atsitromysiinin kanssa. Samanaikainen atsitromysiinin anto pidensi QTc-aikaa annos- ja pitoisuusriippuvaisesti. Pelkkään klorokiiniin verrattuna QTc-aika piteni samanaikaisen atsitromysiinin annon yhteydessä enimmillään keskimäärin 5 ms (95 % luottamusyläraja 10 ms), 7 ms (12 ms) ja 9 ms (14 ms), kun atsitromysiiniannos oli 500 mg, 1000 mg ja 1500 mg kerran vuorokaudessa.

#### Resistenssimekanismi

Kaksi useimmin esiintyvää makrolidien, atsitromysiini mukaan lukien, resistenssimekanismia ovat kohdealueen muuttuminen (useimmiten 23S rRNA:n metylaatio) ja aktiivinen ulosvirtaus (effluksi). Näiden resistenssimekanismien esiintyvyys vaihtelee lajista toiseen, ja lajin sisällä resistenssin yleisyys voi vaihdella maantieteellisen sijainnin mukaan.

Tärkein ribosomaalinen muuttuminen, joka selittää makrolidien heikomman sitoutumisen, on 23S rRNA:n adeniinin posttranskriptionaalinen (N<sub>6</sub>)-dimetylaatio nukleotidissa A2058 (*E. coli* -numerointijärjestelmä) *erm*-geenien (erytromysiiniribosomimetylaasigeeni) koodaamien metylaasien vaikutuksesta. Ribosomaalisesta muuttumisesta johtuu usein myös ristiresistenssi (MLS<sub>B</sub>-fenotyyppi) muille antibiooteille, joiden ribosomien sitoutumiskohdat ovat osittain samoja kuin makrolidien (esim. linkosamidit (mukaan lukien klindamysiini) ja streptogramiini B:t, johon kuuluu esimerkiksi

kinupristiinin/dalfopristiinin kinupristiiniosa). Eri *erm*-geenejä esiintyy eri bakteerilajeissa, erityisesti streptokokki- ja stafylokokki-lajeissa. Makrolidiherkkyyteen voi vaikuttaa myös harvemmin esiintyvät mutaatiomuutokset nukleotideissa A2058 ja A2059, jossain muissa 23S rRNA:n kohdissa tai ribosomaalisten proteiinien L4 ja L22 suurissa alayksikössä.

Ulosvirtauspumppuja esiintyy useilla lajeilla, mukaan lukien gramnegatiiviset lajit, kuten *Haemophilus influenzae* (joilla voi olla luontaisesti korkeammat MIC-arvot) ja stafylokokit. Streptokokki- ja enterokokki-lajeissa ulosvirtauspumppuja, jotka tunnistavat 14- ja 15-jäsenisiä makrolideja (kuten erytromysiini ja atsitromysiini), koodaavat *mef(A)*-geenit.

#### Menetelmä, jolla määritetään bakteerien *in vitro* -herkkyys atsitromysiinille

Herkkyyismäärittämisessä tulee käyttää standardoituja laboratoriomenetelmiä, kuten esim. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) -menetelmiä. Näitä ovat laimennusmenetelmät (MIC-määrittäminen) ja kiekkoherkkyysmäärittäminen. Sekä CLSI että EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) tarjoavat tulkintakriteereitä näille menetelmille.

Lukuisten tutkimusten perusteella suositellaan, että atsitromysiinin *in vitro* -aktiivisuutta testataan avoimessa ilmassa, jotta kasvualustan fysiologinen pH ei muutu. CO<sub>2</sub>-pitoisuuden nosto, jota usein käytetään streptokokki-lajeihin, anaerobiin bakteereihin ja joskus muihin lajeihin, aiheuttaa elatusalustan pH-arvon laskun, jolla on haitallisempi vaikutus atsitromysiinin kuin muiden makrolidien tehokkuuteen.

EUCAST on määrittänyt atsitromysiinin herkkyuden raja-arvot MIC-määrittäksen perusteella. EUCAST-herkkyyskriteerit on lueteltu seuraavassa taulukossa.

*EUCAST:n MIC-raja-arvot (1.1.2012) – Pienin bakteerin kasvun estävä atsitromysiinipitoisuus (MIC)*

Patogeeni	Herkkä	Resistentti
<i>Staphylococcus</i> -lajit	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
β-hemolyyttinen streptokokki (A-, B-, C- ja G-ryhmät)	≤ 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

Lähde: EUCAST-verkkosivusto.

**EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 2.0, voimassa 1.1.2012 lähtien**

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

#### Atsitromysiinille ovat herkkiä *in vitro* seuraavat bakteerit:

Grampositiiviset aerobiset bakteerit: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (ryhmän A beeta-hemolyyttiset streptokokit), *Streptococcus pneumoniae*, alfa-hemolyyttiset streptokokit (viridans-ryhmä) ja muut streptokokit sekä *Corynebacterium diphtheriae*.

Gramnegatiiviset aerobiset bakteerit: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Acinetobacter*-lajit, *Yersinia*-lajit, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Shigella*-lajit, *Pasteurella*-lajit, *Vibrio cholerae* ja *parahaemolyticus*, *Plesiomonas shigelloides*.

Anaerobiset bakteerit: *Bacteroides fragilis* ja *Bacteroides*-lajit, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus*-lajit, *Fusobacterium necrophorum*, *Propionibacterium acnes* ja *Peptococcus*-lajit.

Sukupuolitautien aiheuttajat: *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi* ja *Neisseria gonorrhoeae*.

Muut organismit: *Borrelia burgdorferi* (Lymen taudin aiheuttaja), *Chlamydia pneumoniae*,

*Toxoplasma gondii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycobacterium avium intracellulare*, *Pneumocystis carinii*, *Campylobacter*-lajit ja *Listeria monocytogenes*.

Atsitromysiinin teho on vaihteleva *Escherichia coliin*, *Salmonelloihin*, *Enterobacter*-lajeihin sekä *Aeromonas hydrophila*- ja *Klebsiella*-lajeihin, joten herkkyysmääritykset tulisi tehdä.

Atsitromysiinille resistenttejä *in vitro* ovat seuraavat bakteerit:

Grampositiiviset aerobiset bakteerit: *Streptococcus faecalis* (*enterococcus*) ym. erytromysiinille resistentit kannat sekä metisilliinille resistentit stafylokokkikannat.

Gramnegatiiviset aerobiset bakteerit: *Proteus*-, *Serratia*- ja *Morganella*-lajit sekä *Pseudomonas aeruginosa*.

Lapsille tehtyjen kliinisten tutkimusten mukaan 10 mg/kg:n ja 20 mg/kg:n vuorokausiannostukset 3 vuorokauden ajan ovat streptokokin aiheuttaman faryngiitin hoidossa kliinisesti yhtä tehokkaita, vaikka 20 mg/kg:n vuorokausiannoksella bakteerieradikaatio onkin huomattavampi.

#### Pediatriiset potilaat

Lapsille tehtyjen tutkimusten arvioinnin perusteella atsitromysiiniä ei suositella malarian hoitoon lapsille, ei monoterapiana eikä yhdistettynä klorokiiniin, artemisiiniin tai niiden johdoksiin, koska sitä ei voitu osoittaa vertailukelpoiseksi suositeltujen malarialääkkeiden kanssa komplisoitumattoman malarian hoidossa.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Ihmiselle suun kautta annosteltuna atsitromysiini jakautuu laajasti koko elimistöön; biologinen hyötyosuus on noin 37 %. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 2-3 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta.

### Jakautuminen

Eläinkokeissa on mitattu suuria atsitromysiinipitoisuuksia fagosyyteistä. Koemalleissa aktiivisen fagosytoosin aikana vapautuu suurempia atsitromysiinipitoisuuksia kuin ei-stimuloituista fagosyyteistä. Eläinmalleissa atsitromysiini on tämän ansiosta kulkeutunut tulehduspesäkkeisiin suurina pitoisuuksina.

Ihmisellä tehtyjen farmakokineettisten tutkimusten mukaan atsitromysiinipitoisuudet ovat kudoksissa huomattavasti suuremmat kuin plasmassa (jopa 50-kertaiset plasman huippupitoisuuteen verrattuna). Atsitromysiini sitoutuu siis voimakkaasti kudoksiin. Kohde-elimistä (kuten keuhkoista, kitarisoista ja eturauhasesta) 500 mg kerta-annoksen jälkeen mitatut pitoisuudet ylittävät niissä todennäköisesti esiintyvien taudinaiheuttajien MIC<sub>90</sub>-arvot.

Kun suun kautta annettiin 600 mg atsitromysiiniä vuorokaudessa, suurin pitoisuus plasmassa (C<sub>max</sub>) oli 1. päivänä keskimäärin 0,33 mikrog/ml ja 22. päivänä keskimäärin 0,55 mikrog/ml. Leukosyyteistä (hajapesäkkeisen MAC-infektion pääkohde) mitattu huippupitoisuus oli keskimäärin 252 mikrog/ml (±49 %) ja se pysyi yli 146 mikrog/ml:ssa (±33 %) 24 tunnin ajan vakaassa tilassa.

### Eliminaatio

Plasmasta mitattu eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on lähes sama kuin kudoksista mitattu puoliintumisaika: 2-4 vuorokautta. Laskimonsisäisestä atsitromysiiniannoksesta noin 12 % kulkeutuu kanta-aineena virtsaan kolmen päivän kuluessa annosta, suurin osa jo ensimmäisten 24 tunnin aikana. Suun kautta annettu atsitromysiini eliminoituu muuttumattomana lääkeaineena enimmäkseen sappiteitse. Ihmisen sappinesteestä on mitattu erittäin suuria muuttumattoman atsitromysiinin pitoisuuksia. Sappinesteestä on tunnistettu myös 10 metaboliittia, jotka ovat muodostuneet N- ja O-demetylaation, desosamiini- ja aglykonirenkaiden hydroksylaation ja kladinoosikonjugaatin

pilkkoutumisen kautta. Kudosnäytteille tehtyjen nestekromatografisten ja mikrobiologisten määritysten vertailu viittaa siihen, että atsitromysiinin metaboliitit eivät osallistu atsitromysiinin mikrobiologiseen aktiivisuuteen.

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

#### *Iäkkäät*

Viiden päivän hoidon jälkeen iäkkäillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä (> 65 v.) havaittiin lievästi suurempia AUC-arvoja kuin nuoremmilla vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä (< 40 v.). Eroja ei pidetä kuitenkaan kliinisesti merkittävänä, eikä annoksen muuttamista siis suositella.

#### *Munuaisten vajaatoimintapotilaat*

1 gramman kerta-annos atsitromysiinia suun kautta ei vaikuttanut farmakokinetiikkaan potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (GRF 10–80 ml/min). Tilastollisesti merkitseviä eroja todettiin potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 10 ml/min), verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaalia: AUC<sub>0-120</sub> (8,8 mikrog·h/ml vs 11,7 mikrog·h/ml), C<sub>max</sub> (1,0 mikrog/ml vs 1,6 mikrog/ml) ja CL<sub>r</sub> (2,3 ml/min/kg vs 0,2 ml/min/kg).

#### *Maksan vajaatoimintapotilaat*

Atsitromysiinin farmakokinetiikan seerumissa ei ole todettu muuttuvan merkittävästi lievää (luokka A) tai keskivaikeaa (luokka B) maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna potilaisiin, joilla maksa toimii normaalisti. Tällaisilla maksan vajaatoimintapotilailla atsitromysiinin puhdistuma virtsassa näyttää suurentuvan, ehkä vähentyneen maksapuhdistuman kompensoimiseksi.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläinkokeissa, joissa käytetyt annokset olivat 40-kertaisia kliinisiin hoitoannoksiin verrattuna, atsitromysiinin on todettu aiheuttaneen korjaantuvaa fosfolipidoosia, johon tavallisesti ei ole liittynyt mitään havaittavia varsinaisia toksikologisia seuraamuksia. Atsitromysiinin ei ole todettu aiheuttaneen toksisia reaktioita potilaille, kun sitä on annosteltu suositusten mukaisesti.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Sakkaroosi 774 mg/ml  
Natriumfosfaatti  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Ksantaanikumi  
Kirsikka-aromi  
Vanilja-aromi  
Banaaniaromi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

Jauhe oraalisuspensiota varten: 4 vuotta.  
Valmiiksi sekoitettu oraalisuspensio: 10 päivää.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

## **6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot**

15 ml, 22,5 ml; PE-oraalisuspensiopakkauksissa annostelutulppa ja mittaruisku.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

1. Poista kierretulppa ja paina annostelutulppa pullon suuhun. Aseta ruisku tulpassa olevaan reikään. Ravista pulloa. 2. Käännä pullo ylösalaisin ja vedä ruiskuun lääkettä ohjeen mukainen määrä millilitroina. 3. Käännä pullo pystyasentoon ennen kuin irrotat ruiskun. 4. Tyhjennä ruisku varovasti suoraan potilaan suuhun tai lusikkaan. Akuutin välikorvatulehduksen kerta-annoshoidossa voit joutua täyttämään ruiskun useamman kerran koko lääkemäärän annostelemiseksi. 5. Huuhtelee ruisku huolellisesti puhtaalla vedellä. Sulje pullo kierrekorkilla ja säilytä pakkaus ohjeen mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pfizer Oy  
Tietokuja 4  
00330 Helsinki

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

11615

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

*Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.11.1994*  
*Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8.3.2006*

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

21.9.2020

## 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.



Pediatrik 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 iaktas 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 utvecklade 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 floran 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

antibiotikaanvändning. 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. pimoqid), antidepressiva som citalopram och fluorokinoloner (t.ex. moxifloxacin och levofloxacin)
- med elektrolyttrubbningar, 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 sukrasomalabsorptionsbrist 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 fosforylerat 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**

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<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</i> <i>Sömlöshet</i>	<i>Upprördhet</i>	<i>Aggression</i> <i>Oro</i> <i>Delirium</i> <i>Hallucinationer</i>
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		<i>Huvudvärk</i>	<i>Yrsel</i> <i>Somnolens</i> <i>Dysgeusi</i> <i>Parestesi</i>		<i>Synkope</i> <i>Kramper</i> <i>Hypestesi</i> <i>Psykomotorisk hyperaktivitet</i> <i>Anosmi</i> <i>Ageusi</i> <i>Parosmi</i> <i>Myasthenia gravis (se avsnitt 4.4)</i>
<b>Ögon</b>			<i>Synnedstättning</i>		
<b>Öron och balansorgan</b>			<i>Öronproblem</i> <i>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)</i> <i>Arytmi (se avsnitt 4.4) inkl. kammartakykard i</i> <i>Förlängt QT-intervall på EKG (se avsnitt 4.4)</i>

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

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

<b>Undersökningar</b>		Minskat antal lymfocyter Ökat antal eosinofiler Minskat blodbikarbonat Ökat antal basofiler Ökat antal monocyter Ökat antal neutrofiler	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 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:**

	<b>Mycket vanliga</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>
<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 Buksmärta 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>Muskuloskeletal 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 laboratoriemetoder 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 anaeroba, 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 (viridansgruppen) 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-borreliosis), *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  
Hydroxipropylcellulosa  
Xantangummi  
Körsbärsmak  
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