

1. LEGEMIDLETS NAVN

Amzolytic 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder azitromycindihydrat tilsvarende 500 mg azitromycin som resulterer i en konsentrasjon på 100 mg/ml etter rekonstituering.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hvert hetteglass inneholder 114 mg (4,96 mmol) natrium som en komponent av hjelpestoffene.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvitt til lysegult pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Intravenøs behandling av samfunnservervet pneumoni (CAP) forårsaket av mikroorganismer som er sensitive overfor azitromycin, herunder *Legionella pneumophila*.

Intravenøs behandling av pelvisk inflammatorisk sykdom (PID) forårsaket av mikroorganismer som er sensitive overfor azitromycin.

Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer for egnet bruk av antibiotika.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Pneumoni hos voksne

Den anbefalte dosen for behandling av voksne pasienter med pneumoni er 500 mg administrert som én intravenøs daglig dose i minst to på hverandre følgende dager. Intravenøs behandling bør følges av oral administrasjon av 500 mg azitromycin én gang daglig opptil i alt 7 til 10 dagers behandling. Overgang til oral behandling bør skje etter anvisning fra lege og i samsvar med den kliniske responsen.

Pelvisk inflammatorisk sykdom hos voksne

Den anbefalte dosen for behandling av voksne pasienter med pelvisk inflammatorisk sykdom (PID) er 500 mg administrert som én intravenøs daglig dose i én eller to dager. Den intravenøse behandlingen bør følges av oral administrasjon av 250 mg azitromycin én gang daglig opptil i alt 7 dagers behandling. Overgang til oral behandling bør skje etter anvisning fra lege og i samsvar med den kliniske responsen.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig. Den samme dosen bør brukes til eldre pasienter som til voksne.

Siden proarytmiske tilstander kan forekomme hos eldre, anbefales det å utvise spesiell forsiktighet på grunn av risikoen for hjerterytmie og torsades de pointes (se punkt 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med glomerulær filtreringshastighet (GFR) 10 – 80 ml/min. Vær forsiktig når azitromycin administreres til pasienter med GFR < 10 ml/min (se punkt 4.4 og punkt 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig for pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se punkt 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av intravenøs azitromycin ved behandling av infeksjon hos barn har ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

Til intravenøs infusjon (etter rekonstituering og fortynning) med en varighet på minst 60 minutter. Preparatet bør ikke gis som en intravenøs bolusinjeksjon eller som en intramuskulær injeksjon (se punkt 4.4).

Konsentrasjonen og infusjonshastigheten til azitromycin bør være enten 1 mg/ml i tre timer eller 2 mg/ml i én time.

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet (azitromycin), andre antibiotika i makrolid- eller ketolidgruppen eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i punkt 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Allergiske reaksjoner

Som med erytromycin og andre makrolide antibiotika er alvorlige allergiske reaksjoner, herunder angioødem og anafylaksi (sjelden dødelig), hudreaksjoner som akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), Stevens-Johnsons syndrom, toksisk dermal nekrolyse (sjelden dødelig) og legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) rapportert for azitromycin i sjeldne tilfeller. Noen av disse reaksjonene førte til tilbakevendende symptomer og krevde en lengre periode med observasjon og behandling. Hvis en allergisk reaksjon forekommer, bør behandlingen avsluttes og egnet behandling innledes. Vær oppmerksom på at de allergiske symptomene kan komme tilbake når symptomatisk behandling avsluttes.

Nedsatt leverfunksjon

Siden leveren er hovedveien for eliminasjon av azitromycin, bør azitromycin brukes med forsiktighet hos pasienter med betydelig hepatisk sykdom. Unormal leverfunksjon, hepatitt, obstruktiv ikterus, levernekrose og leversvikt er rapportert, i noen tilfeller med dødelig resultat. Tilfeller av fulminant hepatitt som potensielt fører til livstruende leversvikt, er rapportert med azitromycin (se punkt 4.8). Noen pasienter kan ha hatt tidligere leversykdom eller tatt andre hepatotoksiske legemidler.

Ved tegn eller symptomer på nedsatt leverfunksjon, f.eks. raskt utviklende asteni forbundet med gulsott, mørk urin, blødningstendens eller hepatisk encefalopati, bør leverfunksjonstester/undersøkelser utføres umiddelbart. Ved nedsatt leverfunksjon bør behandlingen med azitromycin avsluttes.

Infantil hypertrofisk pylorusstenose (IHPS)

Infantil hypertrofisk pylorusstenose (IHPS) er rapportert etter bruk av azitromycin hos nyfødte (behandling til 42. levedag). Foreldre og omsorgsgivere bør få beskjed om at de må kontakte lege dersom barnet kaster opp eller viser irritabilitet under mating.

Ergotalkaloider

Samtidig administrasjon av ergotalkaloider og makrolide antibiotika er funnet å akselerere utviklingen av ergotisme. Det er ikke utført studier av interaksjonen mellom ergotalkaloider og azitromycin. På grunn av den teoretiske muligheten for ergotisme bør ikke azitromycin og ergotderivater administreres samtidig.

Superinfeksjoner

Som med all antibiotikabehandling anbefales det å være oppmerksom på tegn på superinfeksjon med ikke-mottakelige organismer, herunder sopp.

Clostridium difficile-assosiert diaré

Diaré forårsaket av *Clostridium difficile* er rapportert ved bruk av nesten alle antibakterielle midler, herunder azitromycin, og kan variere fra mild diaré til dødelig kolitt. Behandling med antibiotika endrer den normale floraen i tykktarmen og fører til en overvekst av *C. difficile*.

C. difficile-produserende toksin A og B bidrar til utvikling av *Clostridium difficile*-assosiert diaré (CDAD). Hypertoksinproduserende stammer av *C. difficile* forårsaker økt morbiditet og dødelighet siden disse infeksjonene kan være resistente overfor antimikrobiell behandling og kan kreve kolektomi.

Derfor må CDAD vurderes hos pasienter som opplever diaré etter administrasjon av eventuelle antibiotika. Grundig anamnese er nødvendig siden CDAD er rapportert mer enn to måneder etter administrasjon av antibakterielle midler.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med GFR < 10 ml/min ble det observert en 33 % økning i systemisk eksponering for azitromycin (se punkt 5.2).

Hjertet

Forlenget hjerterepolarisering og QT-intervall, som gir en risiko for å utvikle hjertearytmi og torsades de pointes, er observert ved behandling med andre makrolider, herunder azitromycin (se punkt 4.8). Siden følgende situasjoner kan føre til en økt risiko for ventrikelarytmier (herunder torsades de pointes) som kan føre til hjertestans (noen ganger dødelig), bør azitromycin brukes med forsiktighet hos pasienter som allerede har proarytmiske tilstander (særlig kvinner og eldre pasienter), f.eks. pasienter:

- med medfødt eller dokumentert QT-forlengelse
- som for tiden mottar behandling med andre virkestoffer som er kjent for å forlenge QT-intervallet, f.eks. antiarytmika av klasse IA (kinidin og prokainamid) og III (dofetilid, amiodaron og sotalol), cisaprid og terfenadin, antipsykotika (f.eks. pimozid), antidepressiva (f.eks. citalopram) og fluorkinoloner (f.eks. moksifloksacin og levofloksacin).
- med elektrolyttforstyrrelse, særlig ved hypokalemi og hypomagnesemi
- med klinisk relevant bradykardi, hjertearytmi eller alvorlig hjertesvikt.

Myasthenia gravis

Forverring av symptomene på myasthenia gravis og ny debut av myasthenia gravis er rapportert hos pasienter som mottar azitromycinbehandling (se punkt 4.8).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av intravenøs azitromycin ved behandling av infeksjon hos barn har ikke blitt fastslått.

Sikkerhet og effekt av azitromycin ved behandling av infeksjon med *Mycobacterium avium*-kompleks (MAC) hos barn har ikke blitt fastslått.

Intravenøs administrasjon

Azitromycin bør administreres intravenøst (etter rekonstituering og fortynning i samsvar med instruksjonene) med en varighet på minst 60 minutter. **Preparatet bør ikke gis som bolusinjeksjon eller som intramuskulær injeksjon (se punkt 4.2 og punkt 6.6).**

Reaksjoner på infusjonsstedet

Frivillige pasienter som mottar infusjonsoppløsning i konsentrasjoner som overskrider 20 mg/ml, opplevde reaksjoner på infusjonsstedet (lokal smerte og betennelse på infusjonsstedet). Høyere konsentrasjoner bør derfor unngås.

Dette legemidlet inneholder 114 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 5,7 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antacider: I en farmakokinetisk studie som undersøke virkningene av samtidig administrasjon av antacid og oral azitromycin, ble det ikke observert noen effekt på samlet biotilgjengelighet selv om maksimale serumkonsentrasjoner ble redusert med ca. 24 %. Pasienter som tar azitromycin og antacider, bør ikke gis legemidlene samtidig. Antacider bør tas minst én time før eller to timer etter azitromycin.

Cetirizin: Hos friske frivillige førte ikke samtidig administrasjon av azitromycin (5-dagers regime) og cetirizin 20 mg ved steady-state til farmakokinetisk interaksjon og ingen betydelige endringer i QT-intervallet.

Didanosin (dideoksyinosin): Samtidig administrasjon av azitromycin (1200 mg/dag) med didanosin (400 mg/dag) hos 6 hiv-positive pasienter så ikke ut til å påvirke steady-state-farmakokinetikken til didanosin sammenlignet med placebo.

Digoksin og kolkisin (p-glykoproteinsubstrat): Samtidig administrasjon av makrolide antibiotika (herunder azitromycin) og P-gp-substrater (f.eks. digoksin og kolkisin) er rapportert å gi økte serumkonsentrasjoner av P-gp-substratet. Dersom azitromycin og P-gp-substrater, f.eks. digoksin, administreres samtidig, må det tas hensyn til denne risikoen. Klinisk overvåking og mulig kontroll av digoksinkonsentrasjonen i serum er nødvendig under og etter behandling med azitromycin.

Zidovudin: Enkeltdoser på 1000 mg og gjentatte doser på 1200 mg eller 600 mg azitromycin hadde liten effekt på plasmafarmakokinetikken eller urinutskillingen av zidovudin eller dets glukuronidmetabolitt. Administrasjon av azitromycin økte imidlertid konsentrasjonene av fosforylert zidovudin (klinisk aktiv metabolitt) i perifere mononukleære blodlegemer. Den kliniske betydningen av dette funnet er uklar, men det kan være gunstig for pasienter.

Azitromycin interagerer ikke vesentlig med det hepatiske cytokrom P450-systemet. Det er ikke antatt å gjennomgå de farmakokinetiske legemiddelinteraksjonene som er observert med erytromycin og andre makrolider. Hepatisk cytokrom P450-induksjon eller -inaktivering via cytokrommetabolittkompleks skjer ikke med azitromycin.

Ergotderivater (ergotamin): Det er en teoretisk mulighet for interaksjon ved samtidig bruk av azitromycin og ergotderivater (se punkt 4.4).

Cytokrom P450-system: Det er utført farmakokinetiske studier av samtidig administrasjon av azitromycin, og følgende legemidler er kjent for å gjennomgå betydelig cytokrom P450-mediert metabolisme.

Atorvastatin: Samtidig administrasjon av atorvastatin (10 mg daglig) og azitromycin (500 mg daglig) endrer ikke plasmakonsentrasjonene av atorvastatin (basert på en HMG CoA-reduktasehemmingsanalyse). Tilfeller av rhabdomyolyse hos pasienter som mottar azitromycin samtidig med statiner, er imidlertid rapportert etter markedsføringstillatelsen.

Karbamazepin: I en farmakokinetisk interaksjonsstudie hos friske frivillige ble det ikke observert noen betydelig effekt på plasmanivåene til karbamazepin eller dets aktive metabolitt hos pasienter som mottar samtidig azitromycin.

Cimetidin: I en farmakokinetisk studie ble det ikke observert noen effekt av en engangsdose med cimetidin på farmakokinetikken til azitromycin når det gis 2 timer før azitromycin.

Orale antikoagulantia av kumarintype: I en farmakokinetisk interaksjonsstudie endret ikke azitromycin den antikoagulerende effekten av én 15 mg dose warfarin administrert til friske frivillige. Det er mottatt rapporter i perioden etter markedsføring om økt antikoagulerings effekt etter samtidig administrasjon av azitromycin og orale antikoagulantia av kumarintype. Selv om en årsakssammenheng ikke har blitt fastslått, bør frekvensen vurderes for overvåking av protrombintid når azitromycin brukes hos pasienter som mottar orale antikoagulantia av kumarintype.

Ciklosporin: I en farmakokinetisk studie med friske frivillige som fikk administrert en 500 mg/dag oral dose med azitromycin i 3 dager, og som deretter fikk administrert én 10 mg/kg oral dose med ciklosporin, ble resulterende C_{max} og AUC_{0-5} for ciklosporin funnet å være vesentlig forhøyet. Følgelig bør det utvises forsiktighet før samtidig administrasjon av disse legemidlene vurderes. Hvis samtidig administrasjon av disse legemidlene er nødvendig, bør ciklosporinnivåer overvåkes og dosen justeres i samsvar med dette.

Efavirenz: Samtidig administrasjon av en engangsdose azitromycin (600 mg) og efavirenz (400 mg daglig i 7 dager) førte ikke til klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner.

Flukonazol: Samtidig administrasjon av en engangsdose azitromycin (1200 mg) endrer ikke farmakokinetikken til en engangsdose flukonazol (800 mg). Total eksponerings- og halveringstid for azitromycin forble uendret ved samtidig administrasjon av flukonazol. Men det ble observert en klinisk uvesentlig reduksjon i C_{max} (18 %) av azitromycin.

Indinavir: Samtidig administrasjon av en engangsdose azitromycin (1200 mg) hadde ingen statistisk signifikant effekt på farmakokinetikken til indinavir administrert som 800 mg tre ganger daglig i 5 dager.

Metylprednisolon: I en farmakokinetisk interaksjonsstudie hos friske frivillige hadde azitromycin ingen betydelig effekt på farmakokinetikken til metylprednisolon.

Midazolam: Hos friske frivillige forårsaket ikke samtidig administrasjon av azitromycin (500 mg/dag i 3 dager) klinisk signifikante endringer i farmakokinetikken og farmakodynamikken til midazolam (enkeldose 15 mg).

Nelfinavir: Samtidig administrasjon av azitromycin (1200 mg) og nelfinavir ved steady state (750 mg tre ganger daglig) førte til økte azitromycinkonsentrasjoner. Det ble ikke observert klinisk signifikante bivirkninger, og ingen dosejustering er nødvendig.

Rifabutin: Samtidig administrasjon av azitromycin og rifabutin påvirker ikke serumkonsentrasjonene av noen av legemidlene. Nøytropeni ble observert hos pasienter som mottar samtidig behandling med azitromycin og rifabutin. En årsakssammenheng til kombinasjon med azitromycin har ikke blitt fastslått (se punkt 4.8).

Sildenafil: Hos friske mannlige frivillige var det ingen tegn på en effekt av azitromycin (500 mg daglig i 3 dager) på AUC og C_{max} , av sildenafil eller dets viktigste sirkulerende metabolitt.

Terfenadin: Farmakokinetiske studier har ikke rapportert tegn på en interaksjon mellom azitromycin og terfenadin. Det har vært rapportert sjeldne tilfeller hvor muligheten for en slik interaksjon ikke kunne utelukkes helt, men det var ingen spesifikke tegn på at en slik interaksjon hadde forekommet.

Teofyllin: Det er ingen tegn på en klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon når azitromycin og teofyllin administreres samtidig til friske frivillige.

Triazolam: Hos 14 friske frivillige hadde samtidig administrasjon av azitromycin (500 mg på dag 1 og 250 mg på dag 2) og triazolam (0,125 mg på dag 2) ingen betydelig effekt på noen av de farmakokinetiske variablene for triazolam sammenlignet med triazolam og placebo.

Trimetoprim/sulfametoksazol: Samtidig administrasjon av trimetoprim/sulfametoksazol (160 mg/800 mg) i 7 dager med azitromycin 1200 mg på dag 7 hadde ingen betydelig effekt på maksimale konsentrasjoner, total eksponering eller urinutskilling av verken trimetoprim eller sulfametoksazol. Serumkonsentrasjoner av azitromycin var tilsvarende de konsentrasjonene som var blitt observert i andre studier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

I reproduksjonstoksisitetsstudier hos dyr ble azitromycin vist å krysse placenta, men ingen teratogene effekter ble observert. Det finnes en stor mengde data fra observasjonsstudier utført i flere land på eksponering for azitromycin under graviditet, sammenlignet med ingen antibiotikabruk eller bruk av et annet antibiotikum i samme periode. Selv om de fleste studier ikke antyder en sammenheng med bivirkninger på fosteret, som store medfødte misdannelser eller kardiovaskulære misdannelser, er det begrenset epidemiologisk bevis for økt risiko for spontanabort etter eksponering for azitromycin tidlig i svangerskapet.

Azitromycin bør kun brukes under graviditet hvis det er klinisk nødvendig, og hvis fordelene ved behandlingen forventes å oppveie eventuelle små økte risikoer som kan eksistere.

Amming

Begrenset informasjon i den publiserte litteraturen angir at azitromycin er til stede i morsmelken med en beregnet største gjennomsnittsdose på 0,1 til 0,7 mg/kg/dag. Det er ikke observert noen alvorlige bivirkninger av azitromycin hos diende spedbarn.

I og med fordelene ved amming for barnet og fordelene ved behandling for moren må det avgjøres om ammingen skal opphøre, eller om behandlingen med azitromycin skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

I fertilitetsstudier hos rotter ble det observert færre svangerskap etter administrasjon av azitromycin. Relevansen av dette funnet for mennesker er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ingen tegn på at azitromycin kan ha en effekt på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er rapportert i kliniske studier etter markedsføring. Alle bivirkninger er oppført under organklassesystem og frekvens: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkninger som kanskje eller sannsynligvis er knyttet til azitromycin basert på erfaring fra klinisk utprøving og overvåking etter markedsføring:

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	Candidainfeksjon, vaginal infeksjon, pneumoni, soppangrep, bakterieinfeksjon,

		faryngitt, gastroenteritt, luftveissykdom, rhinitt, oral candidainfeksjon
	Ikke kjent	Pseudomembranøs kolitt (se punkt 4.4)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige	Leukopeni, nøytropeni, eosinofili
	Ikke kjent	Trombocytopeni, hemolytisk anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Angioødem, overfølsomhet
	Ikke kjent	Anafylaktisk reaksjon (se punkt 4.4)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Mindre vanlige	Anoreksi
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Nervøsitet, insomni
	Sjeldne	Opphisselse
	Ikke kjent	Aggresjon, angst, delirium, hallusinasjoner
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Svimmelhet, somnolens, dysgeusi, parestesi
	Ikke kjent	Synkope, konvulsjon, hypestesi, psykomotorisk hyperaktivitet, anosmi, ageusi, parosmi, myasthenia gravis (se punkt 4.4)
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Nedsatt syn
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Øreproblemer, vertigo
	Ikke kjent	Nedsatt hørsel, herunder døvheter og/eller tinnitus
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Palpitasjoner
	Ikke kjent	Torsades de pointes (se punkt 4.4), arytmier (se punkt 4.4), herunder ventrikkelarytmi, forlenget QT-intervall på EKG (se punkt 4.4)
Karsykdommer	Mindre vanlige	Hetetokter
	Ikke kjent	Hypotoni
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Dyspné, epistakse
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré
	Vanlige	Oppkast, buksmerter, kvalme
	Mindre vanlige	Forstoppelse, flatulens, dyspepsi, gastritt, dysfagi, hoven buk, munntørrehet, raping, sår i munnen, økt spyttutskillelse
	Ikke kjent	Pankreatitt, misfarging av tunge
Sykdommer i lever og galleveier	Sjeldne	Unormal leverfunksjon, obstruktiv ikterus
	Ikke kjent	Leversvikt (i sjeldne tilfeller dødelig) (se punkt 4.4), fulminant hepatitt, levernekrose
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Utslett, pruritt, elveblest, dermatitt, tørr hud, hyperhidrose
	Sjeldne	Fotosensibilisering, akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP)*, legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)*
	Ikke kjent	Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Artrose, myalgi, ryggsmerte, nakkesmerte
	Ikke kjent	artralgi
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Dysuri, nyresmerter

	Ikke kjent	Akutt nyresvikt, interstitiell nefritt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Metroragi, testikulær sykdom
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Smerter på injeksjonsstedet, betennelse på injeksjonsstedet
	Mindre vanlige	Ødem, asteni, uvelhet, tretthet, ansiktødem, brystsmerter, pyreksi, smerter, perifert ødem
Undersøkelser	Vanlige	Redusert lymfocytall, økt eosinofiltall, redusert blodbikarbonat, økt basofiltall, økt monocytall, økt nøytrofiltall.
	Mindre vanlige	Økt aspartataminotransferase, økt alaninaminotransferase, økt blodbilirubin, økt blodurea, økt blodkreatinin, unormalt blodkalium, økt alkalisk fosfatase i blodet, økt kloridnivå, økt glukosenivå, økt blodplatetall, redusert hematokritverdi, økt bikarbonatnivå, unormalt natriumnivå
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Mindre vanlige	Komplikasjoner etter kirurgi

* Frekvens av bivirkninger rapportert som beregnet øvre grense på 95 % konfidensintervall beregnet i samsvar med «regel à 3».

Bivirkninger som kanskje eller sannsynligvis er knyttet til profylaksen og behandlingen av *Mycobacterium avium*-komplekset basert på kliniske utprøvinger og overvåking etter markedsføring. Disse bivirkningene er forskjellige fra bivirkninger som er rapportert med legemidler med umiddelbar frisetting eller preparater med forlenget frisetting, enten av art eller etter frekvens:

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Anoreksi
Øyesykdommer	Vanlige	Svimmelhet, hodepine, parestesi, dysgeusi
	Mindre vanlige	Hypestesi
	Vanlige	Nedsatt syn
	Vanlige	Døvhets
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Nedsatt hørsel, tinnitus
	Mindre vanlige	Palpitasjoner
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré, buksmerter, kvalme, flatulens, ubehag i buken, løs avføring
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Leverbetennelse
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett, pruritt
	Mindre vanlige	Stevens-Johnsons syndrom, fotosensitivitet
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Artralgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Tretthet
	Mindre vanlige	Asteni, sykdomsfølelse

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Bivirkninger ved høyere doser enn anbefalt var tilsvarende de bivirkningene som ble observert ved normale doser. Ved overdosering gis aktivt kull, generell symptomatisk behandling og støttende tiltak etter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Makrolider, ATC-kode: J01FA10

Azitromycin er det første makrolidantibiotikum som tilhører azalidgruppen. Det skiller seg kjemisk fra erytromycin. Molekylet dannes ved å tilsette et nitrogenatom til laktonringen i erytromycin A. Det kjemiske navnet på azitromycin er 9-deoksy-9a-aza-9a-metyl-9a-homoerytromycin A. Molekylvekten er 749,0 g/mol.

Virkningsmekanisme

Azitromycin binder til 23S rRNA på ribosomal 50S-underenheten. Dette blokkerer proteinsyntesen ved å hemme transpeptidasjons-/translokasjonstrinnet i proteinsyntesen og ved å hemme strukturen til 50S-underenheten.

Hjertets elektrofysiologi

Forlengelse av QTc-intervallet ble studert i en randomisert, placebokontrollert parallell gruppestudie hos 116 friske studiedeltakere som fikk enten 1000 mg klorokin alene eller i kombinasjon med azitromycin. Samtidig administrasjon av azitromycin økte QTc-intervallet på en dose- og konsentrasjonsavhengig måte. Sammenlignet med klorokin alene var den største gjennomsnittlige økningen (95 % øvre konfidensgrense) av QTc 5 ms (10 ms), 7 ms (12 ms) og 9 ms (14 ms) ved samtidig administrasjon med hhv. 500 mg, 1000 mg og 1500 mg azitromycin én gang daglig.

Resistensmekanisme

De to vanligste resistensmekanismene med makrolider, herunder azitromycin, er endring av målstrukturene (vanligvis ved metylering av 23S rRNA) og aktiv effluks. Prevalensen av disse resistensmekanismene varierer mellom forskjellige arter, og innen én art kan resistensfrekvensen avhenge av geografisk beliggenhet.

Den viktigste ribosomale modifikasjonen som fører til svakere binding av makrolider, er posttranskripsjonell (N₆)-dimetylering av adenin i nukleotid A2058 (*Escherichia coli*-nummerering) i 23S rRNA av metylaser som kodes av *erm*-gener (erytromycin-ribosom-metylasegener). Ribosomale modifikasjoner bestemmer ofte forekomsten av kryssresistens (MLS_B-fenotype) mot andre klasser antibiotika hvor de ribosomale bindingsstedene overlapper med makrolidenes bindingssteder: linkosamidene (herunder klindamycin) og B-streptograminene (som for eksempel omfatter kinupristinkomponenten av kinupristin/dalfopristin). Forskjellige *erm*-gener oppstår i forskjellige bakteriearter, særlig blant streptokokker og stafylokokker. Sensitiviteten overfor makrolider kan også påvirkes av mindre hyppige mutasjoner i nukleotidene A2058 og A2059, og i visse andre posisjoner i 23S rRNA, eller i den store underenheten av de ribosomale proteinene L4 og L22.

Det er to dominerende gener som bestemmer resistensen til isolater av *Streptococcus pneumoniae* og *Streptococcus pyogenes*: *mef* og *erm*. *Mef*-genet koder for en flowpumpe som medierer resistens bare overfor makrolidene 14- og 15-. *Mef*-genet er også beskrevet i en rekke andre arter. *Erm*-genet koder

for en 23S-rRNA-metyltransferase som tilsetter metylgrupper til adenin 2058 av 23S rRNA (nummereringssystem for E. coli rRNA).

Efflukspumper finnes i en rekke arter, herunder gramnegative som *Haemophilus influenzae* (hvor de kan forårsake endogene høyere MIC-verdier) og i stafylokokker. I streptokokker og enterokokker kodes en efflukspumpe som koder for 14- og 15-leddede makrolider (som omfatter hhv. erytromycin og azitromycin) av *mef(A)*-gener.

Metode for bestemmelse av bakteriell mottakelighet for azitromycin in vitro

Sensitivitetstester bør utføres ved hjelp av standardiserte laboratoriemetoder, f.eks. metodene beskrevet av CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute. De omfatter fortynningsmetoder (MIC-bestemmelse) og diskdiffusjonsmetoder. Både CLSI og EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) tilbyr tolkningskriterier for disse metodene.

Basert på en rekke studier anbefales det at azitromycinaktiviteten testes *in vitro* ved romtemperatur for å sikre en fysiologisk pH i kulturmediet. Økt karbondioksidtrykk, som ofte brukes til streptokokker og anaerobes, og iblant også til andre arter, fører til nedsatt pH i kulturmediet. Dette har en større negativ effekt på styrken av azitromycin enn på andre makrolider.

EUCAST har identifisert grenseverdier for azitromycinsensitivitet basert på MIC-bestemmelse. Sensitivitetskriterier i samsvar med EUCAST rapporteres i tabellen nedenfor.

MIC-grenseverdier i samsvar med EUCAST MIC (2022–04–11) – Minste hemmende konsentrasjon av azitromycin (MIC)

Patogen	Mottakelig	Resistent
<i>Campylobacter coli</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Campylobacter jejuni</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Escherichia coli</i>	≤ 4 mg/l	> 16 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	> 8 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 2 mg/l
<i>Salmonella enterica</i>	≤ 4 mg/l	> 16 mg/l
<i>Salmonella Typhi</i>	≤ 4 mg/l	> 64 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,03 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Streptococcus pyogenes</i>	≤ 0,03 mg/l	> 1 mg/l

Kilde: EUCASTs nettside

Følgende bakterier er sensitive overfor azitromycin in vitro:

Grampositive aerobe bakterier: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (beta-hemolytiske streptokokker gruppe A), *Streptococcus pneumoniae*, alfa-hemolytiske streptokokker (viridansgruppe), andre streptokokker og *Corynebacterium diphtheriae*.

Gramnegative aerobe bakterier: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Acinetobacter*-arter, *Yersinia*-arter, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Shigella*-arter, *Pasteurella*-arter og *Pseudomonas*-arter, *Vibrio cholerae* og *parahaemolyticus*, *Plesiomonas shigelloides*.

Anaerobe bakterier: *Bacteroides fragilis* og *Bacteroides*-arter, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus*-arter, *Fusobacterium necrophorum* og *Propionibacterium acnes* og *Peptococcus*-arter.

Patogener for seksuelt overførte sykdommer: *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi* og *Neisseria gonorrhoeae*.

Andre organismer: *Borrelia burgdorferi* (patogen av Lyme borreliosis), *Chlamydia pneumoniae*, *Toxoplasma gondii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*,

Mycobacterium avium intracellulare, *Pneumocystis carinii*, *Campylobacter*-arter og *Listeria monocytogenes*.

Azitromycin har varierende virkninger mot *Escherichia coli*, *Salmonellae*, *Enterobacter*-arter og *Aeromonas hydrophila* samt *Klebsiella*-arter, og dette er grunnen til at det bør utføres sensitivitetstester.

Følgende bakterier er resistente overfor azitromycin in vitro:

Grampositive aerobe bakterier: *Streptococcus faecalis* (enterokokker) og andre erytromycinresistente stammer samt stammer av meticillinresistente stafylokokker.

Gramnegative aerobe bakterier: *Proteus*-arter, *Serratia*-arter *Morganella*-arter og *Pseudomonas aeruginosa*.

Kliniske farmakologiske data

Behandling av pneumoni

I en åpen ikke-komparativ studie fikk pasienter azitromycin, først som en intravenøs infusjon i 2 til 5 dager og deretter oralt for et fullstendig behandlingsregime på 7 til 10 dager. Klinisk tilfredsstillende resultater (gjenfinning og forbedret tilstand) 10 til 14 dager etter behandling ble oppnådd hos 88 % (74/84) og 4 til 6 uker etter behandling hos 86 % (73/85) av de evaluerbare pasientene.

I en åpen, randomisert kontrollert utprøving som sammenligner azitromycin (intravenøst og oralt) med cefuroksim (intravenøst og oralt, med erytromycin etter behov), ble det ikke observert noen statistisk signifikante forskjeller mellom de to behandlingene.

I disse studiene var den samlede gjenfinningsraten hos pasienter som testet positivt for *Legionella pneumophila*, 84 % (16/19). I en åpen, ikke-komparativ studie hvor pasienter testet positivt for *Legionella pneumophila* (serogruppe 1) med en spesifikk urinagentest, fikk deltakerne azitromycin først intravenøst og deretter oralt. 10 til 14 dager etter behandling var 16 av de 17 evaluerbare pasientene klinisk friske, og etter 4 til 6 uker var 20 av 20 pasienter klinisk friske.

Behandling av pelvisk inflammatorisk sykdom (PID)

Resultatene av en åpen studie viser at tre behandlingsregimer (azitromycin mot azitromycin/metronidazol mot doksisyklin, metronidazol, cefoksitin og probenecid) kan sammenlignes når det gjelder effekt og sikkerhet ved akutt PID. I en annen åpen, komparativ studie hos pasienter med akutt pelvisk inflammatorisk sykdom ble pasientene behandlet med azitromycin i.v./oralt mot azitromycin i.v. + metronidazol i.v./oralt mot doksisyklin oralt + amoksisillin-klavulansyre i.v./oralt. Også disse behandlingsregimene kunne sammenlignes når det gjelder effekt og sikkerhet. Basert på disse studieresultatene var den samlede frekvensen av vellykkede behandlinger minst 97 % i alle grupper ved endt behandling, og minst 96 % av patogenene var blitt eliminert. Ved oppfølging var minst 90 % av patogenene blitt eliminert.

Pediatrik populasjon

Etter evaluering i pediatrike studier anbefales ikke azitromycin for behandling av malaria hos barn, verken som monoterapi eller i kombinasjon med klorokin, artemisinin eller derivater av dette, ettersom sammenlignbarhet med malariamidlene som anbefales til behandling av ukomplisert malaria, ikke kan påvises.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Hos mennesker distribueres azitromycin vidt gjennom hele kroppen, og biotilgjengeligheten er ca. 37 %. Maksimale plasmanivåer nås etter 2–3 timer.

Distribusjon

I dyrestudier er høye konsentrasjoner av azitromycin målt i fagocytter. I eksperimentelle modeller frisettes høyere konsentrasjoner av azitromycin under aktiv fagocytose enn i ikke-stimulerte fagocytter. I dyremodeller fører dette til at høyere konsentrasjoner av azitromycin leveres til infeksjonsstedet.

Farmakokinetiske studier hos mennesker har vist at konsentrasjonene av azitromycin målt i vev er merkbart høyere (opptil 50 ganger høyere enn maksimal plasmakonsentrasjon). Dette viser at azitromycin binder sterkt til vev. Konsentrasjoner i målvev (f.eks. lunge, tonsill og prostata) overskrider MIC₉₀ for sannsynlige patogener etter en engangsdose på 500 mg.

Infusjonsbehandling

Ved innleggelse på sykehus mottok pasienter med pneumoni 500 mg azitromycin (2 mg/ml) som intravenøs infusjon i én time én gang daglig i 2 til 5 dager. Gjennomsnittlig C_{max} ±SD var 3,63 ±1,60 mikrogram/ml, laveste verdi gjennom 24 timer var 0,20 ±0,15 mikrogram/ml, og AUC₂₄ var 9,60 ±4,80 mikrogram h/ml.

Når friske frivillige mottok 500 mg azitromycin (1 mg/ml) som intravenøs infusjon over tre timer, var gjennomsnittlig C_{max} 1,14 ±0,14 mikrogram/ml, laveste verdi gjennom 24 timer var 0,18 ±0,02 mikrogram/ml, og AUC₂₄ var 8,03 ±0,86 mikrogram h/ml.

Oral behandling

Etter daglig oral administrasjon av 600 mg azitromycin var gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon (C_{maks}) 0,33 mikrogram/ml på dag 1 og 0,55 mikrogram/ml på dag 22. Gjennomsnittlig maksimal konsentrasjon målt i leukocytter (hoevedsted for spredt MAC-infeksjon) var 252 mikrogram/ml (±49 %). Verdien holdt seg over 146 mikrogram/ml (±33 %) i 24 timer ved steady state.

Eliminasjon

Plasmaets halveringstid i eliminasjonsfasen er nesten den samme som halveringstiden i vev: 2 til 4 dager. Ca. 12 % av en intravenøst administrert dose med azitromycin skilles ut uendret i urin innen tre dager, mesteparten i løpet av de første 24 timene. Galleutskilling av azitromycin er en viktig eliminasjonsvei for uendret legemiddel etter oral administrasjon. Svært høye konsentrasjoner av uendret azitromycin er funnet i galle, sammen med metabolitter dannet ved N- og O-demetylering, hydroksylering av desosamin og aglykonringer og spalting av cladinosekonjugat. Sammenligninger av resultatene fra HPLC og mikrobiologiske analyser utført i vev antyder at metabolittene ikke bidrar til mikrobiologisk azitromycinaktivitet.

Farmakokinetikk hos spesielle pasientgrupper

Eldre

Hos eldre frivillige (> 65 år) ble det observert litt høyere AUC-verdier etter 5 dagers behandling enn hos yngre frivillige (< 40 år). Men disse forskjellene anses ikke å være klinisk signifikante, og derfor anbefales ingen dosejustering.

Nedsatt nyrefunksjon

Etter én oral dose på 1 g azitromycin økte gjennomsnittlig C_{max} og AUC₀₋₁₂₀ med hhv. 5,1 % og 4,2 %, hos pasienter med GFR 10–80 ml/min sammenlignet med GFR>80 ml/min. Hos pasienter med GFR < 10 ml/min økte gjennomsnittlig C_{max} og AUC₀₋₁₂₀ med hhv. 61 % og 35 % sammenlignet med pasienter med GFR > 80 ml/min.

Etter én oral dose på 1 gram azitromycin ble det ikke observert noen effekt på farmakokinetikk hos pasienter med GFR 10–80 ml/min. Statistisk signifikante forskjeller ble observert mellom pasienter med GFR < 10 ml/min og pasienter med GFR > 80 ml/min: AUC₀₋₁₂₀ (8,8 mikrogram·h/ml sammenlignet med 11,7 mikrogram·h/ml), C_{max} (1,0 mikrogram·h/ml sammenlignet med 1,6 mikrogram·h/ml) og CL_r (2,3 ml/min/kg sammenlignet med 0,2 ml/min/kg).

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med mild (klasse A) til moderat (klasse B) nedsatt leverfunksjon er det ingen tegn på en markant endring i farmakokinetikken til azitromycin i serum sammenlignet med normal leverfunksjon. Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon ser gjenfinningen av azitromycin i urin ut til å øke, kanskje for å kompensere for redusert hepatisk clearance.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I dyrestudier hvor de administrerte dosene var 40 ganger høyere enn de kliniske dosene, forårsaket azitromycin reversibel fosfolipidose, vanligvis uten noen merkbare toksikologiske konsekvenser. Azitromycin har ikke forårsaket noen toksiske reaksjoner hos pasienter ved anbefalt administrasjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Sitronsyre, vannfri (E330)
Natriumhydroksid (for pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6. Ingen andre stoffer bør infunderes via den samme intravenøse kanylen.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Konsentrert oppløsning etter rekonstituering (i samsvar med instruksjonene):

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er påvist i 24 timer ved 25 °C og ved 2 til 8 °C.

Fra et mikrobiologisk perspektiv bør legemidlet brukes umiddelbart, med mindre det er risiko for mikrobiell kontaminering på grunn av hvordan legemidlet rekonstitueres.

Hvis det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid under bruk og oppbevaringsforhold.

Fortynnede oppløsninger, klargjort i samsvar med instruksjonene:

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er påvist i 24 timer ved 25 °C og i 3 dager ved 2 til 8 °C.

Av mikrobiologiske hensyn skal fortynnede oppløsninger brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid under bruk og oppbevaringsforhold før bruk av den fortynnede oppløsningen. Dette er vanligvis ikke mer enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Uåpnet hetteglass: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klart hetteglass forseglet med en grå brombutylgummipropp og en aluminiumshette med et vippelukk av plast i en pappeske.

Pakningsstørrelser à 1 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Amzolynic 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning leveres i hetteglass med engangsdoser.

Rekonstituering

Den initielle oppløsningen av azitromycin klargjøres ved å tilsette 4,8 ml sterilt vann til injeksjon i hetteglasset og riste hetteglasset til alt legemidlet er oppløst. For å sikre at volumet av sterilt vann til injeksjon er nøyaktig 4,8 ml anbefales det å bruke en standardisert 5 ml sprøyte.

Hver ml rekonstituert oppløsning inneholder azitromycindihydrat tilsvarende 100 mg azitromycin (100 mg/ml).

Fortynning

Tilsett 5 ml av azitromycinoppløsningen (100 mg/ml) i egnet mengde forlikelig infusjonsoppløsning for å oppnå en endelig infusjonsvæske, oppløsning av azitromycin med en konsentrasjon på enten 1,0 mg/ml eller 2,0 mg/ml.

Sluttkonsentrasjon av infusjonsvæske, oppløsning	Volum av infusjonsvæske, oppløsning
1,0 mg/ml	500 ml
2,0 mg/ml	250 ml

Det rekonstituerte pulveret til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning kan fortynnes med følgende infusjonsvæsker:

- 0,9 mg/ml natriumklorid
- 0,45 mg/ml natriumklorid
- 5 % glukose
- laktert Ringers løsning
- 5 % glukose i 0,45 % natriumklorid med 20 mEq KCl
- 5 % glukose i laktert Ringers løsning
- 5 % glukose i 0,3 % natriumklorid
- 5 % glukose i 0,45 % natriumklorid

Parenteralt administrerte legemidler bør inspiseres visuelt for flytende partikler før administrasjon. Dersom flytende partikler er synlige i den rekonstituerte oppløsningen, skal legemiddeloppløsningen kastes.

Infusjonsvarighet: se punkt 4.2.

Amzolynic bør ikke gis som intravenøs bolus eller intramuskulær injeksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 København
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

21-13978

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 02. september 2022

10. OPPDATERINGSDATO

07.12.2023