

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Azitromax 40 mg/ml, pulver til mikstur, suspensjon.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Azitromycindihydrat tilsvarende 40 mg/ml azitromycin.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Sukrose

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til mikstur, suspensjon.

Hvitt til gulhvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne over 16 år: Chlamydiauretritt/cervicitt, gonoré fremkalt av ikke-multiresistente bakterier.

Til følgende indikasjoner når penicillin ikke er egnet:

Voksne og barn over 6 måneder: Akutt otitis media.

Voksne og barn over 2 år: Streptokokkfaryngitt/tonsillitt.

Voksne over 16 år: Sinusitt og akutt bakteriell bronkitt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Azitromax pulver til mikstur kan tas uavhengig av måltid.

Voksne over 16 år: Chlamydiauretritt/cervicitt og gonoré: 1 g som en éngangsdose. Studier har vist at azitromycin har dårlig effekt på gonoré fremkalt av penicillinasedannende bakterier.

Øvrige indikasjoner: Totaldose 1,5 g gitt som: 500 mg som én daglig dose i 3 dager alternativt 500 mg som én dose første dagen og deretter 250 mg daglig i 4 dager.

Barn over 2 år: Streptokokkfaryngitt/tonsillitt: 20 mg/kg som engangsdose i 3 dager. Daglig dose skal ikke overskride 500 mg.

Barn over 6 måneder: Akutt otitis media: Som en engangsdose på 30 mg/kg, ev. som 10 mg/kg én gang daglig i 3 dager (daglig dose skal da ikke overstige 500 mg).

Eldre: Samme dosering brukes hos eldre som hos voksne (se pkt 5.2). Siden eldre pasienter kan ha eksisterende proarytmiske tilstander, anbefales særlig forsiktighet på grunn av risikoen for å utvikle hjertearytmi og torsades de pointes (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

Det er ikke nødvendig å justere dosen for pasienter med glomerulær filtrasjonsrate (GFR) på 10-80 ml/min. Forsiktighet må utvises når azitromycin gis til pasienter med GFR på <10 ml/min (se pkt. 4.4 og pkt 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon:

Det er ikke nødvendig å justere dosen for pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Dosering ved behandling med engangsdose 30 mg/kg (1 dags regime)		
Vekt (kg)	Dosering 30 mg/kg	Antall pakninger
3 – 5	Dag 1: 2,25 – 3,75 ml	1 × 15 ml
6 – 8	Dag 1: 4,5 – 6,0 ml	1 × 15 ml
9 – 11	Dag 1: 6,75 – 8,25 ml	1 × 15 ml
12 – 14	Dag 1: 9,0 – 10,5 ml	1 × 15 ml
15 – 25	Dag 1: 11,25 – 18,75 ml	1 × 15 ml – 2 × 15 ml
26 – 35	Dag 1: 19,5 – 26,25 ml	2 × 15 ml
36 – 45	Dag 1: 27,0 – 33,75 ml	2 × 15 ml – 3×15 ml
46 – 50 og over	Dag 1: 34,5 – 37,5 ml	3 × 15 ml

Dosering ved behandling med 10 mg/kg per dag (3 dagers regime)		
Vekt (kg)	Dosering 10 mg/kg	Antall pakninger
<15	Dag 1-3: 10 mg/kg	1 × 15 ml
15-25	Dag 1-3: 5 ml	1 × 15 ml
26-35	Dag 1-3: 7,5 ml	2 × 15 ml
36-45	Dag 1-3: 10 ml	2 ×15 ml
>45	Dosering som for voksne	

Dosering med behandling 20 mg/kg per dag (3 dagers regime)		
Vekt (kg)	Dosering 20 mg/kg	Antall pakninger
<15 kg	Dag 1-3: 20 mg/kg	2 × 15 ml
15-25 kg	Dag 1-3: 10 ml	2 ×15 ml
>25 kg	Dag 1-3: 12,5 ml	3 × 15 ml

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet (azitromycin), erytromycin, makrolider eller ketolidantibiotika eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsreglerOverfølsomhet

Som for erytromycin og andre makrolider, er det rapportert sjeldne, alvorlige allergiske reaksjoner, inkludert angioødem og anafylaksi (sjelden fatalt), samt dermatologiske reaksjoner som akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolase (TEN) (sjeldent dødelig) og legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). Noen av disse reaksjonene med azitromycinbehandling ga tilbakevendende symptomer og krevde en lengre periode med observasjon og behandling.

Dersom en allergisk reaksjon inntreffer skal legemidlet seponeres og passende behandling initieres. Leger bør være klar over at allergiske symptomer kan komme tilbake når symptomatisk behandling avsluttes.

Levertoksisitet

Lever er den hovedsakelige eliminasjonsvei for azitromycin, og det bør derfor utvises forsiktighet for pasienter med signifikant nedsatt leverfunksjon. Tilfeller av fulminant hepatitt som potensielt kan føre til livstruende leversvikt har blitt rapportert med azitromycin (se pkt. 4.8). Noen pasienter kan ha hatt tidligere leversykdom eller kan ha brukt andre levertoksiske legemidler.

Ved tegn og symptomer på hepatitt eller leverdysfunksjon, slik som raskt innsettende asteni assosiert med ikterus, mørk urin, blødningstendenser eller hepatisk encefalopati, skal leverfunksjonstester/-undersøkelser utføres umiddelbart. Administrering av azitromycin skal stoppes dersom leverdysfunksjon har oppstått.

Infantil hypertrofisk pylorusstenose

Infantil hypertrofisk pylorusstenose er rapportert hos spedbarn (inntil 42 dager gamle) som ble behandlet med azitromycin. Foreldre og omsorgspersoner bør informeres om at de må kontakte lege dersom barnet kaster opp eller blir urolig i forbindelse med matinntak.

Ergotamin-derivater

Ergotisme har blitt utløst ved samtidig administrering av noen makrolidantibiotika hos pasienter som får ergotamin-derivater. Data for mulige interaksjoner mellom ergotamin-derivater og azitromycin foreligger ikke. På grunn av en teoretisk mulighet for ergotisme bør azitromycin og ergotamin-derivater ikke brukes samtidig.

Superinfeksjoner

Som med andre antibiotika er det anbefalt å se etter tegn på superinfeksjoner forårsaket av ikke-følsomme organsimer, inkludert soppinfeksjoner.

Clostridium difficile-assosiert diaré

Clostridium difficile-assosiert diaré (CDAD) har blitt rapportert ved bruk av nesten alle antibakterielle midler, inkludert azitromycin, og kan variere i alvorlighetsgrad fra mild diaré til fatal kolitt. Behandling med antibakterielle midler endrer tarmens normale flora og kan føre til overvekst av *C. difficile*.

C. difficile produserer toksin A og B som bidrar til utvikling av CDAD. Hypertoksin-produserende stammer av *C. difficile* forårsaker økt sykkelighet og dødelighet. Infeksjoner responderer tidvis ikke på antimikrobiell behandling og kan resultere i kolektomi. CDAD må tas i betraktning hos alle pasienter som får diaré etter bruk av antibiotika. Nøye medisinsk oppfølging er nødvendig siden CDAD har blitt rapportert over 2 måneder etter administrasjon av antibakterielle midler.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med GFR på < 10 ml/min ble det sett en økning på 33 % i systemisk konsentrasjon av azitromycin (se pkt. 5.2).

Forlenget QT-intervall

Ved behandling med makrolidantibiotika, inkludert azitromycin, har man sett at forlenget hjerterepolarisering og QT-intervall bidrar til risiko for utvikling av hjertearytmi og torsade de pointes (se pkt. 4.8). Ettersom følgende situasjoner kan føre til økt risiko for ventrikkelarytmi (inkludert torsades de pointes) som kan føre til hjertestans (noen ganger fatal), bør azitromycin brukes med forsiktighet hos pasienter med eksisterende proarytmiske tilstander (spesielt kvinner og eldre pasienter) slik som:

- pasienter med medfødt eller dokumentert QT-forlengelse
- pasienter som får behandling med aktive substanser som er kjent for å forlenge QT-intervallet, som antiarytmika klasse IA (kinidin og prokainamid) og klasse III (dofetilid, amiodaron og sotalol), cisaprid og terfenadin, antipsykotika (som pimozid), antidepressiva (som citalopram) og fluorokinoloner (som moksifloksacin og levofloksacin)
- pasienter med elektrolyttforstyrrelser, særlig ved hypokalemi og hypomagnesemi
- pasienter med klinisk relevant bradykardi, hjertearytmi eller alvorlig hjertesvikt.

Symptomer på myastenisk syndrom og forverring av eksisterende symptomer på myasthenia gravis har blitt rapportert hos pasienter som behandles med azitromycin (se pkt. 4.8).

Forsiktighet hos pasienter med diabetes: 5 ml rekonstituert suspensjon inneholder 3,87 g sukrose. Grunnet innholdet av sukrose (3,87 g/ 5 ml rekonstituert suspensjon), bør pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel ikke ta dette legemidlet.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt ved forebygging eller behandling av Mycobacterium Avium Complex hos barn er ikke fastslått.

Informasjon om hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 5 ml rekonstituert suspensjon, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antacida: I en farmakokinetisk studie ble effekten av samtidig inntak av antacida og azitromycin undersøkt. Ingen endringer i total biotilgjengelighet ble observert, men maksimal serumkonsentrasjon av azitromycin ble redusert med ca. 25 %. Pasienter som bruker azitromycin og antacida bør ikke ta legemidlene på samme tidspunkt.

Cetirizin: I friske frivillige ga 5 dagers samtidig administrasjon av azitromycin og 20 mg cetirizin ved steady state ingen farmakokinetisk interaksjon og ingen signifikante endringer i QT-intervallet.

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

Digoksin og kolkisin (P-glykoproteinsubstrater): Samtidig administrering av makrolidantibiotika, inkludert azitromycin, med P-glykoproteinsubstrater som digoksin og kolkisin er rapportert å resultere i økte serumnivåer av P-glykoproteinsubstratet. Hvis azitromycin og P-glykoproteinsubstrater som digoksin administreres samtidig, må derfor muligheten for forhøyede serumkonsentrasjoner av substratet tas i betraktning. Det er nødvendig med klinisk overvåkning, og kanskje også overvåkning av serumnivå av digoksin, under og etter behandling med azitromycin.

Zidovudin: Enkeltdoser på 1000 mg og gjentatte doser på 1200 mg eller 600 mg av azitromycin hadde liten effekt på farmakokinetikken i plasma eller renal utskillelse av zidovudin eller dets glukuronidmetabolitt. Administrasjon av azitromycin ga imidlertid økte konsentrasjoner av den aktive, fosforylerte metabolitten av zidovudin i perifere mononukleære blodceller. Den kliniske betydningen av dette er uklar, men det kan være til nytte for pasienter.

Ergotamin/dihydroergotamin: På grunn av en teoretisk mulighet for ergotisme bør azitromycin og ergotamin/dihydroergotamin ikke brukes samtidig (se pkt. 4.4).

Azitromycin har ingen signifikant interaksjon med det hepatiske cytokrom P450-systemet. Azitromycin antas ikke å gjennomgå samme farmakokinetiske interaksjoner som er sett med erytromycin og andre makrolider. Hepatisk cytokrom P450-induksjon eller inaktivering via cytokrom-metabolitt-kompleks forekommer ikke med azitromycin.

Farmakokinetiske studier har blitt utført med azitromycin og følgende legemidler som er kjent for å gjennomgå signifikant cytokrom P450-metabolisme:

Atorvastatin: Samtidig administrering av atorvastatin (10 mg daglig) og azitromycin (500 mg daglig) endret ikke plasmakonsentrasjonene av atorvastatin (basert på et HMG CoA-reduktase-hemmings-

assay). Etter markedsføring er det imidlertid rapportert om tilfeller av rabdomyolyse hos pasienter som får azitromycin sammen med statiner.

Karbamazepin: I en farmakokinetisk interaksjonsstudie med friske frivillige ble det ikke observert noen signifikant effekt på plasmanivået av karbamazepin eller dets aktive metabolitt hos pasienter som samtidig fikk azitromycin.

Cimetidin: I en farmakokinetisk studie ble effekten av en enkeltdose cimetidin, gitt 2 timer før azitromycin, undersøkt. Det ble ikke sett noen endringer i farmakokinetikken til azitromycin.

Kumarinderivater: I en farmakokinetisk interaksjonsstudie endret ikke azitromycin antikoagulant-effekten av en enkeltdose med 15 mg warfarin administrert til friske frivillige. Etter markedsføring har det vært rapportert om forsterket antikoagulering etter samtidig administrasjon av azitromycin og kumarinderivater. Selv om ikke årsaksforholdet er etablert, bør man vurdere hyppigheten av protrombintid-målinger når azitromycin brukes hos pasienter som behandles med kumarinderivater.

Ciklosporin: I en farmakokinetisk studie ble 500 mg/dag azitromycin administrert oralt i 3 dager til friske frivillige, etterfulgt av en enkeltdose med 10 mg/kg ciklosporin gitt oralt. Ciklosporin $C_{\max}$ og AUC_{0-5} ble funnet å være signifikant forhøyet. Forsiktighet bør utvises før man vurderer samtidig administrasjon av disse legemidlene. Hvis samtidig bruk er nødvendig, bør ciklosporin-nivåene overvåkes og dosen justeres ved behov.

Efavirenz: Samtidig administrering av en enkeltdose med 600 mg azitromycin og 400 mg efavirenz daglig i 7 dager resulterte ikke i klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner.

Flukonazol: Samtidig administrering av en enkeltdose med 1200 mg azitromycin endret ikke farmakokinetikken til en enkeltdose med 800 mg flukonazol. Total biotilgjengelighet og halveringstid for azitromycin var uendret etter samtidig administrering av flukonazol. Imidlertid ble det sett en reduksjon i $C_{\max}$ (18 %) for azitromycin, men denne var ikke klinisk signifikant.

Indinavir: Samtidig administrering av en enkeltdose med 1200 mg azitromycin hadde ingen statistisk signifikant effekt på farmakokinetikken til indinavir administrert som 800 mg 3 ganger daglig i 5 dager.

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

Midazolam: Hos friske frivillige gav samtidig administrering av 500 mg azitromycin daglig i 3 dager ingen klinisk signifikante endringer i farmakokinetikk eller farmakodynamikk av en enkeltdose på 15 mg midazolam.

Nelfinavir: Samtidig administrering av azitromycin (1200 mg) og nelfinavir ved steady-state (750 mg 3 ganger daglig) resulterte i økte konsentrasjoner av azitromycin. Det ble ikke observert klinisk signifikante bivirkninger og ingen dosejustering var påkrevd.

Rifabutin: Samtidig administrering av azitromycin og rifabutin endret ikke serumkonsentrasjonene til noen av legemidlene.

Neutropeni ble observert hos pasienter som fikk samtidig behandling med azitromycin og rifabutin. Selv om neutropeni har vært assosiert med bruk av rifabutin, har en årsakssammenheng ved kombinasjon med azitromycin ikke blitt fastslått (se pkt. 4.8).

Sildenafil: Hos normale, friske, frivillige menn så man ingen effekt av azitromycin (500 mg daglig i 3 dager) på AUC eller $C_{\max}$ til sildenafil eller den sirkulerende hovedmetabolitten.

Terfenadin: Farmakokinetiske studier har ikke påvist interaksjoner mellom azitromycin og terfenadin. Sjeldne tilfeller hvor muligheten for en slik interaksjon ikke kunne utelukkes fullstendig har blitt rapportert. Det var imidlertid ikke konkrete bevis for at en slik interaksjon hadde inntruffet.

Teofyllin: Det er ikke påvist klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner når azitromycin og teofyllin blir gitt samtidig til friske frivillige.

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

Trimetoprim/sulfametoksazol: Samtidig administrering av trimetoprim/sulfametoksazol (160 mg/800 mg) i 7 dager med 1200 mg azitromycin på Dag 7 hadde ingen signifikant effekt på maksimalkonsentrasjoner, total biotilgjengelighet eller renal utskillelse av verken trimetoprim eller sulfametoksazol. Azitromycin serumkonsentrasjoner var tilsvarende de som er observert i andre studier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

I reproduksjonstoksisitetsstudier på dyr viste azitromycin seg å passere placenta, men ingen teratogene effekter ble observert. Det finnes store mengder data fra observasjonsstudier utført i en rekke land vedrørende eksponering for azitromycin under graviditet, sammenlignet med ingen antibiotikabruk eller bruk av annen antibiotika i løpet av samme periode. Selv om de fleste studiene ikke antyder en sammenheng med bivirkninger hos fosteret, slik som alvorlige medfødte misdannelser eller kardiovaskulære misdannelser, finnes det begrensede mengder epidemiologisk bevis for økt risiko for spontanabort etter bruk av azitromycin tidlig i graviditeten.

Azitromycin bør kun brukes under graviditet ved klinisk behov, og når fordelen med behandling forventes å oppveie for en eventuell liten økt risiko som kan foreligge.

Amming

Begrenset informasjon som er tilgjengelig fra publisert litteratur indikerer at azitromycin finnes i brystmelk med en estimert maksimal daglig gjennomsnittdose på 0,1-0,7 mg/kg/dag. Det må tas en avgjørelse på om ammingen skal avbrytes eller om behandlingen med azitromycin skal avbrytes/avsluttes, tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren.

Fertilitet

I fertilitetsstudier i rotter ble det sett at frekvensen av graviditeter ble redusert etter administrasjon av azitromycin. Det er ukjent hvilken relevans dette funnet har for mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det finnes ingen dokumentasjon som indikerer at azitromycin kan påvirke pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene i tabellen under er observert i kliniske studier eller etter markedsføring, og er inndelt etter organklasser og frekvens. Frekvensgrupperingen er definert ved bruk av følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), Svært sjeldne ($< 1/10\,000$), Ikke kjent (kan ikke estimeres ut i fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert med avtagende alvorlighetsgrad.

Bivirkninger som muligens eller sannsynligvis er relatert til azitromycin basert på kliniske studier og overvåkning etter markedsføring:

	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1 000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1 000)	Frekvens ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Candidiasis Vaginitt Pneumoni Soppinfeksjon Bakteriell infeksjon Faryngitt Gastroenteritt Sykdommer i respirasjonsorganer Rhinit Oral candidiasis		Pseudomembranøs kolitt (se pkt. 4.4)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Leukopeni Neutropeni Eosinofili		Trombocytopeni Hemolytisk anemi
Forstyrrelser i immunsystemet			Angioødem Overfølsomhet		Anafylaktisk reaksjon (se pkt. 4.4)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Anoreksi		
Psykiatriske lidelser			Nervøsitet Insomnia	Agitasjon	Aggresjon Angst Delirium Hallusinasjon
Nevrologiske sykdommer		Hodepine	Svimmelhet Somnolens Dysgeusi Parestesi		Synkope, kramper Hypoestesi Psykomotorisk hyperaktivitet Anosmi Ageusi Parosmi Myasthenia gravis (se pkt. 4.4)
Øyesykdommer			Synssvekkelse		
Sykdommer i øre og labyrint			Øresykdom Vertigo		Nedsatt hørsel, inkl. døvheter og/eller tinnitus
Hjerte-sykdommer			Palpitasjoner		Torsades de pointes (se pkt. 4.4) Arytmi (se pkt. 4.4) inkludert ventrikulær takykardi Forlenget elektrokardiogram QT (se pkt. 4.4)
Karsykdommer			Hetetokter		Hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Dyspné Epistaksis		
Gastro-	Diaré	Oppkast	Obstipasjon		Pankreatitt

	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1 000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1 000)	Frekvens ikke kjent
intestinale sykdommer		Magesmerter Kvalme	Flatulens Dyspepsi Gastritt Dysfagi Abdominal distensjon Munntørrehet Raping Sårdannelse i munnen Hypersekresjon av spytt		Misfarget tunge
Sykdommer i lever og galleveier			Hepatitt	Unormal leverfunksjon Kolestatisk ikterus	Leversvikt (som i sjeldne tilfeller har resultert i død) (se pkt. 4.4) Fulminant hepatitt Levernekrose
Hud- og underhuds-sykdommer			Utslett Pruritus Urticaria Dermatitt Tørr hud Hyperhidrose	Fotosensitivitet Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP)*§ Legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)*§	Stevens-Johnsons syndrom (SJS) Toksisk epidermal nekrolyse (TEN) Erythema multiforme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Osteoartritt Myalgi Ryggsmerter Nakkesmerter		Artralgi
Sykdommer i nyre og urinveier			Dysuri Nyresmerter		Akutt nyresvikt Interstitiell nefritt
Lidelser i kjønnsorganer og bryst-sykdommer			Metroragi Sykdom i testikkel		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			Ødem Asteni Sykdomsfølelse Fatigue Ansiktsødem Brystsmerter Fever Smerter Perifert ødem		
Undersøkelser		Redusert antall lymfocytter Økt antall eosinofile Redusert bikarbonat i blodet Økt antall	Forhøyet aspartat-aminotransferase Forhøyet alanin-aminotransferase Forhøyet bilirubin i blodet Forhøyet urea i blodet		

	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1 000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1 000)	Frekvens ikke kjent
		basofile Økt antall monocytter Økt antall nøytrofile	Forhøyet kreatinin i blodet Unormalt kaliumnivå i blodet Forhøyet alkalisk fosfatase i blodet Forhøyet kloridverdi Forhøyet glukoseverdi Økt antall blodplater Nedsatt hematokrit Forhøyet bikarbonatverdi Unormal natriumverdi		
Skader og forgiftninger			Komplikasjoner etter inngrep		

*Bivirkning identifisert etter markedsføring.

§Frekvens av bivirkning representert ved estimert øvre grense av 95 % konfidensintervall beregnet ved bruk av "3-regelen".

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 overdosering er stort sett de samme som har vært observert ved normal dosering. Ved en eventuell overdose anbefales generell symptomatisk og støttende behandling etter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Makrolidantibiotikum. ATC-kode: J01F A10

Virkningsmekanisme

Azitromycin virker ved å binde til 23S rRNA på bakterienes ribosomale subenhet. Azitromycin blokkerer proteinsyntesen ved å hemme transpeptiderings/translokasjons-trinnet i proteinsyntesen, samt ved å hemme samling av den ribosomale subenheten 50S.

Hjerteelektrofysiologi:

Forlengelse av QTc-intervallet ble studert i en randomisert placebokontrollert parallell studie med 116 friske forsøkspersoner som enten fikk klorokin (1000 mg) alene eller i kombinasjon med azitromycin (500 mg, 1000 mg og 1500 mg én gang daglig). Samtidig administrering av azitromycin ga en dose- og konsentrasjonsavhengig økning av QTc-intervallet. Sammenlignet med klorokin alene,

var maksimal gjennomsnittlig (95 % øvre konfidensgrense) økning i QTcF 5 (10) ms, 7 (12) ms og 9 (14) ms med samtidig administrering av henholdsvis 500 mg, 1000 mg og 1500 mg azitromycin.

Resistensmekanisme

De to vanligste resistensmekanismene mot makrolider, inkludert azitromycin, er målmodifisering (oftest ved metylering av 23S rRNA) og aktiv effluks (endret antibiotikatransport). I tillegg kommer modifisering av antibiotikumet. Forekomst av disse resistensmekanismene varierer fra art til art og innenfor samme art. Hyppighet av resistens varierer mellom ulike geografiske områder.

Den viktigste ribosomale modifisering som gir redusert binding av makrolider, er post-transkripsjonell (N₆)-dimetylering av adenin ved nukleotid A2058 (*Escherichia coli* nummersystem) av 23S rRNA. Dimetyleringen gjøres av metylaser som kodes for av *erm* (erythromycin ribosome methylase)-gener. Ribosomal modifisering bestemmer ofte kryssresistens (MLS_B fenotype) med andre klasser av antibiotika hvis bindingssted på ribosomnivå overlapper med makrolidenes bindingssted, f.eks. linkosamider (inkludert klindamycin) og B-streptograminer (som inkluderer f.eks. quinupristin-komponenten i quinupristin/dalfopristin). Forskjellige *erm*-gener er til stede i forskjellige bakteriearter, spesielt streptokokker og stafylokokker. Følsomhet for makrolider kan også påvirkes av mindre vanlige mutasjoner i nukleotidene A2058 og A2059, samt ved andre steder på 23S rRNA, eller i de store proteinene L4 og L22 i ribosomal subenhet.

Efflukspumper finnes hos mange arter, inkludert Gram-negative, som *Haemophilus influenzae* (hvor pumpene kan gi vesentlig høyere MIC; Minimal Inhibitory Concentration (minste hemmende konsentrasjon)) og stafylokokker. Hos streptokokker og enterokokker finnes en efflukspumpe som gjenkjenner makrolider med 14 og 15 ledd i laktonringen (som inkluderer henholdsvis erytromycin og azitromycin); denne pumpen kodes for av *mef(A)*-gener.

Metoder for *in vitro* bestemmelse av bakteriers følsomhet for azitromycin

Følsomhetstesting bør utføres med standardiserte laboratoriemetoder, f.eks. slik som beskrevet av Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Metodene inkluderer fortynningsmetoder (bestemmelse av MIC) og diffusjonsmetoder. Både CLSI og European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) gir tolkningskriterier for disse metodene.

EUCAST har fastsatt følsomhetsgrenser (brytningspunkter) for azitromycin basert på bestemmelse av MIC. Brytningspunktene er listet opp i tabellen under.

EUCAST brytningspunkter for azitromycin		
MIC (mg/L)		
	Følsom	Resistent
<i>Staphylococcus</i> -arter	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
β-hemolytiske streptokokker ^a	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5
^a Inkluderer gruppe A, B, C, G. EUCAST = European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. MIC = Minimal Inhibitory Concentration (minste hemmende konsentrasjon). Kilde: EUCAST nettside. EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 2.0, gyldig fra 2012-01-01 www.eucast.org/.../EUCAST.../Breakpoint_table_v_2.0_120221.pdf		

Antibakterielt spektrum

Forekomst av ervervet resistens kan variere geografisk og over tid for visse arter. Lokal informasjon om resistens er ønskelig, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner. Dersom lokal forekomst av

resistens er på et slikt nivå at nytten av legemidlet ved noen typer infeksjoner er tvilsom, bør det søkes ekspertråd.

Azitromycin viser kryssresistens mot erytromycinresistente grampositive stammer inklusive enterokokker og de fleste stammer av meticillinresistente stafylokokker.

Som diskutert ovenfor, er enkelte modifikasjoner i ribosomene bestemmende for kryssresistens med andre klasser av antibiotika hvis bindingssteder overlapper med bindingsstedene til makrolidene: linkosamider (inkludert klindamycin) og B-streptograminer (som inkluderer f.eks. quinupristin-komponenten i quinupristin/dalfopristin). Redusert følsomhet for makrolider over tid har blitt registrert, spesielt hos *Streptococcus pneumoniae* og *Staphylococcus aureus*, og det er også sett hos viridans-streptokokker og *Streptococcus agalactiae*.

Vanligvis følsomme grampositive bakterier:	<i>Streptococcus pyogenes, pneumonia, agalactiae</i> og <i>viridans</i> <i>Streptokokker gruppe C, F og G</i> <i>Staphylococcus aureus og epidermidis</i> <i>Corynebacterium difteri</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptokokker</i> <i>Peptostreptokokker</i> <i>Propionebacterium acnes</i>
Vanligvis følsomme gramnegative bakterier:	<i>Haemophilus influenzae, parainfluenzae og ducreyi</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Acinetobacter</i> <i>Yersinia</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Bordetella pertussis og parapertussis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Campylobacter</i>
Øvrige organismer som azitromycin vanligvis er aktivt mot:	<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycoplasma pneumoniae og hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Treponema pallidum</i> <i>Borrelia burgdorferi</i>
Vanligvis resistente bakterier:	<i>Proteus</i> <i>Serratia</i> <i>Morganella</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Pediatrik populasjon

Etter gjennomgang av studier utført hos barn er bruk av azitromycin i behandling av malaria ikke anbefalt til barn, verken som monoterapi eller kombinert med klorokin- eller artemisininbaserte legemidler. Dette er fordi non-inferioritet av azitromycin versus antimalarialegemidler som er anbefalt i behandling av ukomplisert malaria enda ikke er fastslått.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ca. 37 % biotilgjengelighet. Maksimal plasmakonsentrasjon nås etter 2 til 3 timer.

Distribusjon

Meget høye vevskonsentrasjoner, opptil 50 ganger maksimal plasmakonsentrasjon (f.eks. i lunge, tonsill og prostata). Passerer i liten grad blod-hjerne-barrieren.

Biotransformasjon

In vitro-studier tyder på at metabolitter ikke medvirker til den mikrobiologiske aktiviteten.

Eliminasjon

Metaboliseres hovedsakelig i leveren og utskilles i gallen som uforandret substans og stort sett inaktive metabolitter etter oral dosering. Ca. 12 % av en intravenøs dose utskilles i urinen i løpet av 3 dager. Eliminasjons-halveringstiden i plasma gjenspeiler tilnærmet halveringstiden i vevene som er 2 til 4 dager.

Farmakokinetikken etter en oral enkeltdose på 1 g azitromycin var uforandret hos personer med GFR på 10-80 ml/min. Det ble sett statistisk signifikante forskjeller i AUC₀₋₁₂₀ (8,8 mikrogram.time/ml versus 11,7 mikrogram.time/ml), C_{max} (1,0 mikrogram/ml versus 1,6 mikrogram/ml) og CL_r (2,3 ml/min/kg versus 0,2 ml/min/kg) mellom gruppen med GFR på < 10 ml/min og gruppen med GFR på > 80 ml/min.

Pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon har ikke vesentlig endret farmakokinetikk i forhold til pasienter med normal leverfunksjon. Ingen dosejustering kreves derfor for disse pasientene. For pasienter med betydelig nedsatt leverfunksjon – se pkt. 4.4.

Farmakokinetikkstudier viser økt AUC hos eldre frivillige (>65 år). Økningen er imidlertid liten og ingen dosejustering anbefales.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Fosfolipidose (akkumulering av intracellulært fosfolipid) har blitt sett i flere vev hos rotter og hunder som fikk flere doser med azitromycin, generelt sett uten merkbare toksikologiske konsekvenser. Effekten har vist seg å være reversibel etter endt behandling. Det er ukjent om disse funnene har noen betydning hos dyr og mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Pulver til mikstur, suspensjon inneholder:
Sukrose (se pkt. 4.4)
Vannfritt tribasisk natriumfosfat
Hydroksypropylcellulose
Xantangummi
Kunstig kirsebær-, vanilje- og banansmak.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Ferdigblandet mikstur er holdbar i 5 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Gjelder både pulver til mikstur og ferdigblandet mikstur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polyetylenflaske med doseringssprøyte, pulver til mikstur: 15 ml og 22,5 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner vedrørende utblanding av Azitromax pulver til mikstur, suspensjon

Pulver til 15 ml mikstur, suspensjon tilsettes 9 ml vann (Aq.pur.).

Pulver til 22,5 ml mikstur, suspensjon tilsettes 12 ml vann (Aq. Pur.).

Bank lett på flasken for å løsne pulveret, tilsett anbefalt mengde vann og rist flasken godt.
Ristes før bruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS, Lysaker, Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

0000-08025

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 8. september 1994

Dato for siste fornyelse: 8. september 2009

10. OPPDATERINGSDATO

04.07.2023