

 19. marts 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Amzolynic, pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

32448

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Amzolynic

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder azithromycindihydrat svarende til 500 mg azithromycin, resulterende i en koncentration på 100 mg/ml opløsning efter rekonstitution.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 114 mg (4,96 mmol) natrium som en bestanddel af hjælpestofferne.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvidt til offwhite pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Amzolynic er indiceret til intravenøs behandling af lungebetændelse opstået uden for hospitalsregi (CAP), og som er forårsaget af azithromycinfølsomme mikroorganismer, inklusive *Legionella pneumophila*.

Amzolynic er indiceret til behandlingaf underlivsinfektioner (PID) forårsaget af azithromycinfølsomme mikroorganismer.

Der skal tages højde for officielle retningslinjer om korrekt brug af antibakterielle stoffer.

**4.2** **Dosering og administration**

Dosering

*Lungebetændelse hos voksne*

Den anbefalede dosis til behandling af voksne med lungebetændelse er 500 mg givet intravenøst som en enkelt daglig dosis i mindst to på hinanden følgende dage. Intravenøs behandling skal efterfølges af 500 mg azithromycin indgivet oralt en gang daglig for at fuldende en 7-10 dages behandlingskur. Tidspunktet for start af oral behandling afgøres af lægen og i overensstemmelse med klinisk respons.

*Underlivsinfektioner*

Den anbefalede dosis til behandling af voksne med underlivsinfektion er 500 mg givet intravenøst en gang daglig i 1-2 dage. Intravenøs behandling skal efterfølges af 250 mg azithromycin en gang daglig for at fuldende en 7 dages behandlingskur. Tidspunktet for start af oral behandling afgøres af lægen og i overensstemmelse med klinisk respons.

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig. Den anbefalede dosis til voksne kan også anvendes til ældre.

Da ældre patienter kan have eksisterende proarytmiske lidelser, bør der udvises særlig forsigtighed pga. risiko for at udvikle arytmier og torsade de pointes (se pkt. 4.4).

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med glomerulær filtrationshastighed (GFR) 10-80 ml/min. Forsigtighed tilrådes, når azithromycin gives til patienter med GFR <10 ml/min (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

*Børn*

Sikkerheden ved og virkningen af intravenøs azithromycin til behandling af infektioner hos børn er ikke fastslået.

Administration

Intravenøs infusion (efter rekonstitution og fortynding) over en periode på mindst 60 minutter.

Opløsningen må ikke indgives som bolus eller intramuskulær injektion (se pkt. 4.4).

Koncentrationen og infusionshastigheden for azithromycin bør være enten 1 mg/ml over tre timer eller 2 mg/ml over en time.

For vejledning for rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof (azithromycin), andre makrolidantibiotika eller ketolidantibiotika, eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Allergiske reaktioner

Ligesom for erythromycin og andre makrolidantibiotika er der i sjældne tilfælde rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner inkl. angioødem og anafylaksi (sjældent fatal) og hudreaktioner, herunder akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), Stevens Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (sjældent fatal) samt lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). Nogle af disse reaktioner har medført recidiverende symptomer og krævet længere tids observation og behandling. Hvis der opstår allergiske reaktioner, skal behandlingen seponeres og støttende behandling iværksættes. Behandlere skal være opmærksomme på, at de allergiske symptomer kan komme igen ved seponering af den symptomatiske behandling.

Nedsat leverfunktion

Leveren er den vigtigste eliminationsvej for azithromycin, hvorfor brugen af azithromycin bør ske med forsigtighed hos patienter med signifikant leversygdom. Tilfælde af unormal leverfunktion, hepatitis, staseicterus, levernekrose og leversvigt, som potentielt kan føre til livstruende leversvigt, er blevet rapporteret i forbindelse med azithromycin (se pkt. 4.8). Nogle patienter kan have haft eksisterende leversygdom eller have taget andre hepatotoksiske lægemidler.

I tilfælde af tegn og symptomer på leverdysfunktion, såsom hurtig udviklende asteni forbundet med gulsot, mørk urin, tendens til blødning eller hepatisk encephalopati, bør der straks udføres leverfunktionstest/undersøgelse. I tilfælde af leverdysfunktion skal behandlingen med azithromycin seponeres.

Infantil hypertrofisk pylorusstenose (IHP)

Der er set infantil hypertrofisk pylorusstenose hos nyfødte, der er blevet behandlet med azithromycin (inden for de første 42 dage efter fødsel). Forældre og pårørende skal informeres om, at lægen skal kontaktes, hvis barnet kaster op, eller der opstår irritabilitet, når barnet får mad.

Ergotalkoloider

Samtidig administration af ergotalkoloider og visse makrolidantibiotika kan udløse ergotisme. Der er ingen data vedrørende risikoen for interaktion mellem ergotalkoloider og azithromycin. Samtidig indtagelse af azithromycin og ergotalkoloider bør dog undgås på grund af den teoretiske mulighed for ergotisme.

Superinfektioner

Som ved anden antibiotisk behandling tilrådes det at udvise opmærksomhed på tegn på super­infektion med ikke-azithromycinfølsomme organismer, herunder svampe.

Diarré forårsaget af *Clostridioides difficile*

Der er rapporteret diarré forårsaget af C*lostridioides difficile* (CDAD)i forbindelse med næsten alle antibakterielle stoffer, inklusive azithromycin, hvilket kan føre til symptomer der varierer fra mild diarré til fatal colitis. Behandling med antibiotika kan ændre den normale tarmflora, hvilket kan føre til overvækst af *Clostridioides difficile* i tarmen.

*Clostridioides difficile* producerer toksinerne A og B, der medvirker til udvikling af CDAD. Toksinproducerende stammer af *Clostridioides difficile* medfører øget morbiditet og mortalitet, da disse infektioner kan være vanskelige at behandle med antimikrobiel behandling og kan kræve kolektomi. Patienter, der får diarré efter antibiotisk behandling, bør derfor undersøges for CDAD. Grundig gennemgang af patientens sygehistorie er nødvendig, eftersom CDAD kan opstå op til to måneder efter afsluttet antibiotisk behandling.

Nedsat nyrefunktion

Ved systemisk administration ses en stigning af azithromycin på 33 % hos patienter med GFR <10 ml/min (se pkt. 5.2).

Hjerte

Der er set forlænget kardial repolarisering og QT-interval, hvilket medfører en risiko for udvikling af hjertearytmier og torsades de pointes hos patienter, der blev behandlet med andre makrolider, herunder azithromycin (se pkt. 4.8). Da de følgende lidelser kan føre til en forøget risiko for ventrikulære arytmier (herunder torsades de pointes), der kan føre til hjertestop, bør azithromycin anvendes med forsigtighed til patienter med eksisterende pro­arytmiske tilstande (særligt kvinder og ældre). Dette gælder for eksempel for patienter med:

* medfødt eller dokumenteret forlænget QT-interval
* aktiv behandling med lægemidler, der forlænger QT-intervallet, f.eks. antiarytmika klasse IA (kinidin og procanivamid) og klasse III (dofetilid, amiodaron og sotalol), cisaprid og terfenadin, antipsykotika (f.eks. pimozid), antidepressiva (f.eks. citalopram) og fluorokinoloner (f.eks. moxifloxacin og levofloxacin).
* elektrolytforstyrrelser, særligt i tilfælde af hypokaliæmi og hypomagnesæmi
* klinisk relevant bradykardi, hjertearytmi og alvorlig hjerteinsufficiens.

Myastenia gravis

Forværring af symptomer på myastenia gravis og nyopstået myasteniasyndrom er set hos patienter i behandling med azithromycin (se pkt. 4.8).

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af intravenøs azithromycin til behandling af infektioner hos børn er ikke fastslået.

Sikkerhed og virkning ved forebyggelse eller behandling af *Mycobacterium avium* complex (MAC) hos børn er ikke fastslået.

Intravenøs administration

Azithromycin skal administreres intravenøst (i henhold til vejledningen for rekonstitution og fortynding) og indgives over mindst 60 minutter. **Må ikke indgives som intravenøs bolus eller intramuskulær injektion (se pkt. 4.2 og 6.6).**

*Reaktioner på infusionsstedet*

Alle frivillige forsøgspersoner, som har fået infusionskoncentrationer over 2,0 mg/ml, fik lokale reaktioner på infusionsstedet (lokal smerte og inflammation på infusionsstedet), hvorfor højere koncentrationer bør undgås.

Dette lægemiddel indeholder 114 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 5,7 % af WHO's maksimale daglige anbefalede mængde på 2 g natrium for en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Antacida

Et farmakokinetisk studie, der undersøgte effekt af samtidig indgift af antacida med azithromycin viste ingen generel effekt på biotilgængelighed selvom de maksimale serumkoncentrationer blev reduceret med 24 %. Patienter der får både azithromycin og antacida bør ikke tage lægemidlerne samtidig. Antacida skal tages mindst en time før eller to timer efter azithromycin.

Cetirizin

Samtidig behandling med azithromycin i fem dage og cetirizin 20 mg ved steady state resulterede ikke i nogen farmakokinetisk interaktion eller nogen signifikante ændringer i QT-intervallet hos raske frivillige forsøgspersoner.

Didanosin (dideoxyinosin)

Samtidig indgift af azithromycin (1.200 mg/dag) og didanosin 400 mg/dag hos seks hiv-positive forsøgspersoner påvirkede tilsyneladende ikke didanosins farmakokinetik ved steady-state sammenlignet med placebo.

Digoxin og colchicin (P-gp-substrater)

Samtidig indgift af makrolidantibiotika, herunder azithromycin, med P-gp-substrater som digoxin og colchicin, har resulteret i forhøjet P-gp-substrat i serum. Muligheden for forhøjede substratniveauer bør derfor tages i betragtning ved samtidig behandling af azithromycin og P-gp-substrater som f.eks. digoxin. Klinisk monitorering og hos nogle patienter desuden måling af digoxinserumniveau er nødvendig under og efter behandling med azithromycin.

Zidovudin

Enkeltdoser på 1.000 mg og gentagne doser på 1200 mg eller 600 mg azithromycin havde en lille effekt på plasmafarmakokinetikken og urinudskillelsen af zidovudin og dets glucuronidmetabolit. Øget koncentration af fosforyleret zidovudin (den klinisk aktive metabolit) i mononukleære celler i perifert blod er set ved samtidig behandling med azithromycin. Den kliniske betydning af dette er dog uklar, men det kan være til gavn for patienterne.

Der er ikke signifikant interaktion mellem azithromycin og det hepatiske cytochrom P450-system. Det forventes ikke, at der er nogen form for farmakokinetisk interaktion, som er set med erythromycin og andre makrolider. Hepatisk cytochrom P450-induktion eller inaktivering via cytochrom-metabolitkomplekset forekommer ikke med azithromycin.

Ergotderivater (ergotamin)

Azithromycin og ergotderivater bør ikke gives samtidig på grund af den teoretiske mulighed for interaktion (se pkt. 4.4).

Cytochrom P450-systemet

Der er udført farmakokinetiske studier med azithromycin og de nedenfor nævnte præparater, der omdannes ved cytochrom P450-metabolisme.

Atorvastatin

Samtidig indgift af atorvastatin (10 mg/dag) og azithromycin (500 mg/dag) forandrede ikke plasmakoncentrationen af atorvastatin (bestemt ud fra HMG CoA-reduktase inhibition assay). Der er dog efter markedsføring set tilfælde af rabdomyolyse hos patienter, der fik azithromycin og statiner.

Carbamazepin

I et farmakokinetisk interaktionsstudie blev der ikke set signifikant virkning på plasmakoncentrationen af carbamazepin eller dets aktive metabolit hos patienter, der samtidig fik azithromycin.

Cimetidin

I et farmakokinetisk studie, der undersøgte effekten af enkelt-dosis cimetidin givet 2 timer før administration af azithromycin, blev der ikke set ændringer i azithromycins farmakokinetik.

Coumarinlignende orale antikoagulantia

I et farmakokinetisk interaktionsstudie ændrede azithromycin ikke den antikoagulantiske effekt af en 15 mg warfarindosis hos raske frivillige forsøgspersoner. Der er efter markedsføring rapporteret om forstærket anti­koagulantisk effekt efter samtidig indgift af azithromycin og coumarinlignende orale antikoagulantia. Selvom der ikke er fastslået en årsagssammenhæng, bør hyppigheden af monitorering af prothrombintid overvejes hos patienter, der får azithromycin samtidig med coumarinlignende orale antikoagulantia.

Ciclosporin

I et farmakokinetisk studie med raske, frivillige forsøgspersoner, der fik 500 mg/dag oral azithromycin i 3 dage og dernæst en 10 mg/kg oral dosis ciclosporin, fandt man, at ciclosporin Cmax og AUC0-5 var signifikant forhøjede. Derfor bør der udvises forsigtighed ved samtidig behandling. Hvis samtidig behandling er nødvendig, bør ciclosporinniveauet monitoreres og dosis justeres i overensstemmelse hermed.

Efavirenz

Samtidig indgift af enkeltdosis azithromycin (600 mg) og efavirenz (400 mg/dag i 7 dage) viste ikke kliniske relevante farmakokinetiske interaktioner.

Fluconazol

Samtidig indgift af enkeltdosis azithromycin (1200 mg) ændrede ikke farmakokinetikken for en enkeltdosis fluconazol (800 mg). Den samlede eksponering og halveringstiden for azithromycin var uændret ved samtidig indgift af fluconazol, men der blev observeret en klinisk insignifikant reduktion i Cmax (18 %) for azithromycin.

Indinavir

Samtidig indgift af en enkeltdosis azithromycin (1200 mg) havde ikke statistisk signifikant effekt på farmakokinetikken for indinavir 800 mg 3 gange daglig i 5 dage.

Methylprednisolon

I et farmakokinetisk interaktionsstudie med raske frivillige forsøgspersoner havde azithromycin ikke indflydelse på methylprednisolons farmakokinetik.

Midazolam

Hos raske frivillige forsøgspersoner, medførte samtidig indgift af azithromycin (500 mg/dag i 3 dage) ikke klinisk signifikante ændringer i farmakokinetikken og farmakodynamikken for midazolam (enkeltdosis 15 mg).

Nelfinavir

Samtidig indgift af azithromycin (1200 mg) og nelfinavir ved steady state (750 mg 3 gange daglig) medførte en øget azithromycinkoncentration. Der blev ikke set klinisk signifikante bivirkninger, og det er ikke nødvendigt at justere dosis.

Rifabutin

Samtidig administration af rifabutin og azithromycin påvirkede ikke serumkoncentrationerne af nogen af stofferne. Neutropeni er set hos personer, der fik samtidig behandling azithromycin og rifabutin. Der er ikke vist en årsagssammenhæng i forbindelse med kombinationen med azithromycin (se pkt. 4.8).

Sildenafil

Hos raske, frivillige, mandlige forsøgspersoner var der ikke tegn på en effekt af azithromycin (500 mg/dag i 3 dage) på AUC og Cmax for sildenafil eller dets primære metabolit.

Terfenadin

Farmakokinetiske studier har ikke vist evidens for interaktion mellem azithromycin og terfenadin. Der har været sjældne tilfælde, hvor muligheden for en sådan interaktion ikke helt har kunnet udelukkes, men der har ikke været specifik evidens for, at en sådan interaktion var indtruffet.

Theophyllin

Der er ingen tegn på klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion, når azithromycin og theophyllin gives samtidig til raske frivillige forsøgspersoner.

Triazolam

Hos 14 raske frivillige forsøgspersoner, havde samtidig administration af azithromycin (500 mg på dag 1 og 250 mg på dag 2) og triazolam (0,125 mg på dag 2) ingen signifikant effekt på nogen af de farmakokinetiske værdier for triazolam sammenlignet med triazolam og placebo.

Trimethoprim/sulfamethoxazol

Samtidig administration af trimethoprim/sulfamethoxazol (160 mg/800 mg) i 7 dage med azithromycin 1200 mg på dag 7 havde ingen signifikant effekt på de maksimale koncentrationer, samlet eksponering eller urinudskillelsen af enten trimethoprim eller sulfamethoxazol. Serumkoncentrationerne af azithromycin svarede til dem, der blev set i andre studier.

**4.6** **Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

I reproduktionstoksicitetsstudier hos dyr blev azithromycin påvist at passere placenta, men der blev ikke observeret teratogene virkninger. Der er en stor mængde data fra observationsundersøgelser udført i flere lande om eksponering for azithromycin under graviditet sammenlignet med ingen antibiotikabrug eller brug af et andet antibiotikum i samme periode. Selv om de fleste undersøgelser ikke tyder på en sammenhæng med bivirkninger hos fosteret, såsom alvorlige medfødte misdannelser eller kardiovaskulære misdannelser, er der begrænset epidemiologisk dokumentation for en øget risiko for abort efter eksponering for azithromycin tidligt i graviditeten.

Azithromycin bør kun anvendes under graviditet, hvis det er klinisk nødvendigt, og hvis fordelene ved behandlingen forventes at opveje eventuelle små øgede risici, der måtte eksistere.

Amning

Begrænsede oplysninger i publiceret litteratur indikerer, at azithromycin udskilles i modermælk med en estimeret maksimal dosis på 0,1 til 0,7 mg/kg/dag. Der er ikke set alvorlige bivirkninger ved azithromycin hos børn, som får brystmælk.

Det skal besluttes om amningen skal afsluttes, eller om behandlingen med azithromycin skal sættes på pause/seponeres ud fra et hensyn til fordelene for barnet ved amning og fordelene ved behandlingen for kvinden.

Fertilitet

I fertilitetsstudier med rotter blev der set færre graviditeter hos rotter, der fik azithromycin. Betydningen af dette fund for mennesker er ukendt.

**4.7** **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Der er ikke bevis for, at azithromycin påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Skemaet nedenfor anfører de bivirkninger, der er rapporteret gennem kliniske studier og erfaring efter markedsføring.
Frekvenser er defineret ud fra: Meget almindelig ≥1/10, almindelig ≥1/100 og <1/10, ikke almindelig ≥1/1.000 og <1/100, sjælden ≥1/10.000 og <1/1.000, meget sjælden <1/10.000 samt ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden­værende data).
Inden for hver frekvensgruppering er bivirkningerne anført i rækkefølge efter alvorlighed.

**Bivirkninger der formentlig kan relateres til azithromycin baseret på kliniske studier og indberetninger efter markedsføring:**

| **MedDRA systemorganklasse** | **Frekvens** | **Bivirkninger** |
| --- | --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | *Ikke almindelig* | Candidiasis, vaginal infektion, lungebetændelse, svampeinfektion, bakterieinfektion, faryngitis, gastroenteritis, vejrtrækningslidelser, rhinitis, oral candidiasis |
| *Ikke kendt* | Pseudomembranøs colitis (se pkt. 4.4) |
| **Blod og lymfesystem** | *Ikke almindelig* | Leukopeni, neutropeni, eosinofili |
| *Ikke kendt* | Thrombocytopeni, hæmolytisk anæmi |
| **Immunsystemet** | *Ikke almindelig* | Angioødem, hypersensitivitet  |
| *Ikke kendt* | Anafylaktisk reaktion (se pkt. 4.4) |
| **Metabolisme og ernæring** | *Ikke almindelig* | Appetitløshed |
| **Psykiske forstyrrelser** | *Ikke almindelig* | Nervøsitet, søvnløshed |
| *Sjælden* | Agitation |
| *Ikke kendt* | Aggressivitet, angst, delirium, hallucinationer |
| **Nervesystemet** | *Almindelig* | Hovedpine |
| *Ikke almindelig* | Svimmelhed, søvnighed, dysgeusi, paræstesi |
| *Ikke kendt* | Syncope, kramper, hypæstesi, psykomotorisk hyperaktivitet, anosmi, ageusi, parosmi, myastenia gravis (se pkt. 4.4) |
| **Øjne** | *Almindelig* | Synsforstyrrelser |
| **Øre og labyrint** | *Ikke almindelig* | Lidelser i ørene, vertigo  |
| Ikke kendt | Nedsat hørelse, inklusive døvhed og/eller tinnitus  |
| **Hjerte** | *Ikke almindelig* | Palpitationer |
| *Ikke kendt* | Torsades de pointes (se pkt. 4.4), arytmi (se pkt. 4.4), inklusive ventrikulær takykardi, forlænget QT-interval (EKG) (se pkt. 4.4) |
| **Vaskulære sygdomme** | *Ikke almindelig* | Hedeture |
| *Ikke kendt* | Hypotoni |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | *Ikke almindelig* | Dyspnø, epitaxis |
| **Mave-tarm-kanalen** | *Meget almindelig* | Diarré  |
| *Almindelig* | Opkast, abdominalsmerter, kvalme |
| *Ikke almindelig* | Forstoppelse, flatulens, dyspepsi, gastritis, dysfagi, opsvulmet abdomen, mundtørhed, bøvsen, mundsår, overproduktion af spyt |
| *Ikke kendt* | Pancreatitis, misfarvning af tungen |
| **Lever og galdeveje** | *Sjælden* | Unormal leverfunktion, staseicterus |
| *Ikke kendt* | Leversvigt (i sjældne tilfælde med dødelig udgang) (se pkt. 4.4), fulminant hepatitis, levernekrose |
| **Hud og subkutane væv** | *Ikke almindelig* | Udslæt, pruritus, urticaria, dermatitis, tør hud, hyperhidrose |
| *Sjælden* | Fotosensitivitet, akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP)\*, lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)\* |
| *Ikke kendt* | Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | *Ikke almindelig* | Osteoarthritis, myalgi, rygsmerter, nakkesmerter |
| *Ikke almindelig* | Artralgi |
| **Nyrer og urinveje** | *Ikke almindelig* | Dysuri, nyresmerter |
| *Ikke kendt* | Akut nyresvigt, interstitiel nefritis |
| **Det reproduktive system og mammae** | *Ikke almindelig* | Metrorrhagia, lidelser i testes |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | *Almindelig* | Smerter på injektionsstedet, inflammation ved injektionsstedet |
| Ikke almindelig | Ødemer, asteni, utilpashed, træthed, ansigtsødem, smerter i brystet, pyreksi, smerter, perifært ødem |
| **Undersøgelser** | *Almindelig* | Reduceret lymfocyttal, stigning i eosinofiltal, nedsat serumbikarbonat, stigning i basofile, stigning i monocytter, stigning i neutrofile |
| *Ikke almindelig* | Stigning i serumaspartatamino­trans­ferase (ASAT), stigning i serum­alaninaminotransferase (ALAT), stigning i serumbilirubin, stigning i serumurinstof, stigning i kreatinin, forstyrrelser i kalium i blodet, stigning i basisk fosfatase, stigning i chlorid, stigning i glucose, stigning i trombocytter, fald i hæmatokrit, stigning i bikarbonat, unormalt natriumindhold i blodet |
| **Traumer, forgiftninger og behandlings­komplikationer** | *Ikke almindelig* | Postoperative komplikationer |

\*Hyppighed af bivirkninger rapporteret med øvre grænse på 95 % konfidensinterval, udregnet i henhold til ”rule of 3”.

**Bivirkninger som muligvis og sandsynligt er relateret til profylaksebehandling af *Mycobacterium avium* kompleks baseret på kliniske studier og ved overvågning efter markedsføring. Disse bivirkninger er forskellige fra dem, der er indrapporteret for lægemidler med øjeblikkelig frigivelse eller depotformuleringer, både i påvirkning og hyppighed:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **MedDRA systemorganklasse** | **Frekvens** | **Bivirkninger** |
| **Metabolisme og ernæring** | *Almindelig* | Anoreksi, svimmelhed, hovedpine, paræstesi, dysgeusi |
|  | *Ikke almindelig* | hypæstesi |
| **Øjne** | *Almindelig* | Nedsat syn |
| **Øre og labyrint** | *Almindelig* | Døvhed |
| *Ikke almindelig* | Nedsat hørelse, tinnitus |
| **Hjerte** | *Ikke almindelig* | Palpitationer |
| **Mave-tarm-kanalen** | *Meget almindelig* | Diarré, abdominale smerter, kvalme, flatulens, abdominal ubehagt, løs afføring |
| **Lever og galdeveje** | *Ikke almindelig* | Hepatitis |
| **Hud og subkutane væv** | *Almindelig* | Udslæt, kløe  |
| *Ikke almindelig* | Stevens-Johnsons syndrom, fotosensitivitet |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | *Almindelig* | Artralgi |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | *Almindelig* | Træthed |
| *Ikke almindelig* | Asteni, utilpashed |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

De bivirkninger, der er set ved højere dosis end anbefalet, er de samme som dem, der er set ved normal dosis. I tilfælde af overdosering kan aktivt kul, generel symptombehandling og understøttende behandling anvendes efter behov.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**Farmakoterapeutisk klassifikation: Makrolider. ATC-kode: J 01 FA 10.

Azithromycin tilhører den første underklasse af makrolidantibiotika, der kaldes azalider, og som er kemisk forskellig fra erythromycin. Det er kemisk udviklet ved at indsætte et nitrogenatom i erythromycin A's lactonring. Det kemiske navn for azithromycin er 9-deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin A. Molekylvægten er 749,0 g/mol.

Virkningsmekanisme

Azithromycin binder til 23S rRNA på den ribosomale 50S sub-unit. Dette blokerer proteinsyntesen ved at hæmme transpeptidation-/translokationstrinet i proteinsyntesen og ved at hæmme strukturen af 50S underenheden.

Kardial elektrofysiologi

Forlængelse af QTc-intervallet blev undersøgt i et randomiseret, placebokontrolleret parallelgruppestudie med 116 raske frivillige forsøgspersoner, der fik enten 1000 mg chloroquin alene eller kombineret med azithromycin. Samtidig behandling med azithromycin forlængede QTc-intervallet og forlængelsen var dosis- og koncentrations-afhængig. De maksimale gennemsnitlige forlængelser af QTc (95 % øvre konfidensgrænse) sammenlignet med chloroquin alene var 5 (10) ms, 7 (12) ms og 9 (14) ms, når der samtidig blev givet hhv. 500 mg, 1.000 mg og 1.500 mg azithromycin en gang daglig.

Resistensmekanisme

De to dominerende resistensfaktorer for makrolider, herunder azithromycin, er modifikation af target-strukturene (normalt ved metylering af 23S rRNA) og aktiv effluks. Forekomsten af disse resistensmekanismer varierer mellem arter, og resistensforekomst inden for arterne kan afhænge af geografisk lokation.

Den største ribosomale modifikation førende til svagere binding af makrolider er post-transkriptional (N6)-dimetylering af adenin i nuklotid A2058 (*Escherichia coli* nummerering) i 23S rRNA metylase som koder for *erm* genet (erytromycin-ribosom-metylase gener). Ribosomale modifikationer bestemmer ofte tilstedeværelsen af krydsresistens (MLSB phenotype) mod andre antibiotikaklasser, hvis ribosombinding overlapper bindingsstedet for makrolider: lincosamider (inklusive clindamycin) og B-streptograminer (inklusive fx quinpristin-komponenter af quinopristin/dalfopristin). Der forekommer forskellige *erm* gener i forskellige bakterierarter, især ved streptokokker og stafylokokker. Sensitiviteten over for makrolider kan også påvirkes af mindre hyppige mutationer i nukleotiderne A2058 og A2059, og i visse andre positioner i 23S rRNA, eller i store sub-units i ribosomalproteinet L4 og L22.

Der er to dominerende resistensfaktorer i isolater af *Streptococcus pneumoniae* og *Streptococcus pyogenes: mef* og *erm*. *Mef genet* indkoder en udstrømningspumpe, som kun formidler resistens til 14- og 15-leddet makrolider. *Mef* er også beskrevet i en række af andre arter. *Erm* gener indkoder en 23S-rRNA methyltransferase, som tilføjer methylgrupper til adenin 2058 af 23S rRNA (*E. coli* rRNA nummereringssystemet).

Efflukspumper er fundet i et antal af arter, inklusive gram-negativ arter som *Heamophilus influenzae* (hvor de kan forårsage høje MIC-værdier) og i stafylokokker. I streptokokker og enterokokker kodes en efflukspumpe, som koder 14- og 15-leddet makrolider (som inkluderer henholdsvis erythromycin og azithromycin) af *mef*(A) gener.

Metode til bestemmelse af bakteriel følsomhed overfor azithromycin *in vitro*

Sensitivitetstest skal foretages ved brug af standard laboratoriemetoder, såsom dem, der er beskrevet i CLSI, *Clinical and Laboratory Standards Institute*. Disse inkluderer fortyndelsesmetoder (MIC-bestemmelse) og disk-diffusionsmetode. Både CLSI og EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) angiver evalueringskriterier for disse metoder.

Baseret på et antal studier anbefales det at azithromycin-aktiviteten testes *in vitro* ved rumtemperatur for at sikre fysiologisk pH i vækstkultur-mediet. Øget carbondioxid tryk, som ofte anvendes for streptokokker og anaerobe bakterier, og til tider også til andre arter, fører til et fald i pH i vækstkultur-mediet. Dette har en større negativ effekt på styrken for azithromycin end på andre makrolider.

EUCAST har identificeret breakpoints for azithromycin-sensitivitet baseret på MIC-bestemmelser. Sensitivitetskriterier i henhold til EUCAST er opstillet i nedenstående tabel.

*MIC breakpoints i henhold til EUCAST MIC (11.4.2022) – minimum hæmmende koncentration af azithromycin (MIC)*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Patogener** | **Følsom** | **Resistent** |
| *Campylobacter coli* | ≤ 0,125 mg/l | > 0,5 mg/l |
| *Campylobacter jejuni* | ≤ 0,125 mg/l | > 0,25 mg/l |
| *Escherichia coli* | ≤ 4 mg/l | > 16 mg/l |
| *Haemophilus influenzae* | ≤ 1 mg/l | > 8 mg/l |
| *Neisseria gonorrhoeae* | ≤ 0,25 mg/l | > 2 mg/l |
| *Salmonella enterica* | ≤ 4 mg/l | > 16 mg/l  |
| *Salmonella Typhi* | ≤ 4 mg/l | > 64 mg/l |
| *Staphylococcus* *aureus* | ≤ 1 mg/l | > 4 mg/l |
| *Streptococcus pneumoniae* | ≤ 0,03 mg/l | > 0,25 mg/l |
| *Streptococcus pyogenes* | ≤ 0,03 mg/l | > 1 mg/l |

Kilde: EUCAST hjemmeside.

Følgende bakterier er sensitive overfor azithromycin *in vitro*

Gram-positiv aerobe bakterier: *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes* (beta-hæmolytisk streptococci group A), *Streptococcus pneumoniae*, alpha-hæmolytisk streptokokker (viridans gruppe), andre streptokokker og *Corynebacterium diphtheriae*.

Gram-negativ aerobe bakterier

*Haemophilus influenzae*, *Haemophilus para-influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Acinetobacter* arter, *Yersinia* arter, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Shigella* arter, *Pasteurella* arter og *Pibraholiosis* arter, *Vibrio cholerae* og *parahaemolyticus*, *Plesiomonas shigelloides*.

Anaerobe bakterier

*Bacteroides fragilis* og *Bacteroid* arter, *Clostridium perfringens*,

*Pepto-streptokokk* arter, *Fusobacterium necrophorum* og *Propionibacterium acnes* og *Peptokok* arter.

Patogener ved seksuelt overførte sygdomme

*Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi* og *Neisseria gonorrhoeae*.

Andre organismer

*Borrelia burgdorferi* (patogener fra Lyme borreliosis), *Chlamydia pneumoniae*, *Toxoplasma gondii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycobacterium avium intracellulare*, *Pneumocystis carinii*, *Campylobacter* arter og *Listeria monocytogenes*.

Azithromycin har flere forskellige virkninger mod *Escherichia coli*, *Salmonellae*, *Enterobacter* arter og *Aeromonas hydrophila* og *Klebsiella* arter. Derfor bør der foretages sensitivitetstests.

Følgende bakterier er resistente over for azithromycin *in vitro*

Gram-positive aerobe bakterier

*Streptococcus faecalis* (enterokokker) og andre erythromycin-resistente strenge, samt strenge for methicillin-resistente stafylokokker.

Gram-negative aerobe bakterier

*Proteus* arter, *Serratia* arter, *Morganella* arter og *Pseudomonas aeruginosa.*

Kliniske farmakologiske data

*Behandling af lungebetændelse*

I et åbent, non-komparativ studie fik patienterne azithromycin som intravenøs infusion i 2-5 dage efterfulgt af oralt azithromycin for at fuldende en behandling på 7-10 dage. Den kliniske succesrate (helbredelse samt forbedring) blandt evaluerbare patienter var 88 % (74/84) 10-14 dage efter behandling samt 86 % (73/85) efter 4-6 uger.

I et åbent, randomiseret komparativt studie med azithromycin (intravenøs efterfulgt af oral behandling) versus cefuroxim (introvenøs efterfulgt af oral behandling med erythromycin som kræves) sås ingen statistiske signifikant forskelle mellem disse behandlinger.

Disse to studier viste en samlet helbredelsesrate hos patienter, der var serologisk positive over for *Legionella pneumophilla* på 84 % (16/19). Derudover i et åbent, non-komparativt studie blev patienter, der var diagnosticeret positive over for *Legionella pneumophilla* (serogruppe I) ved at anvende en specifik urinantigentest, behandlet med azithromycin intravenøst efterfulgt af oral behandling. Efter 10-14 dage blev 16 ud af 17 evaluerbare patienter klinisk helbredt, og efter 4-6 uger var 20 ud af 20 evaluerbare patienter klinisk helbredt.

*Behandling af underlivsinfektioner*

Resultaterne af et åbent studie viste, at tre behandlingseregimer (azithromycin versus azithromycin/metronidazol versus doxycyclin, metronidazol, cefoxitin og probenecid) var sammenlignelige med hensyn til virkning og sikkerhed hos personer med akut underlivs­infektion. I et andet åbent, komparativ studie hos patienter med akut underlivsinfektion blev patienter behandlet med azithromycin i.v./oral versus azithromycin i.v. samt metronidazol i.v./oral versus oral doxycyclin samt coamoxiclav i.v./oral. Disse behandlingsregimer var også sammenlignelige med hensyn til virkning og sikkerhed. Data fra disse studier viste en samlet klinisk succesrate (helbredt samt forbedret) på ≥ 97 % i alle behandlingsgrupper ved slutningen af behandlingen og med ≥ 96 % af patogenerne udryddet. Ved follow-up var ≥ 90 % af patogenerne udryddet.

Pædiatrisk population

Efter en gennemgang af kliniske studier med børn, kan azithromycin ikke anbefales til behandling af malaria, hverken som monoterapi eller i kombination med chloroquin eller artemisininer, da der ikke kunne påvises non-inferioritet sammenlignet med midler mod malaria, der anbefales til behandling af ukompliceret malaria.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Azithromycin er bredt distribueret i kroppen og biotilgængeligheden er ca. 37 % hos mennesker. Peak plasmaniveauer nås efter 2-3 timer.

Distribution

Der er målt høje koncentrationer af azithromycin i fagocyter i dyr. I eksperimentielle modeller er højere koncentrationer af azithromycin frigivet via aktive fagocytter end i ikke-stimuleret fagocytter. I dyrmodeller fører dette til distribution af højere koncentrationer af azithromycin på stedet for infektion.

Farmakokinetiske studier hos mennesker har vist, at azithromycin-koncentrationen målt i væv er væsentligt højere (op til 50 gange højere end peak plasma koncentrationen). Dette indikerer, at azithromycin binder stærkt til væv. Koncentrationen i tiltænkt væv (såsom lunger, mandler og prostata) overskrider MIC90 for sandsynlige patogener efter en enkelt dosis på 500 mg.

*Infusionsbehandling*

Indlagte patienter med lungebetændelse fik 500 mg azithromycin (2 mg/ml) som intravenøs infusion over 1 time en gang daglig i 2 til 5 dage. Gennemsnitlig Cmax ±SD var 3,63 ± 1,6 µg/ml, den laveste værdi over 24 timer var 0,20 ± 0,15 µg/ml og AUC24 var 9,60 ± 4,80 µg·t/ml.

Raske frivillige fik 500 mg azithromycin (1 mg/ml) som intravenøs injektion over 3 timer. Gennemsnitlig Cmax var 1,14 ± 0,14 µg/ml, den laveste værdi over 24 timer var 0,18 ± 0,02 µg/ml og AUC24 var 8,03 ± 0,86 µg t/ml.

*Oral administration*

Efter daglig administration af 600 mg azithromycin blev gennemsnits maksimum plasmakoncentrationen (Cmax) 0,33 µg/ml på dag 1 og 0,55 µg/ml på dag 22. Den gennemsnitlige maksimum koncentration målt i leukocytter (det primære sted for dissemineret MAC-infektion) var 252 µg/ml (± 49 %). Værdien forbliver over 146 µg/ml (± 33 %) over 24 timer ved steady state.

Elimination

Den terminale plasmaudskillelseshalveringstid reflekterer nøje vævstømningshal­veringstiden på 2-4 dage. Ca. 12 % af den intravenøst administrerede dosis af azithromycin er udskilt uændret via urinen inden for 3 dage, og størstedelen under de første 24 timer. Galdevejen er den største udskillelsesvej for uændret azithromycin efter oral administration. Meget høje koncentrationer af uændret azithromycin er fundet i galde sammen med N- og O-demetyleringer, hydroxylering af desosamin og aglyconringe og kløvninger af cladinose konjuktioner. Sammenligning af resultater fra HPLC og mikrobiologisk analyse foretaget i væv viser, at metabolitterne ikke bidrager til azithromycins mikrobiologiske virkning.

Farmakokinetik i specielle grupper

*Ældre*

Efter 5-dages behandling ses en anelse højere AUC-værdier hos ældre frivillige (> 65 år) end hos unge frivillige (< 40 år), men disse har ikke signifikant klinisk betydning. Derfor er dosisjustering ikke nødvendig.

*Nedsat nyrefunktion*

Efter en enkeltdosis på 1 g azithromycin steg gennemsnitlig Cmax og AUC0-120 med henholdsvis 5,1 % og 4,2 % hos personer med GFR 10–80 ml/min sammenlignet med GFR > 80 ml/min. Hos personer med GFR < 10 ml/min steg Cmax og AUC0-120 med henholdsvis 61 % og 35 % sammenlignet med personer med GFR > 80 ml/min.

Efter en enkeltdosis på 1 g azithromycin blev der ikke observeret nogen virkning hos patienter med GFR 10-80 ml/min. Der blev observeret statistisk signifikant forskel mellem patienter med GFR < 10 ml/min og patienter med GFR > 80 ml/min: AUC0-120 (8,8 µg·t/ml vs. 11,7 µg·t/ml), Cmax (1,0 µg·t/ml vs. 1,6 µg·t/ml) og CLr (2,3 ml/min/kg vs. 0,2 ml/min/kg).

*Nedsat leverfunktion*

Hos patienter med mild (Klasse A) til moderat (Klasse B) nedsat leverfunktion er der ikke tegn på udpræget ændring i farmakokinetiske data for azithromycin i serum sammenlignet med dem med normal leverfunktion. Hos patienter med nedsat leverfunktion, synes urinclearance af azithromycin at stige, måske for at kompensere for reduceret hepatisk clearance.

**5.3** **Non-kliniske sikkerhedsdata**

I dyrestudier hvor der blev administreret doser 40 gange højere end de kliniske doser, forårsagede azithromycin reversibel fosfolipidose normalt uden mærkbare toksikologiske konsekvenser. Azithromycin har ikke forårsaget toksiske reaktioner hos patienter ved administration som anbefalet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Citronsyre, vandfrit (E330)

Natriumhydroxid (til pH-justering)

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke fortyndes med andre lægemidler med undtagelse af dem, der er angivet i pkt. 6.6.

Der må ikke indgives andre indholdsstoffer via infusion i den samme intravenøse dropslange.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Koncentreret opløsning efter rekonstitution (i henhold til instruktion)

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet ved anvendelse i 24 timer ved 25 °C og ved 2-8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks, medmindre metoden for rekonstituering forebygger risikoen for mikrobiologisk kontaminering. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold, brugerens ansvar.

Fortyndet opløsning, fremstillet i henhold til instruktion

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet ved anvendelse i 24 timer ved 25 °C og i 3 dage ved 2-8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal fortyndede opløsninger bruges omgående. Hvis de ikke bruges omgående, er brugsopbevaringstiden og -betingelserne før brug af den fortyndede opløsning brugerens ansvar og vil normalt ikke overstige 24 timer ved 2-8 °C, medmindre fortyndingen er sket under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

For opbevaring efter rekonstituering og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5** **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hætteglas i klart glas forseglet med en grå bromobutyl gummipakning og en aluminiumshætte med en aftagelig forsegling i plast, pakket i en papæske.

Pakningsstørrelser: 1 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6** **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Azithromycin 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning fås i enkeltdosis hætteglas.

Rekonstitution

Initialopløsningen af azithromycin fremstilles ved at tilsætte 4,8 ml sterilt vand til injektionsvæske til hætteglasset, og ryste hætteglasset indtil hele lægemidlet er opløst. Det anbefales at der anvendes en standard 5 ml sprøjte for at sikre, at den nøjagtige mængde på 4,8 ml af det sterile vand til injektionsvæsker tilsættes.

1 ml af den rekonstituerede opløsning indeholder azithromycindihydrat svarende til 100 mg azithromycin (100 mg/ml).

Fortynding

Tilføj 5 ml azithromycinopløsning (100 mg/ml) til en passende mængde kompatibel infusionsvæske for at fremstille den færdige azithromycin infusionsvæske, opløsning med en koncentration på enten 1,0 mg/ml eller 2,0 mg/ml.

|  |  |
| --- | --- |
| **Endelig koncentration af infusionsvæske** | **Mængde infusionsvæske** |
| 1,0 mg/ml | 500 ml |
| 2,0 mg/ml | 250 ml |

Det rekonstituerede pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning kan fortyndes med følgende infusionsvæsker:

* 0,9 % natriumchlorid
* 0,45 % natriumchlorid
* 5 % glucose
* Ringer-Laktat
* 5 % glucose og 0,45 % natriumchloridopløsning med 20 mEq KCl
* 5 % glucose og Ringer-Laktat
* 5 % glucose og 0,3 % natriumchlorid infusionsvæske
* 5 % glucose og 0,45 % natriumchlorid infusionsvæske.

Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler i suspension inden brugen. Hvis der ses partikler i den rekonstituerede opløsning, skal opløsningen kasseres.

Varighed af infusion: Se pkt. 4.2.

Azithromycin må ikke administreres som en intravenøs bolus eller en intramuskulær injektion.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Macure Pharma ApS

Hejrevej 39

2400 København NV

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

65942

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

2. september 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

19. marts 2024