

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amzolytic 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli sisältää atsitromysiinidihydraattia vastaten 500 milligrammaa atsitromysiiniä, jolloin käyttökuntoon saatetun liuoksen pitoisuus on 100 mg/ml.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi injektioampulli sisältää apuaineiden osana 114 mg (4,96 mmol) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Valkoinen tai lähes valkoinen jauhe.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Atsitromysiinille herkkien mikrobien (esimerkiksi *Legionella pneumophila*) aiheuttaman kotisyntyisen keuhkokuumeen (CAP) laskimonsisäinen hoito.

Atsitromysiinille herkkien mikrobien aiheuttaman sisäsynnytintulehduksen (PID) laskimonsisäinen hoito.

Antibakteeristen aineiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

##### *Aikuisten keuhkokuume*

Suosittelun annos aikuisten keuhkokuumeopotilaiden hoitoon on 500 mg yhtenä päivittäisenä annoksena laskimoon vähintään kahtena peräkkäisenä päivänä. Laskimoon annetun hoidon jälkeen hoitoa jatketaan antamalla 500 mg atsitromysiiniä suun kautta kerran päivässä yhteensä enintään 7–10 päivän ajan. Suun kautta annettavaan hoitoon siirtyminen perustuu lääkärin arvioon ja kliiniseen vasteeseen.

##### *Aikuisten sisäsynnytintulehdus*

Suosittelun annos aikuisten sisäsynnytintulehduksen (PID) sairastavien potilaiden hoitoon on 500 mg yhtenä päivittäisenä annoksena laskimoon yhtenä tai kahtena päivänä. Laskimoon annetun hoidon jälkeen hoitoa jatketaan antamalla 250 mg atsitromysiiniä suun kautta kerran päivässä yhteensä enintään 7 päivän ajan. Suun kautta annettavaan hoitoon siirtyminen perustuu lääkärin arvioon ja kliiniseen vasteeseen.

##### *Iäkkäät potilaat*

Annosta ei tarvitse muuttaa. Iäkkäille potilaille käytetään samaa annosta kuin muillekin aikuisille.

Koska iäkkäillä potilailla voi esiintyä proarytmisiä tiloja, sydämen rytmihäiriöiden ja käännyvien kärkeiden takykardian riskin takia suositellaan erityistä varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

#### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta (GFR 10–80 ml/min). On noudatettava varovaisuutta, kun atsitromysiiniä annetaan potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 10 ml/min) (ks. kohta 4.4 ja kohta 5.2).

#### *Heikentynyt maksan toiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikkea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

#### *Pediatriset potilaat*

Laskimonsisäisen atsitromysiinihoidon turvallisuutta ja tehoa lasten infektioiden hoidossa ei ole varmistettu.

#### Antotapa

Laskimoon (käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen) vähintään 60 minuuttia kestävässä infuusiona. Valmistetta ei saa antaa bolusinjektiona laskimoon eikä lihaksensisäisenä injektiona (ks. kohta 4.4).

Atsitromysiinipitoisuuden ja infuusionopeuden tulee olla joko 1 mg/ml kolmen tunnin ajan tai 2 mg/ml yhden tunnin ajan.

Katso kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antamista.

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### *Allergiset reaktiot*

Erytromysiinin ja muiden makrolidiantibioottien tavoin myös atsitromysiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu harvinaisia vakavia allergisia reaktioita, kuten angioedeemaa ja anafylaksia (harvoin kuolemaan johtavaa), ihoreaktioita, kuten akuuttia yleistynyttä eksantemaattista pustuloosia (AGEP), Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista dermaalista nekrolyysia (harvoin kuolemaan johtavaa) sekä lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilista reaktiota (DRESS). Jotkin näistä reaktioista ovat aiheuttaneet uusiutuvia oireita ja vaatineet pitkäaikaista seuranta- ja hoitoa. Jos potilas saa allergisen reaktion, hoito on lopetettava ja on aloitettava asianmukainen hoito. On muistettava, että allergiaoireet voivat palata, kun niiden oireenmukainen hoito lopetetaan.

#### *Heikentynyt maksan toiminta*

Koska atsitromysiini eliminoituu pääasiassa maksan kautta, sitä on käytettävä varoen potilailla, joilla on vakava maksasairaus. Haittavaikutuksina on ilmoitettu maksan toimintahäiriöitä, hepatiittia, obstruktiivista ikterusta, maksanekroosia ja maksan vajaatoimintaa. Joissakin tapauksissa nämä ovat johtaneet kuolemaan. Atsitromysiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu fulminantti hepatiitti -tapauksia, jotka voivat johtaa henkeä uhkaavaan maksan vajaatoimintaan (ks. kohta 4.8). Joillakin potilailla on saattanut olla aiempi maksasairaus tai he ovat saattaneet käyttää muita hepatotoksisia lääkevalmisteita.

Jos havaitaan maksan toimintahäiriöön viittaavia merkkejä tai oireita (esimerkiksi nopeasti kehittyvä voimattomuus, johon liittyy keltaisuutta, tummavirtsaisuus, verenvuotoherkkyys tai maksaenkefalopatia), maksan toiminta on tutkittava heti toimintakokeilla/-tutkimuksilla. Jos potilaalla on maksan toimintahäiriö, atsitromysiinihoito on lopetettava.

#### *Infantiili hypertrofinen mahanportin ahtauma (IHPS)*

Vastasyntyneillä on ilmoitettu infantilia hypertrofista mahanportin ahtaumaa (IHPS) atsitromysiinihoidon yhteydessä (hoitoa annettu 42 päivän ikään asti). Vanhempia ja hoitajia on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos lapsi oksentelee tai on ärtyinen syöttämisen yhteydessä.

#### *Torajyvääkaloidit:*

Torajyvääkaloidien ja makrolidiantibioottien yhteiskäytön on todettu nopeuttavan ergotismin kehittymistä. Torajyvääkaloidien ja atsitromysiinin yhteisvaikutuksista ei ole tehty tutkimuksia. Ergotismin teoreettisen mahdollisuuden takia atsitromysiiniä ja torajyväjohdannaisia ei pidä käyttää samanaikaisesti.

#### *Superinfektiot*

Kuten yleensäkin antibioottihoitojen yhteydessä, suositellaan seuraamaan herkkyydeltään alentuneiden organismien, kuten sienten, aiheuttamien superinfektioiden merkkejä.

#### *Clostridium difficile -bakteeriin liittyvä ripuli*

*Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttamaa ripulia on ilmoitettu lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös atsitromysiinin, käytön yhteydessä. Vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Antibioottihoito muuttaa koolonin normaaliflooraa, mikä voi johtaa *C. difficile* liikakasvuun.

*C. difficile* tuottamat toksini A ja B edesauttavat *Clostridium difficile* -bakteeriin liittyvän ripulin (CDAD) kehittymistä. Hypertoksiineja tuottavat *C. difficile* -kannat lisäävät sairastuvuutta ja kuolleisuutta, sillä nämä infektiot voivat olla resistenttejä antibioottihoitolle ja saattavat vaatia kolektomian. CDAD:n mahdollisuus on siksi otettava huomioon kaikilla potilailla, joilla on antibioottien käytön jälkeen ripuli. Sairaushistoria on selvitettävä huolellisesti, sillä CDAD:tä on raportoitu yli kahdenkin kuukauden kuluttua bakteerilääkkeiden käytöstä.

#### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

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

#### *Sydän*

Sydämen repolarisaatio- ja QT-ajan pidentymistä ja siten sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian riskin suurentumista on havaittu makrolidien, myös atsitromysiinin, käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Seuraavat tilanteet voivat suurentaa kammioarytmioiden (myös kääntyvien kärkien takykardian) riskiä ja niistä voi seurata sydänpysähdys (joskus kuolemaan johtava). Atsitromysiiniä on siksi käytettävä varoen potilailla (etenkin naisilla ja iäkkäillä potilailla), joilla on ennestään jokin rytmihäiriöille altistava tila, kuten

- synnynnäinen tai todettu QT-ajan pidentymä
- samanaikainen hoito muilla QT-aikaa pidentävillä lääkeaineilla, kuten luokan IA (kinidiini ja prokaiiniamidi) ja luokan III (dofetiliidi, amiodaroni ja sotaloli) rytmihäiriölääkkeillä, sisapridillä ja terfenadiinilla, psykoosilääkkeillä (kuten pimotsidi), masennuslääkkeillä (kuten sitalopraami) ja fluorokinoloneilla (kuten moksifloksasiini ja levofloksasiini)
- elektrolyyttitasapainon häiriö, etenkin hypokalemia tai hypomagnesemia
- kliinisesti merkittävä bradykardia, sydämen rytmihäiriö tai vaikea sydämen vajaatoiminta.

#### *Myasthenia gravis*

Myasthenia gravis -taudin oireiden pahenemista ja alkamista on ilmoitettu atsitromysiinihoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.8).

#### *Pediatriset potilaat*

Laskimonsisäisen atsitromysiinihoidon turvallisuutta ja tehoa lasten infektioiden hoidossa ei ole varmistettu.

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

### Laskimoon antaminen

Atsitromysiini annetaan laskimoon (ohjeiden mukaisen käyttövalmiiksi saattamisen ja laimentamisen jälkeen). Antokerran kesto on vähintään 60 minuuttia. **Valmistetta ei saa antaa bolusinjektiona laskimoon eikä lihaksensisäisenä injektiona (ks. kohta 4.4 ja kohta 6.6).**

### *Infuusiokohdan reaktiot*

Vapaaehtoisille koehenkilöille annettiin infuusioliuosta, jonka pitoisuus oli yli 2,0 mg/ml. Heillä esiintyi infuusiokohdan reaktioita (paikallista kipua ja tulehdusta infuusiokohdassa). Suuria pitoisuuksia on siksi vältettävä.

Tämä lääkevalmiste sisältää 114 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 5,7 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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

*Antasidit:* Farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa selvitettiin antasidin ja suun kautta otetun atsitromysiinin samanaikaista käyttöä, ei havaittu vaikutusta biologiseen kokonaisuhyötyosuuteen, vaikka seerumin huippupitoisuudet laskivat noin 24 %. Jos potilas käyttää sekä atsitromysiiniä että antasideja, näitä lääkevalmisteita ei pidä ottaa samanaikaisesti. Antasidit on otettava vähintään tuntia aikaisemmin tai kaksi tuntia myöhemmin kuin atsitromysiini.

*Setiritsiini:* Terveillä vapaaehtoisilla tutkittiin atsitromysiinin (5 päivän hoito-ohjelma) ja 20 mg setiritsiinin samanaikaista käyttöä. Vakaan tilan pitoisuudessa ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia eikä merkittäviä muutoksia QT-ajassa.

*Didanosiiini (dideoksi-inosiini):* Kuudelle hiv-positiiviselle tutkittavalle annettiin atsitromysiiniä 1200 mg/vrk ja didanosiiiniä 400 mg/vrk samanaikaisesti, eikä tällä näytynyt olevan vaikutusta didanosiiinin vakaan tilan farmakokinetiikkaan lumelääkkeeseen verrattuna.

*Digoksiini ja kolkisiini (p-glykoproteiinin substraattit):* Makrolidiantibioottien, atsitromysiini mukaan lukien, samanaikaisen käytön P-glykoproteiinin substraattien (kuten digoksiinin ja kolkisiinin) kanssa on ilmoitettu nostavan P-gp-substraatin pitoisuutta seerumissa. Jos atsitromysiiniä ja P-gp-substraatteja, kuten digoksiiniä, annetaan samanaikaisesti, tämä riski on otettava huomioon. Seerumin digoksiinipitoisuuden kliininen seuranta ja mahdollinen kontrollointi on tarpeen atsitromysiinihoidon aikana ja sen jälkeen.

*Tsidovudiini:* Atsitromysiinin 1000 mg:n kerta-annokset tai toistuvat 1200 tai 600 mg:n annokset vaikuttivat vain vähän tsidovudiinin tai sen glukuronidimetaboliitin farmakokinetiikkaan plasmassa tai erittymiseen virtsaan. Atsitromysiini nosti kuitenkin fosforyloidun tsidovudiinin (kliinisesti aktiivinen metaboliitti), pitoisuuksia ääreisverenkierron mononukleaarisoluisissa. Löydöksen kliininen merkitys on epäselvä, mutta siitä saattaa olla hyötyä potilaille.

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

*Torajyväjohdannaiset (ergotamiini):* Atsitromysiinin ja torajyväjohdannaisten samanaikaiseen käyttöön liittyy teoreettinen yhteisvaikutusten mahdollisuus (ks. kohta 4.4).

*Sytokromi P450-järjestelmä:* Farmakokineettisiä tutkimuksia on tehty atsitromysiinin ja seuraavien merkittävässä määrin sytokromi P450-entsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden samanaikaisesta käytöstä.

*Atorvastatiini:* Atorvastatiinin (10 mg päivässä) ja atsitromysiinin (500 mg päivässä) samanaikainen käyttö ei muuttanut atorvastatiinin pitoisuutta plasmassa (HMG CoA-reduktaasin inhibitiomäärityksen

perusteella). Atsitromysiiniä ja statiineja samanaikaisesti saaneilla potilailla on kuitenkin lääkkeen markkinoille tulon jälkeen ilmoitettu rabdomyolyyysitapauksia.

*Karbamatsepiini:* Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa annettiin samanaikaisesti karbamatsepiinia ja atsitromysiiniä, ei havaittu merkittäviä muutoksia karbamatsepiinin tai sen aktiivisen metaboliitin pitoisuuksissa plasmassa.

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

*Suun kautta otettavat kumariinityypiset antikoagulantit:* Farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa atsitromysiini ei muuttanut varfariinin 15 mg kerta-annoksen antikoagulanttista vaikutusta terveillä vapaaehtoisilla tutkittavilla. Atsitromysiinin ja suun kautta otettavien kumariinityypisten antikoagulanttien samanaikaisen käytön yhteydessä on markkinoille tulon jälkeen raportoitu antikoagulaation voimistumista. Vaikka syy-seuraussuhdetta ei olekaan vahvistettu, protrombiinajan seurantatiheyteen on kiinnitettävä huomiota atsitromysiinin ja suun kautta otettavien kumariinityypisten antikoagulanttien yhteiskäytössä.

*Siklosporiini:* Kun terveille vapaaehtoisille tutkittaville annettiin farmakokineettisessä tutkimuksessa 500 mg/vrk atsitromysiiniä suun kautta kolmen päivän ajan ja sen jälkeen 10 mg/kg siklosporiinia kerta-annoksena suun kautta, siklosporiinin  $C_{\max}$  ja  $AUC_{0-5}$  suurenvat merkittävästi. Tämän takia näiden lääkeaineiden samanaikaista antamista on syytä harkita tarkoin ja varovaisuutta noudattaen. Jos yhteiskäyttö on välttämätöntä, siklosporiinin pitoisuuksia on seurattava ja annosta muutettava tarpeen mukaan.

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

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

*Indinaviiri:* 1200 mg kerta-annos atsitromysiiniä ei vaikuttanut tilastollisesti merkitsevästi indinaviirin farmakokinetiikkaan, kun indinaviiria annettiin 800 mg kolme kertaa päivässä viiden päivän ajan.

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

*Midatsolaami:* Terveillä vapaaehtoisilla atsitromysiinin (500 mg päivässä kolmen päivän ajan) samanaikainen käyttö ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä muutoksia midatsolaamin (15 mg kerta-annos) farmakokinetiikkaan eikä farmakodynamiikkaan.

*Nelfinaviiri:* Atsitromysiinin (1200 mg) ja nelfinaviirin (750 mg kolmesti päivässä, vakaa tila) samanaikaisen antamisen seurauksena atsitromysiinin pitoisuus suureni. Kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia ei havaittu eikä annosta tarvitse muuttaa.

*Rifabutiini:* Atsitromysiinin ja rifabutiinin samanaikainen anto ei vaikuta kummankaan lääkevalmisteen pitoisuuksiin seerumissa. Atsitromysiinin ja rifabutiinin samanaikaisen käytön yhteydessä on havaittu neutropeniaa. Syy-yhteyttä samanaikaiseen atsitromysiinin käyttöön ei ole vahvistettu (ks. kohta 4.8).

*Sildenafil:* Terveillä vapaaehtoisilla miehillä ei havaittu atsitromysiinin (500 mg päivässä 3 päivän ajan) vaikuttavan sildenafilin tai sen tärkeimmän verenkierron esiintyvän metaboliitin AUC- ja  $C_{\max}$ -arvoihin.

*Terfenadiini:* Farmakokineettisissä tutkimuksissa ei ole havaittu näyttöä atsitromysiinin ja terfenadiinin välisistä yhteisvaikutuksista. Joissakin harvoissa ilmoitetuissa tapauksissa yhteisvaikutuksen mahdollisuutta ei ole voitu täysin sulkea pois, mutta mitään spesifistä näyttöä yhteisvaikutuksesta ei ole.

*Teofylliini:* Kliinisesti merkittävästä farmakokineettisestä yhteisvaikutuksesta ei havaittu merkkejä, kun atsitromysiiniä ja teofylliiniä annettiin samanaikaisesti terveille vapaaehtoisille.

*Triatsolaami:* Neljälletoista terveelle vapaaehtoiselle annettiin ensimmäisenä päivänä 500 mg atsitromysiiniä sekä toisena päivänä 250 mg atsitromysiiniä ja 0,125 mg triatsolaamia. Merkittävää vaikutusta triatsolaamin farmakokineettisiin muuttujiin ei havaittu verrattuna triatsolaamin antamiseen yhdessä lumelääkkeen kanssa.

*Trimetopriimi/sulfametoksatsoli:* Kun trimetopriimi/sulfametoksatsolihdistelmää (160 mg/800 mg) annettiin 7 päivän ajan ja seitsemäntenä hoitopäivänä annettiin myös 1200 mg atsitromysiiniä, atsitromysiini ei vaikuttanut merkittävästi trimetopriimin eikä sulfametoksatsolin huippupitoisuuteen, kokonaisaltistukseen näille aineille eikä niiden erittymiseen virtsaan. Seerumin atsitromysiinipitoisuudet vastasivat muissa tutkimuksissa mitattuja pitoisuuksia.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Atsitromysiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa. Eläimillä tehdyissä lisääntymistoksisuuskokeissa atsitromysiinin osoitettiin läpäisevän istukan, mutta teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu. Atsitromysiinin turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu vaikuttavan aineen osalta. Siksi atsitromysiiniä saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoidon hyödyt ylittävät sen riskit.

##### Imetys

Kirjallisuudessa julkaistujen niukkojen tietojen mukaan atsitromysiiniä erittyy ihmisen rintamaitoon ja sen arvioitu suurin mediaaniannos rintamaidossa on 0,10,7 mg/kg/vrk. Rintaruokituilla lapsilla ei ole havaittu vakavia atsitromysiinin aiheuttamia haittavaikutuksia.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai keskeytetäänkö/jätetäänkö aloittamatta atsitromysiinihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

##### Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa todettiin tiineyden laskua atsitromysiinin antamisen jälkeen. Tämän havainnon merkitys ihmisen kannalta on tuntematon.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Atsitromysiinin vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole näyttöä.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa tai lääkkeen markkinoille tulon jälkeen. Kaikki haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10.000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.



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

<b>Elinluokka</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutukset</b>
Infektiot	Melko harvinainen	Kandidaasi, emätintulehdus, keuhkokuume, sieni-infektio, bakteeri-infektio, nielutulehdus, maha-suolitulehdus, hengityselinsairaus, nuha, sammus
	Tuntematon	Pseudomembranoottinen koliitti (ks. kohta 4.4)
Veri ja imukudos	Melko harvinainen	Leukopenia, neutropenia, eosinofilia
	Tuntematon	Trombosytopenia, hemolyytinen anemia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Angioedeema, yliherkkyys
	Tuntematon	Anafylaktinen reaktio (ks. kohta 4.4)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	Ruokahaluttomuus
Psykykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Hermostuneisuus, unettomuus
	Harvinainen	Kiihtymys
	Tuntematon	Aggressiivisuus, ahdistuneisuus, sekavuus, harha-aistimukset
Hermosto	Yleiset	Päänsärky
	Melko harvinainen	Huimaus, uneliaisuus, makuhäiriöt, tuntoaistimushäiriöt
	Tuntematon	Pyörtyminen, kouristukset, puutumisen, psykomotorinen yliaktiivisuus, haistamiskyvyttömyys, maistamiskyvyttömyys, hajuharhat, myasthenia gravis (ks. kohta 4.4)
Silmät	Melko harvinainen	Näön heikkeneminen
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	Korvaoireet, kierto huimaus
	Tuntematon	Kuulon heikkeneminen, myös kuuroutuminen, ja/tai tinnitus
Sydän	Melko harvinainen	Sydämentykytykset
	Tuntematon	Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4), rytmihäiriö (ks. kohta 4.4) mukaan lukien kammiotakykardia, QT-ajan piteneminen EKG:ssä (ks. kohta 4.4).
Verisuonisto	Melko harvinainen	Kuumat aallot
	Tuntematon	Hypotonia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Dyspnea, nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli
	Yleinen	Oksentelu, vatsakipu, pahoinvointi
	Melko harvinainen	Ummetus, ilmavaivat, ruoansulatushäiriö, gastriitti, dysfagia, vatsan turvotus, suun

		kuivuminen, röyhtäily, suun haavaumat, lisääntynyt syljeneritys
	Tuntematon	Haimatulehdus, kielen värjäytyminen
Maksa ja sappi	Harvinainen	Maksan toimintahäiriöt, obstruktiivinen ikterus
	Tuntematon	Maksan vajaatoiminta (harvinaisissa tapauksissa kuolemaan johtava) (ks. kohta 4.4), fulminantti hepatiitti, maksanekroosi
Iho ja ihonalainen kudus	Melko harvinainen	Ihottuma, kutina, urtikaria, dermatiitti, ihon kuivuus, liukahikoilu
	Harvinainen	Valoherkkyys, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)*, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS)*
	Tuntematon	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Nivelrikko, myalgia, selkäkipu, niskakipu
	Tuntematon	Nivelkipu
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Virtsamisvaivat, munuaiskipu
	Tuntematon	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinen nefriitti
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen	Metrorragia, kiveskipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Pistokohdan kipu, pistokohdan tulehdus
	Melko harvinainen	Turvotus, voimattomuus, huonovointisuus, väsymys, kasvojen turvotus, rintakipu, kuume, kipu, ääreisalueiden turvotus
Tutkimukset	Yleinen	Lymfosyyttiarvon pieneneminen, eosinofiiliarvon suureneminen, veren bikarbonaattiarvon pieneneminen, basofiiliarvon suureneminen, monosyyttiarvon suureneminen, neutrofiiliarvon suureneminen
	Melko harvinainen	Aspartaattiaminotransferaasiarvon suureneminen, alaniiniaminotransferaasiarvon suureneminen, veren bilirubiiniarvon suureneminen, veren urea-arvon suureneminen, veren kreatiniiniarvon suureneminen, epänormaali veren kaliumarvo, veren alkalifosfataasiarvon suureneminen, kloridiarvon suureneminen, glukoosiarvon suureneminen, verihytaleiden lisääntyminen, hematokriittiarvon pieneneminen, bikarbonaattiarvon suureneminen, epänormaali natriumpitoisuus
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Melko harvinainen	Toimenpiteen jälkeiset komplikaatiot

\* Haittavaikutusten esiintymistiheys on ilmoitettu 95 %:n luottamusvälin arvioituna ylärajana, joka on laskettu ”kolmen säännön” perusteella.

**Haittavaikutukset, jotka mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvät *Mycobacterium avium* -kompleksin aiheuttaman infektion ennaltaehkäisyyn ja hoitoon kliinisten tutkimusten ja markkinoille tulon jälkeisen seurannan perusteella. Nämä haittavaikutukset poikkeavat nopeavaikutteisten tai depotmuotoisten lääkemuoje n yhteydessä raportoiduista haittavaikutuksista joko tyypiltään tai esiintymistiheydeltään:**

Elinluokka	Yleisyys	Haittavaikutukset
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Ruokahaluttomuus
	Yleinen	Huimaus, päänsärky, tuntoaistimushäiriö, makuhäiriöt
	Melko harvinainen	Puutuminen
Silmät	Yleinen	Näön heikkeneminen
Kuulo ja tasapainoelin	Yleiset	Kuuroutumisen
	Melko harvinainen	Kuulon heikkeneminen, tinnitus
Sydän	Melko harvinainen	Sydämentykytykset
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ilmavaivat, epämukava tunne vatsassa, löysät ulosteet
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Ihottuma, kutina
	Melko harvinainen	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, valoherkkyys
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Nivelkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsymys
	Melko harvinainen	Voimattomuus, huonovointisuus

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

[www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi) Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri PL 55 00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Suosittelua annostusta suurempien annosten haittavaikutukset olivat samanlaisia kuin haittavaikutukset normaaliannoksen jälkeen. Yliannostustapauksissa lääkehiilen antaminen, yleinen oireenmukainen hoito sekä elintoimintoja tukevat hoidot tulevat kyseeseen tarpeen mukaan.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

## 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Makrolidit, ATC-koodi: J01FA10.

Atsitromysiini on ensimmäinen atsalidien ryhmään kuuluva makrolidiantibiootti. Se eroaa kemiallisesti erytromysiinistä. Molekyylillä muodostetaan lisäämällä erytromysiini A:n laktonirenkaaseen tyypiatomi. Atsitromysiinin kemiallinen nimi on 9-deoksi-9a-atsa-9a-metyyli-9a-homoerytromysiini A. Molekyyllipaino on 749,0 g/mol.

### Vaikutusmekanismi

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

### Sydämen elektrofysiologia

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

### Resistenssimekanismi

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

Tärkein ribosomaalinen muuttuminen, joka aiheuttaa makrolidien heikomman sitoutumisen, on 23S rRNA:n adeniinin posttranskriptionaalinen (N6)-dimetylaatio nukleotidissa A2058 (*E. coli* -numerointijärjestelmä) *erm*-geenien (erytromysiiniribosomimetylaasigeeni) koodaamien metylaasien vaikutuksesta. Ribosomaalisesta muuttumisesta johtuu usein myös ristiresistenssi (MLS<sub>B</sub>-fenotyyppi) muille antibioottiluokille, joiden ribosomien sitoutumiskohdat ovat osittain samoja kuin makrolidien: näitä ovat linkosamidit (mukaan lukien klindamysiini) ja streptogramiini B:t (joihin kuuluu esimerkiksi kinupristiiniin/dalfoprismiiniin kinupristiiniiniosa). Eri *erm*-geenejä esiintyy eri bakteerilajeilla, erityisesti streptokokeilla ja stafylokokeilla. Makrolidiherkkyyteen voivat vaikuttaa myös harvemmin esiintyvät mutaatiot nukleotideissa A2058 ja A2059, joissakin muissa 23S rRNA:n kohdissa tai ribosomaalisten proteiinien L4 ja L22 suurissa alayksiköissä.

Kaksi dominoivaa geeniä, *mef* ja *erm*, määräävät *Streptococcus pneumoniae* ja *Streptococcus pyogenes* in isolaattien resistenssin. *Mef*-geeni koodaa virtauspumpua, joka välittää resistenssiä ainoastaan 14- ja 15-jäsenisille makrolideille. *Mef*-geeni on kuvattu myös monilla muilla lajeilla. *Erm*-geeni koodaa 23S-rRNA:n metyyli transferaasia, joka lisää metyyli ryhmiä 23S rRNA:n adeniiniin 2058 (*E. coli* rRNA:n numerointijärjestelmä).

Ulosvirtauspumpuja esiintyy monilla lajeilla, kuten *Haemophilus influenzae* kaltaisilla gramnegatiivisilla lajeilla (jolloin ne voivat saada aikaan luontaisesti korkeampia MIC-arvoja) ja stafylokokeilla. Streptokokeilla ja enterokokeilla 14-jäsenisiä (esimerkiksi erytromysiini) ja 15-jäsenisiä (esimerkiksi atsitromysiini) makrolideja koodaavaa ulosvirtauspumpua koodaavat *mef*(A)-geenit.

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

Herkkyyssääntelyä tehtäessä tulee käyttää standardoituja laboratoriomenetelmiä, kuten esim. Clinical and Laboratory Standards Institutin (CLSI) kuvaamat menetelmät. Näitä ovat esimerkiksi laimennusmenetelmät (MIC-määrittäminen) ja kiekkoherkkyyssmenetelmät. Sekä CLSI että EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) tarjoavat tulkintakriteereitä näille menetelmille.

Useiden tehtyjen tutkimusten perusteella suositellaan, että atsitromysiinin aktiivisuutta testataan *in vitro* huoneenlämmössä elatusaineen fysiologisen pH:n varmistamiseksi. Hiilidioksidipaineen nosto, jota usein käytetään streptokokkeihin, anaerobisiin bakteereihin ja joskus myös muihin lajeihin, laskee elatusaineen pH-arvoa. Tällä on haitallisempi vaikutus atsitromysiinin kuin muiden makrolidien tehokkuuteen.

EUCAST on määrittänyt atsitromysiinin herkkyyden raja-arvot MIC-määrityksen perusteella. EUCAST-herkkyydskriteerit esitetään seuraavassa taulukossa.

*EUCASTin MIC-raja-arvot (11.4.2022) – Pienin bakteerin kasvun estävä atsitromysiinipitoisuus (MIC)*

Patogeeni	Herkkä	Resistentti
<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

Lähde: EUCAST-verkkosivusto

Seuraavat bakteerit ovat herkkiä atsitromysiinille *in vitro*:

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

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

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

Sukupuolitauteja aiheuttavat patogeenit: *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi* ja *Neisseria gonorrhoeae*.

Muut organismit: *Borrelia burgdorferi* (Lymen taudin aiheuttaja), *Chlamydia pneumoniae*, *Toxoplasma gondii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycobacterium avium intracellulare*, *Pneumocystis carinii*, *Campylobacter*-lajit ja *Listeria monocytogenes*.

Atsitromysiini tehoaa vaihtelevasti *Escherichia coliin*, *Salmonelloihin*, *Enterobacter*-lajeihin sekä *Aeromonas hydrophilaan* ja *Klebsiella*-lajeihin, ja siksi herkkyydsmääritykset on tehtävä.

Seuraavat bakteerit ovat resistenttejä atsitromysiinille *in vitro*:

Grampositiiviset aerobiset bakteerit: *Streptococcus faecalis* (*enterococcus*) ja muut erytromysiinille resistentit kannat sekä metisilliinille resistentit stafylokokit.

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

## Kliinis-farmakologiset tiedot

### *Keuhkokuumeen hoito*

Avoimessa ei-vertailevassa tutkimuksessa potilaat saivat atsitromysiiniä ensin infuusiona laskimoon 2–5 päivänä ja sen jälkeen suun kautta niin, että koko hoito-ohjelma kesti 7–10 päivää. Arvioitavissa olevista potilaista 88 %:n (74/84) hoitotulos oli kliinisesti onnistunut (toipuminen ja tilan kohentuminen) 10–14 päivää hoidon jälkeen, ja 4–6 viikkoa hoidon jälkeen vastaava lukema oli 86 % (73/85).

Avoimessa satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa vertailtiin atsitromysiiniä (laskimoon ja suun kautta annettuna) kefuroksiimiin (laskimoon ja suun kautta annettuna, lisäksi tarvittaessa erytromysiiniä). Näiden kahden hoidon välillä ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja.

Näissä tutkimuksissa *Legionella pneumophila* -potilaiden kokonaisparanemisaste oli 84 % (16/19). Avoimessa ei-vertailevassa tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli todettu *Legionella pneumophila* (seroryhmä 1) spesifisellä virtsan antigeenitestillä, osallistujat saivat atsitromysiiniä ensin laskimoon ja sitten suun kautta. 10–14 päivää hoidon jälkeen 17:stä arvioitavissa olevasta potilaasta 16 oli kliinisesti terveitä, ja 4–6 viikon jälkeen 20 potilasta 20:stä oli kliinisesti terveitä.

### *Sisäsynnytintulehduksen (PID) hoito*

Avoimen tutkimuksen tulokset osoittavat, että kolme hoito-ohjelmaa - 1. atsitromysiini, 2. atsitromysiini/metronidatsoli sekä 3. doksisykliini, metronidatsoli, kefoksitiini ja probenesidi - ovat teholtaan ja turvallisuudeltaan keskenään verrannollisia akuutin PID:n hoidossa. Toisessa avoimessa vertailevassa tutkimuksessa akuuttia sisäsynnytintulehdusta sairastavia potilaita hoidettiin laskimoon/suun kautta annetulla atsitromysiinillä taikka laskimoon annetulla atsitromysiinillä + laskimoon/suun kautta annetulla metronidatsolilla taikka suun kautta annetulla doksisykliinillä + laskimoon/suun kautta annetulla amoksisilliini-klavulaanihappolla. Myös nämä hoito-ohjelmat olivat teholtaan ja turvallisuudeltaan verrattavissa toisiinsa. Näiden tutkimustulosten mukaan hoidon kokonaisuonnistumisaste oli vähintään 97 % kaikissa ryhmissä hoidon päättyessä ja vähintään 96 % taudinaiheuttajista oli häädetty. Seurannassa havaittiin, että vähintään 90 % taudinaiheuttajista oli häädetty.

## Pediatriiset potilaat

Pediatriisilla potilailla tehtyjen tutkimusten arvioinnin perusteella atsitromysiiniä ei suositella lasten malarian hoitoon yksilääkehoitona eikä yhdessä klorokiinin, artemisiinin tai näiden johdannaisen kanssa, sillä vertailukelpoisuutta komplisoitumattoman malarian hoitoon suositeltujen lääkkeiden kanssa ei pystytä osoittamaan.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Ihmisellä atsitromysiini jakautuu laajasti koko elimistöön, ja biologinen hyötyosuus on noin 37 %. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 2–3 tunnissa.

### Jakautuminen

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

Ihmisellä tehtyjen farmakokineettisten tutkimusten mukaan kudoksista mitatut atsitromysiinipitoisuudet ovat huomattavasti suurempia (jopa 50-kertaiset verrattuna huippupitoisuuteen plasmassa). Atsitromysiini sitoutuu siis voimakkaasti kudoksiin. Kohdekudoksissa (kuten keuhkoissa, kitarisoissa ja eturauhasessa) pitoisuus ylittää 500 mg kerta-annoksen jälkeen näissä kudoksissa todennäköisesti esiintyvien taudinaiheuttajien MIC<sub>90</sub>-arvot.

### *Infuusiohoito*

Kun sairaalassa hoidettaville keuhkokuumeopotilaille annettiin 500 mg atsitromysiiniä (2 mg/ml) tunnin kestävästä infuusiona laskimoon kerran päivässä 2–5 päivän ajan,  $C_{\max} \pm SD$  oli keskimäärin  $3,63 \pm 1,60$  mikrogrammaa/ml, pienin arvo 24 tunnin aikana oli  $0,20 \pm 0,15$  mikrogrammaa/ml, ja  $AUC_{24}$  oli  $9,60 \pm 4,80$  mikrogrammaa h/ml.

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin 500 mg atsitromysiiniä (1 mg/ml) kolme tuntia kestävästä infuusiona laskimoon,  $C_{\max} \pm SD$  oli keskimäärin  $1,14 \pm 0,14$  mikrogrammaa/ml, pienin arvo 24 tunnin aikana oli  $0,18 \pm 0,02$  mikrogrammaa/ml, ja  $AUC_{24}$  oli  $8,03 \pm 0,86$  mikrogrammaa h/ml.

### *Suun kautta annettu hoito*

Kun atsitromysiiniä annettiin suun kautta 600 mg vuorokaudessa, suurin pitoisuus plasmassa ( $C_{\max}$ ) oli 1. päivänä keskimäärin 0,33 mikrogrammaa/ml ja 22. päivänä keskimäärin 0,55 mikrogrammaa/ml. Leukosyyteistä (hajapesäkkeisen MAC-infektion pääkohde) mitattu huippupitoisuus oli keskimäärin 252 mikrogrammaa/ml ( $\pm 49\%$ ). Arvo pysyi yli 146 mikrogrammassa/ml ( $\pm 33\%$ ) 24 tunnin ajan vakaassa tilassa.

### Eliminaatio

Eliminaatiovaiheen puoliintumisaika plasmassa on lähes sama kuin puoliintumisaika kudoksissa eli 2–4 vuorokautta. Laskimoon annetusta atsitromysiiniannoksesta noin 12 % erittyy muuttumattomana virtsaan kolmen päivän kuluessa, suurin osa jo ensimmäisten 24 tunnin aikana. Suun kautta annettu atsitromysiini eliminoituu muuttumattomana lääkeaineena pääasiassa sappiteitse. Ihmisen sappinesteestä on mitattu erittäin suuria muuttumattoman atsitromysiinin pitoisuuksia sekä metaboliitteja, jotka ovat muodostuneet N- ja O-demetylaation, desosamiini- ja aglykonirenkaiden hydroksylaation ja kladinoosikonjugaatin pilkkoutumisen kautta. Kudosnäytteille tehtyjen nestekromatografisten ja mikrobiologisten määritysten vertailu viittaa siihen, että metaboliitit eivät osallistu atsitromysiinin mikrobiologiseen aktiivisuuteen.

### Farmakokinetiikka erityisissä potilasryhmissä

#### *Iäkkäät*

Viiden päivän hoidon jälkeen iäkkäillä vapaaehtoisilla tutkittavilla (> 65 v.) havaittiin hieman suurempia  $AUC$ -arvoja kuin nuoremmilla vapaaehtoisilla tutkittavilla (< 40 v.). Näitä eroja ei kuitenkaan pidetä kliinisesti merkittävänä, joten annosten muuttamista ei ole tarpeen suositella.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

1 gramman kerta-annos atsitromysiiniä suun kautta kasvatti lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla (glomerulussuodosnopeus 10–80 ml/min)  $C_{\max}$ :n keskiarvoa 5,1 % ja  $AUC_{0-120}$ :n keskiarvoa 4,2 % munuaisten normaaliin toimintaan verrattuna (GFR > 80 ml/min). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla  $C_{\max}$ :n keskiarvo kasvoi 61 % ja  $AUC_{0-120}$ :n keskiarvo 35 % normaaliarvoihin verrattuna.

1 gramman kerta-annos atsitromysiiniä suun kautta ei vaikuttanut farmakokinetiikkaan potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (GRF 10–80 ml/min). Tilastollisesti merkitseviä eroja todettiin potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 10 ml/min), verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaalia:  $AUC_{0-120}$  (8,8 mikrogrammaa-h/ml vs. 11,7 mikrogrammaa-h/ml),  $C_{\max}$  (1,0 mikrogrammaa-h/ml vs. 1,6 mikrogrammaa-h/ml) ja  $CL_r$  (2,3 ml/min/kg vs. 0,2 ml/min/kg).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Atsitromysiinin farmakokinetiikan seerumissa ei ole todettu muuttuvan merkittävästi lievää (luokka A) tai keskivaikeaa (luokka B) maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna potilaisiin, joiden maksa toimii normaalisti. Maksan vajaatoimintapotilailla atsitromysiinin kertyminen virtsaan vaikuttaa lisääntyvän, mahdollisesti vähentyneen maksapuhdistuman kompensoimiseksi.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Sitruunahappo, vedetön (E330)  
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Mitään muita aineita ei saa infusoida saman laskimokanyylin kautta.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

*Konsentraattiliuos (ohjeiden mukaisen) valmistuksen jälkeen:*

Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu 24 tunnin ajalta 25 °C:ssa ja 2–8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta katsottuna valmiste on käytettävä heti, ellei käyttövalmiiksi saattamisen menetelmä estä mikrobikontaminaatiota.

Ellei valmistetta käytetä heti, käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

*Ohjeiden mukaisesti valmistetut laimennetut liuokset:*

Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu 24 tunnin ajalta 25 °C:ssa ja 72 tunnin ajalta 2–8 °C:ssa.

Mikrobiologisesta näkökulmasta katsottuna laimennetut liuokset on käytettävä heti. Jos laimennettua liuosta ei käytetä heti, käytön aikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eikä niiden yleensä tulisi ylittää 24:ää tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä oloissa.

### **6.4 Säilytys**

Avaamaton injektiopullo: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytysolosuhteet lääkevalmisteen käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen, katso kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskootti)**

Pahvikoteloon pakattu kirkas lasinen injektiopullo, joka on suljettu harmaalla bromobutyylimuovipallalla, alumiinisinetillä ja muovisella nostokorkilla.

Pakkauksessa on yksi injektiopullo, joka sisältää kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**



Amzolynic 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos toimitetaan kerta-annoksina injektiopulloissa.

#### Käyttökuntoon saattaminen

Atsitromysiinin kantaliuos valmistetaan lisäämällä injektiopulloon 4,8 ml injektioneiteisiin käytettävää steriiliä vettä ja ravistelemalla injektiopulloa, kunnes kaikki kuiva-aine on liennut. Jotta voidaan varmistaa, että injektioneiteisiin käytettävän steriilin veden tilavuus on tasan 4,8 ml, suositellaan käyttämään standardoitua 5 millilitran ruiskua.

Yksi millilitra käyttökuntoon saatettua liuosta sisältää atsitromysiinihydraattia määrän, joka vastaa 100:aa milligrammaa atsitromysiiniä (100 mg/ml).

#### Laimentaminen

Lisää 5 ml käyttökuntoon saatettua atsitromysiiniliuosta (100 mg/ml) asianmukaiseen määrään sopivaa infuusioliuosta saadaksesi infuusiota varten käyttövalmiiksi laimennetun atsitromysiiniliuoksen, jonka pitoisuus on joko 1,0 mg/ml tai 2,0 mg/ml.

<b>Käyttövalmiiksi laimennetun infuusioliuoksen pitoisuus</b>	<b>Infuusioliuoksen määrä</b>
1,0 mg/ml	500 ml
2,0 mg/ml	250 ml

Käyttövalmiiksi saatettu kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, voidaan laimentaa seuraavilla infuusioliuoksilla:

- 0,9-prosenttinen natriumkloridi
- 0,45-prosenttinen natriumkloridi
- 5-prosenttinen glukoosi
- Ringerin laktaattiliuos
- 5-prosenttinen glukoosi 0,45-prosenttisessä natriumkloridissa, joka sisältää 20 mEq KCl
- 5-prosenttinen glukoosi Ringerin laktaattiliuoksessa
- 5-prosenttinen glukoosi 0,3-prosenttisessä natriumkloridissa
- 5-prosenttinen glukoosi 0,45-prosenttisessä natriumkloridissa

Parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten esiintymisen varalta ennen antamista. Jos käyttövalmiissa liuoksessa havaitaan hiukkasia, lääke-liuos on hävitettävä.

Infuusion kesto: ks. kohta 4.2.

Amzolynic-valmistetta ei saa antaa boluksena laskimoon eikä lihaksensisäisenä injektiona.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Macure Pharma ApS  
Hejrevej 39  
2400 Kööpenhamina  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

39040

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

<Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}>

<Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}>

<[Täytetään kansallisesti]>

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30-06-2022

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amzolynic 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje flaska innehåller azitromycindihydrat motsvarande 500 mg azitromycin, vilket ger 100 mg/ml koncentrat efter rekonstituering.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje flaska innehåller 114 mg (4,96 mmol) natrium som en beståndsdel i hjälpämnena.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Vitt till benvitt pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Intravenös behandling av samhällsförvärd pneumoni orsakad av mikroorganismer som är känsliga mot azitromycin, bland annat *Legionella pneumophila*.

Intravenös behandling av bäckeninflammation (PID) orsakad av mikroorganismer som är känsliga mot azitromycin.

Officiella riktlinjer om korrekt användning av antibiotika ska beaktas.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### *Pneumoni hos vuxna*

Rekommenderad dos för behandling av samhällsförvärd pneumoni hos vuxna patienter är 500 mg som intravenös infusion en gång dagligen i minst två dagar. Intravenös behandling ska följas av oral administrering av 500 mg azitromycin dagligen upp till totalt 7-10 dagars behandling. Övergång till oral behandling ska ske enligt läkares ordination baserat på klinisk respons.

##### *Bäckeninflammation hos vuxna*

Rekommenderad dos för behandling av bäckeninflammation (PID) hos vuxna patienter är 500 mg som intravenös infusion en gång dagligen i en eller två dagar. Den intravenösa behandlingen ska följas av oral administrering av 250 mg azitromycin dagligen upp till totalt 7 dagars behandling. Övergång till oral behandling ska ske enligt läkares ordination baserat på klinisk respons.

##### *Äldre*

Ingen dosjustering krävs. Samma dos ska användas för äldre patienter som för vuxna.

Eftersom proarytmiska tillstånd kan förekomma hos äldre patienter rekommenderas särskild försiktighet på grund av risken för hjärtarytmi och torsades de pointes (se avsnitt 4.4).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 10-80 ml/min). Försiktighet bör iaktas när azitromycin administreras till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (GFR < 10 ml/min) (se avsnitt 4.4 och avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

#### *Pediatrisk population*

Erfarenhet av säkerhet och effekt från behandling med intravenöst azitromycin vid infektioner hos barn saknas.

#### Administreringssätt

För intravenös infusion (efter rekonstituering och spädning) under minst 60 minuter. Beredningen ska inte ges som intravenös bolusinjektion eller intramuskulär injektion (se avsnitt 4.4).

Koncentration och infusionshastighet för azitromycin ska vara antingen 1 mg/ml under tre timmar eller 2 mg/ml under en timme..

Anvisningar om rekonstituering och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen (azitromycin), andra makrolid- eller ketolidantibiotika eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### *Allergiska reaktioner*

Som med erytromycin och andra makrolidantibiotika har sällsynta fall av allvarliga allergiska reaktioner, inklusive angioödem och anafylaxi (sällan med dödlig utgång), hudreaktioner som akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (sällan med dödlig utgång) och läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) rapporterats. Några av dessa reaktioner resulterade i återkommande symtom och krävde en längre tid för observation och behandling. Om en allergisk reaktion uppstår ska användningen av läkemedlet avbrytas och lämplig behandling påbörjas. Var medveten om att de allergiska symtomen kan återkomma när den symtomatiska behandlingen avslutas.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Eftersom levern är den huvudsakliga eliminationsvägen för azitromycin bör azitromycin användas med försiktighet hos patienter med signifikant leversjukdom. Avvikande leverfunktion, hepatit, obstruktionsikterus, levernekros och leversvikt har rapporterats, i vissa fall med dödlig utgång. Fall av fulminant hepatit, potentiellt med livshotande leversvikt har rapporterats med azitromycin (se avsnitt 4.8). Vissa patienter kan ha haft tidigare leversjukdom eller tagit andra hepatotoxiska läkemedel.

I händelse av tecken och symtom på leverdysfunktion, till exempel snabb utveckling av asteni med gulsot, mörk urin, blödningsbenägenhet eller hepatisk encefalopati, bör leverfunktionstester/undersökningar genomföras omedelbart. Om leverdysfunktion uppstår ska azitromycinbehandling avbrytas.

#### *Infantil hypertrofisk pylorusstenos (IHPS)*

Infantil hypertrofisk pylorusstenos (IHPS) har rapporterats efter behandling med azitromycin hos nyfödda (behandling fram till den 42:a levnadsdagen). Föräldrar och vårdgivare bör informeras om att kontakta läkare om kräkning eller irritabilitet uppstår vid matning.

#### *Ergotalkaloider*

Samtidig administrering av ergotalkaloider och makrolidantibiotika har visats accelerera utvecklingen av ergotism. Inga studier av interaktion mellan ergotalkaloider och azitromycin har utförts. På grund av den teoretiska risken för ergotism bör samtidig administrering av azitromycin och ergotderivat undvikas.

#### *Superinfektioner*

Liksom med andra antibiotika rekommenderas uppföljning med tanke på tecken på superinfektion med icke-känsliga organismer, inklusive svamp.

#### *Diarré orsakad av Clostridium difficile*

Diarré orsakad av *Clostridium difficile* har rapporterats vid användning av nästan alla antibakteriella medel inklusive azitromycin. Svårighetsgraden kan variera från lindrig diarré till dödlig kolit. Behandling med antibiotika påverkar den normala floran i kolon, vilket kan leda till överväxt av *C. difficile*.

*C. difficile* bildar toxin A och B som bidrar till uppkomst av diarré orsakad av *Clostridium difficile* (CDAD). Hypertoxinbildande stammar av *C. difficile* orsakar ökad morbiditet och mortalitet eftersom dessa infektioner kan vara resistent mot antimikrobiell behandling och kan kräva kolektomi. Därför ska CDAD övervägas hos patienter som fått diarré efter antibiotikabehandling. Noggrann medicinsk anamnes är nödvändig eftersom CDAD har rapporterats inträffa under två månader efter administrering av antibakteriella medel.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (GFR <10 ml/min) har 33 % ökning observerats vid systemisk exponering för azitromycin (se avsnitt 5.2).

#### *Hjärtat*

Förlängd repolarisation och förlängt QT-intervall som medför risk för att utveckla hjärtarytmi och torsades de pointes har rapporterats vid behandling med andra makrolider, inklusive azitromycin (se avsnitt 4.8). Eftersom följande situationer kan leda till en ökad risk för ventrikulära arytmier (inklusive torsades de pointes) vilket i sin tur kan leda till hjärtstopp (ibland med dödlig utgång) ska azitromycin användas med försiktighet till patienter med pågående proarytmiska tillstånd (särskilt kvinnor och äldre patienter) t.ex. patienter:

- med kongenital eller dokumenterad QT-förlängning
- som får samtidig behandling med andra aktiva substanser som förlänger QT-intervall, t.ex. antiarytmika av klass IA (kinidin och prokainamid) och klass III (dofetilid, amiodaron och sotalol), cisaprid och terfenadin, antipsykotika (t.ex. pimozid), antidepressiva medel (t.ex. citalopram) och fluorokinoloner (t.ex. moxifloxacin och levofloxacin).
- med elektrolytstörningar, särskilt vid hypokalemi och hypomagnesemi
- med kliniskt relevant bradykardi, hjärtarytmi och allvarlig hjärtsvikt.

#### *Myastenia gravis*

Försämring av symtom och debut av myastenia gravis har rapporterats hos patienter som har fått behandling med azitromycin (se avsnitt 4.8).

#### *Pediatrisk population*

Erfarenhet av säkerhet och effekt från behandling med intravenöst azitromycin vid infektioner hos barn saknas.

Erfarenhet av säkerhet och effekt från behandling med azitromycin vid infektioner med *Mycobacterium avium* Complex (MAC) hos barn saknas.

### Intravenös administrering

Azitromycin ska administreras intravenöst (efter rekonstituering och spädning enligt anvisningarna) under minst 60 minuter. **Beredningen ska inte administreras som bolusinjektion eller intramuskulär injektion (se avsnitt 4.2 och 6.6).**

### *Reaktioner vid infusionsstället*

Frivilliga försökspersoner som fick infusionslösning i koncentrationer över 2,0 mg/ml fick reaktioner på infusionsstället (lokal smärta och inflammation på infusionsstället), varför högre koncentrationer bör undvikas.

Detta läkemedel innehåller 114 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordsalt) per flaska motsvarar 5,7 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

*Antacida:* I en farmakokinetisk studie som undersökte effekterna av samtidig administrering av antacida med oralt azitromycin sågs ingen effekt på den totala biotillgängligheten, även om maximala serumkoncentrationer minskade med cirka 24 %. Hos patienter som behandlas med både azitromycin och antacida ska läkemedlen inte administreras samtidigt. Antacida bör tas minst en timme före eller två timmar efter azitromycin.

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

*Didanosin (dideoxyinosin):* Samtidig administrering av azitromycin (1 200 mg dagligen) och didanosin (400 mg dagligen) till 6 HIV-positiva patienter visades inte ge någon effekt på farmakokinetiken vid steady-state för didanosin.

*Digoxin och kolkicin (P-glykoprotein-substrat):* Samtidig administrering av makrolidantibiotika (inklusive azitromycin) med P-gp-substrat (t.ex. digoxin och kolkicin) har rapporterats resultera i ökade serumkoncentrationer av P-gp-substratet. Om azitromycin och P-gp-substrat, som digoxin, administreras samtidigt måste denna risk beaktas. Klinisk övervakning och eventuellt mätning av digoxinkoncentrationen i serum är nödvändigt under och efter behandling med azitromycin.

*Zidovudin:* Engångsadministrering av 1 000 mg azitromycin och upprepad administrering av 1 200 mg eller 600 mg azitromycin hade endast liten effekt på plasmakinetiken eller urinutsöndringen av zidovudin eller dess glukuronidmetabolit. Administrering av azitromycin ökade dock koncentrationerna av fosforylerad zidovudin (den kliniskt aktiva metaboliten) i perifera mononukleära blodceller. Den kliniska betydelsen av denna upptäckt är oklar, men det kan vara till fördel för patienterna.

Azitromycin har inga signifikanta interaktioner med cytokrom P450-systemet i levern. Det antas inte genomgå de farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner som ses med erytromycin och andra makrolider. Hepatisk cytokrom P450-induktion eller inaktivering via cytokrom-metabolitkomplex förekommer inte med azitromycin.

*Ergotaminderivat (ergotamin):* Det finns en teoretisk möjlighet för interaktion vid samtidig användning av azitromycin och ergotaminderivat (se avsnitt 4.4).

*Cytokrom P450-systemet:* Farmakokinetiska studier har utförts vid samtidig administrering av azitromycin och följande läkemedel, kända för att genomgå betydande cytokrom P450-medierad metabolism.

*Atorvastatin:* Samtidig administrering av atorvastatin (10 mg dagligen) och azitromycin (500 mg dagligen) påverkade inte plasmakoncentrationen av atorvastatin (baserat på ett HMG-CoA-reduktas-

inhibitionstest). Fall av rabdomyolys hos patienter som får azitromycin samtidigt med statiner har dock rapporterats efter godkännande för försäljning.

*Karbamazepin:* I en farmakokinetisk interaktionsstudie på friska frivilliga sågs ingen signifikant effekt på plasmanivåerna av karbamazepin eller dess aktiva metabolit hos patienter som samtidigt fick azitromycin.

*Cimetidin:* I en farmakokinetisk studie sågs ingen effekt på farmakokinetiken för azitromycin av en engångsdos av cimetidin, när den gavs 2 timmar före azitromycin.

*Orala antikoagulantia av kumarintyp:* I en farmakokinetisk interaktionsstudie ändrade azitromycin inte den antikoagulerande effekten av en 15 mg engångsdos av warfarin administrerat till friska frivilliga. Det finns rapporter mottagna efter lansering om förstärkt antikoagulationseffekt efter samtidig administrering av azitromycin och orala antikoagulantia av kumarintyp. Även om ett orsakssamband inte har fastställts, bör man beakta frekvensen av övervakning av protrombintiden när azitromycin används hos patienter som får orala antikoagulantia av kumarintyp.

*Ciklosporin:* I en farmakokinetisk studie med friska frivilliga som fick en oral dos azitromycin på 500 mg/dag i 3 dagar och därefter en oral engångsdos på 10 mg/kg ciklosporin, var de resulterande  $C_{\max}$  och  $AUC_{0-5}$  för ciklosporin signifikant förhöjda. Därför bör försiktighet iakttas vid övervägande av samtidig administrering av dessa läkemedel. Om samtidig behandling med dessa läkemedel är nödvändig ska nivåerna av ciklosporin övervakas och dosen justeras i enlighet med detta.

*Efavirenz:* Samtidig administrering av en engångsdos azitromycin (600 mg) och efavirenz (400 mg dagligen i 7 dagar) resulterade inte i några kliniskt betydelsefulla farmakokinetiska interaktioner.

*Flukonazol:* Samtidig administrering av en engångsdos azitromycin (1 200 mg) förändrade inte farmakokinetiken för en engångsdos flukonazol (800 mg). Total exponering och halveringstid för azitromycin var oförändrade vid samtidig administrering av flukonazol. Emellertid observerades en kliniskt icke-signifikant minskning i  $C_{\max}$  (18 %) för azitromycin.

*Indinavir:* Samtidig administrering av en engångsdos azitromycin (1 200 mg) hade ingen statistiskt signifikant effekt på farmakokinetiken för indinavir, administrerat som 800 mg tre gånger dagligen under 5 dagar.

*Metylprednisolon:* I en farmakokinetisk interaktionsstudie på friska frivilliga hade azitromycin ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för metylprednisolon.

*Midazolam:* Hos friska frivilliga har samtidig administrering av azitromycin (500 mg/dag under 3 dagar) inte orsakat kliniskt signifikanta förändringar i farmakokinetiken och farmakodynamiken för midazolam (engångsdos på 15 mg).

*Nelfinavir:* Samtidig administrering av azitromycin (1 200 mg) och nelfinavir vid steady-state (750 mg 3 gånger dagligen) resulterade i ökad koncentration av azitromycin. Inga kliniskt relevanta biverkningar observerades och ingen dosjustering krävs.

*Rifabutin:* Samtidig administrering av azitromycin och rifabutin påverkade inte serumkoncentrationerna för något av läkemedlen. Neutropeni observerades hos de personer som fick samtidig behandling med azitromycin och rifabutin. Ett orsakssamband till kombinationen med azitromycin inte fastställts (se avsnitt 4.8).

*Sildenafil:* Hos friska frivilliga män fanns det inga tecken på effekt av azitromycin (500 mg dagligen under 3 dagar) på  $AUC$  och  $C_{\max}$  för sildenafil eller dess huvudsakliga cirkulerande metabolit.

*Terfenadin:* Farmakokinetiska studier har inte rapporterat några tecken på interaktion mellan azitromycin och terfenadin. Ett fåtal fall har rapporterats där risken för en sådan interaktion inte helt kunnat uteslutas, men det finns inga bevis för en sådan interaktion.

*Teofyllin:* Det finns inga belägg för någon klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion mellan azitromycin och teofyllin vid samtidig administrering till friska frivilliga.

*Triazolam:* Hos 14 friska frivilliga hade samtidig administrering av azitromycin (500 mg på dag 1 och 250 mg på dag 2) och triazolam (0,125 mg på dag 2) ingen signifikant effekt på någon av de farmakokinetiska parametrarna för triazolam jämfört med triazolam och placebo.

*Trimetoprim/sulfametoxazol:* Samtidig administrering av trimetoprim/sulfametoxazol (160 mg/800 mg) under 7 dagar med azitromycin 1200 mg på dag 7 hade ingen signifikant effekt på maximala koncentrationer, total exponering eller urinutsöndring, vare sig för trimetoprim eller för sulfametoxazol. Serumkoncentrationerna av azitromycin var liknande de som setts i andra studier.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av azitromycin hos gravida kvinnor. I reproduktionstoxikologiska studier på djur visades azitromycin passera placenta, men inga teratogena effekter observerades. Säkerheten för azitromycin har inte bekräftats med avseende på den aktiva substansen under graviditet. Azitromycin bör därför endast ges under graviditet om nyttan överväger risken.

##### Amning

Begränsad information i den publicerade litteraturen tyder på att azitromycin förekommer i bröstmjölks med en uppskattad maximal mediandos på 0,1 till 0,7 mg/kg/dag. Inga allvarliga biverkningar av azitromycin hos ammade spädbarn har observerats.

Ett beslut måste fattas om amningen ska avbrytas eller om man ska avbryta/avstå från behandling med azitromycin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

##### Fertilitet

I fertilitetsstudier med råttor observerades reducerade dräktighetsfrekvenser efter administrering av azitromycin. Relevansen av dessa fynd för människa är okänd.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns ingen evidens för att azitromycin har någon påverkan på förmågan att köra bil eller använda maskiner.

#### 4.9 Biverkningar

Följande biverkningar har identifierats i kliniska prövningar eller efter godkännandet för försäljning. Alla biverkningar är förtecknade efter organsystem och frekvens: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

**Biverkningar som skulle kunna vara eller sannolikt är relaterade till azitromycin baserat på resultat från kliniska prövningar och övervakning efter godkännandet för försäljning:**

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Kandidos, vaginal infektion, lunginflammation, svampinfektion, bakteriell infektion, faryngit, gastroenterit, respiratorisk sjukdom, rinit, svampinfektion i munnen



	Ingen känd frekvens	Pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.4)
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Leukopeni, neutropeni, eosinofili
	Ingen känd frekvens	Trombocytopeni, hemolytisk anemi
Immunsystemet	Mindre vanliga	Angioödem, överkänslighet
	Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion (se avsnitt 4.4)
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Anorexi
Psyksiska störningar	Mindre vanliga	Nervositet, sömnproblem
	Sällsynta	Agitation
	Ingen känd frekvens	Aggressivitet, ångest, delirium, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Yrsel, sömnighet, dysgeusi, parestesi
	Ingen känd frekvens	Synkope, kramper, hypestesi, psykomotorisk överaktivitet, anosmi, ageusi, parosmi, myastenia gravis (se avsnitt 4.4)
Ögon	Mindre vanliga	Synnedsättning
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Öronproblem, vertigo
	Ingen känd frekvens	Hörselnedsättning inklusive dövhet och/eller tinnitus
Hjärtat	Mindre vanliga	Hjärtklappning
	Ingen känd frekvens	Torsades de pointes (se avsnitt 4.4), arytm (se avsnitt 4.4) inklusive ventrikulär takykardi, förlängt QT-intervall på EKG (se avsnitt 4.4)
Blodkärl	Mindre vanliga	Värmevallningar
	Ingen känd frekvens	Hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Dyspné, epistaxis
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré
	Vanliga	Kräkningar, magsmärtor, illamående
	Mindre vanliga	Förstoppning, gasbildning, dyspepsi, gastrit, dysfagi, uppsvälld buk, muntorrhet, rapning, sårbildning i munnen, ökad salivavsöndring
	Ingen känd frekvens	Pankreatit, missfärgning av tungan
Lever och gallvägar	Sällsynta	Onormal leverfunktion, obstruktionsikterus
	Ingen känd frekvens	Leversvikt (i sällsynta fall med dödlig utgång) (se avsnitt 4.4), fulminant hepatit, levernekros
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Hudutslag, klåda, nässelutslag, dermatit, torr hud, hyperhidros
	Sällsynta	Ljuskänslighet, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)*, läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)*
	Ingen känd frekvens	Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme

Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Osteoartrit, myalgi, ryggsmärtor, nacksmärtor
	Ingen känd frekvens	Artralgi
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Dysuri, njursmärta
	Ingen känd frekvens	Akut njursvikt, interstitiell nefrit
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Metrorragi, testikelsjukdom
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Smärta vid injektionsstället, inflammation vid injektionsstället
	Mindre vanliga	Ödem, asteni, sjukdomskänsla, trötthet, ansiktsödem, bröstsmärta, pyrexia, smärta, perifert ödem
Undersökningar	Vanliga	Minskat antal lymfocyter, ökat antal eosinofiler, minskad mängd bikarbonat i blodet, ökat antal basofiler, ökat antal monocyter, ökat antal neutrofiler
	Mindre vanliga	Förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt alanintransaminas, förhöjt bilirubin i blodet, förhöjt blodurea, förhöjt kreatinin i blodet, förhöjt kalium i blodet, ökning av alkalisk fosfatas i blodet, ökad mängd klorid, förhöjt glukos, ökat antal trombocyter, sänkt hematokrit, ökad mängd bikarbonat, onormala mängder natrium
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mindre vanliga	Komplikationer efter kirurgiska ingrepp

\* Frekvens av biverkningar som rapporteras som uppskattad övre gräns för 95 % konfidensintervall beräknat enligt "regeln om 3".

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

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Metabolism och nutrition	Vanliga	Anorexi
	Vanliga	Yrsel, huvudvärk, parestesi, dysgeusi
	Mindre vanliga	Hypestesi
Ögon	Vanliga	Synnedsättning
Öron och balansorgan	Vanliga	Dövhhet
	Mindre vanliga	Hörselnedsättning, tinnitus
Hjärtat	Mindre vanliga	Hjärtklappning
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré, magsmärta, illamående, flatulens, obehag från buken, lös avföring
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Hepatit
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag, klåda
	Mindre vanliga	Stevens-Johnsons syndrom, ljuskänslighet
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Artralgi
	Vanliga	Trötthet

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga	Asteni, sjukdomskänsla
-------------------------------------------------------------	----------------	------------------------

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

De biverkningar som inträffade vid högre doser än de rekommenderade liknade dem som inträffade vid normala doser. I händelse av överdosering är aktivt kol, allmän symptomatisk behandling och stödåtgärder indikerade vid behov.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Makrolider, ATC-kod: J01FA10

Azitromycin är det första makrolidantibiotikumet som tillhör azalidgruppen. Kemiskt skiljer det sig från erytromycin. Molekylen byggs upp genom att en kväveatom läggs till laktoringen av erytromycin A. Det kemiska namnet på azitromycin är 9-deoxy-9a-aza-9a-metyl-9a-homoerytromycin A. Molekylvikten är 749,0 g/mol.

#### Verkningsmekanism

Azitromycin binder sig till 23S rRNA:t som finns i den ribosomala subenheten 50S. Läkemedlet blockerar proteinsyntesen genom att hämma transpeptiderings-/translokations-steget under proteinsyntesen och genom att hämma uppbyggnaden av den ribosomala subenheten 50S.

#### Hjärtats elektrofysiologi

Förlängning av QTc-intervallet studerades i en randomiserad, placebokontrollerad parallell studie bland 116 friska frivilliga försökspersoner som fick 1 000 mg klorokin antingen som monoterapi eller i kombination med azitromycin. Samtidig administrering av azitromycin ökade QTc-intervallet på ett dos- och koncentrationsberoende sätt. Jämfört med klorokin som monoterapi sågs maximala genomsnittliga (95 % övre gräns för konfidensintervall) öknings i QTc med 5 ms (10 ms), 7 ms (12 ms) och 9 ms (14 ms) vid samtidig behandling med 500 mg, 1 000 mg respektive 1 500 mg azitromycin en gång dagligen.

#### Resistensmekanism

De två vanligaste resistensmekanismerna hos makrolidantibiotika, inklusive azitromycin, är modifikation av målstrukturerna (oftast genom metylering av 23S rRNA) samt aktiv efflux. Förekomsten av dessa resistensmekanismer varierar mellan olika släkten och inom samma släkte kan resistensfrekvensen variera efter geografisk ort.

Den viktigaste ribosomala modifikationen som leder till nedsatt bindning av makrolider utgörs av posttranskriptionell (N<sub>6</sub>)-dimetylering av adenin i nukleotid A2058 (*Escherichia coli*-numrering) i 23S rRNA under inverkan av metylaser som kodas av *erm* gener (erytromycin ribosom metylas-gener). Ribosomala modifikationer bestämmer ofta förekomsten av korsresistens (MLS<sub>B</sub>-fenotyp) mot andra antibiotikaklasser, vars ribosomala bindningsställen överlappar med makrolidernas bindningsställen:

linkosamiderna (inklusive klindamycin) och B-streptograminerna (som t.ex. innehåller kinopristinkomponenten i kinopristin/dalfopristin). Olika *erm*-gener förekommer i olika bakteriesläkten, särskilt bland streptokocker och stafylokocker. Känsligheten för makrolider kan också påverkas av mindre frekventa mutationer i nukleotiderna A2058 och A2059 och på vissa andra ställen i 23S rRNA eller i den stora underenheten av de ribosomala proteinerna L4 och L22.

Det finns två dominerande gener som bestämmer resistensen hos isolat av *Streptococcus pneumoniae* och *Streptococcus pyogenes*: *mef* och *erm*. *Mef*-genen kodar för en effluxpump som förmedlar resistens mot enbart makroliderna 14- och 15-. *Mef*-genen har också beskrivits i en rad andra släkter. *Erm*-genen kodar för ett 23S-rRNA-metyltransferas som lägger till metylgrupper till adenin 2058 i 23S rRNA (numreringsystemet för *E. coli* rRNA).

Effluxpumpar finns hos ett antal arter, inklusive gramnegativa släkter som *Haemophilus influenzae* (där de kan orsaka endogena högre MIC-värden) och hos stafylokocker. I streptokocker och enterokocker kodar *mef(A)*-genen för en effluxpump som kodar för 14- och 15-ledade makrolider (vilket inkluderar erytromycin respektive azitromycin).

#### Metod för att bestämma bakteriers känslighet för azitromycin *in vitro*

Känslighetstester bör utföras med hjälp av standardiserade laboratoriemetoder, t.ex. de som beskrivs av CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute. Dessa omfattar utspädningsmetoder (MIC-bestämning) och diskdiffusionsmetoder. Både CLSI och EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) tillhandahåller tolkningskriterier för dessa metoder.

Baserat på ett antal studier rekommenderas att azitromycins aktivitet testas *in vitro* vid rumstemperatur för att säkerställa ett fysiologiskt pH i odlingsmediet. Ökat koldioxidtryck, som ofta används för streptokocker och anaeroba bakterier och ibland även för andra släkter, leder till sänkt pH-värde i odlingsmediet. Detta har en större negativ effekt på azitromycins styrka än på andra makrolider.

EUCAST har identifierat brytpunkter för azitromycinkänslighet baserat på MIC-bestämning. Känslighetskriterierna enligt EUCAST redovisas i tabellen nedan.

*MIC-brytpunkter enligt EUCAST MIC (2022-04-11) – Minsta hämmande koncentration av azitromycin (MIC)*

Patogen	Känsliga	Resistenta
<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

Källa: EUCAST:s webbplats

#### Följande bakterier är känsliga för azitromycin *in vitro*:

Grampositiva aerobiska bakterier: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (beta-hemolytiska streptokocker grupp A), *Streptococcus pneumoniae*, alfa-hemolytiska streptokocker (viridansgruppen), andra streptokocker och *Corynebacterium diphtheriae*.

Gramnegativa aerobiska bakterier: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Acinetobacter*-släktet, *Yersinia*-släktet, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Shigella*-släktet, *Pasteurella*-släktet och *Pibraholiosis*-släktet, *Vibrio cholerae* och *parahaemolyticus*, *Plesiomonas shigelloides*.

Anaeroba bakterier: *Bacteroides fragilis* och bacteroides-släktet, *Clostridium perfringens*, Peptostreptococcus-släktet, *Fusobacterium necrophorum* och *Propionibacterium acnes* och Peptococcus-släktet.

Patogener för sexuellt överförbara sjukdomar: *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi* och *Neisseria gonorrhoeae*.

Andra organismer: *Borrelia burgdorferi* (patogen av neuroborrelios), *Chlamydia pneumoniae*, *Toxoplasma gondii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycobacterium avium intracellulare*, *Pneumocystis carinii*, campylobacter-släktet och *Listeria monocytogenes*.

Azitromycin har varierande effekt mot *Escherichia coli*, *Salmonellae*, enterobacter-släktet och *Aeromonas hydrophila* samt Klebsiella-släktet, varför känslighetstester bör utföras.

Följande bakterier är resistenta mot azitromycin in vitro:

Grampositiva aerobiska bakterier: *Streptococcus faecalis* (enterokocker) och andra erytromycinresistenta stammar samt stammar av meticillinresistenta stafylokocker.

Gramnegativa aerobiska bakterier: Proteus-släktet, Serratia-släktet, Morganella-släktet och *Pseudomonas aeruginosa*.

#### Kliniska farmakologiska data

##### *Behandling av lunginflammation*

I en öppen icke jämförande studie fick patienterna azitromycin, först som en intravenös infusion i 2 till 5 dagar och sedan oralt under en fullständig behandlingskur på 7 till 10 dagar. Kliniskt framgångsrika resultat (återhämtning och förbättrat tillstånd) 10-14 dagar efter behandlingen hade uppnåtts hos 88 % (74/84) och 4-6 veckor efter behandlingen hos 86 % (73/85) av de utvärderingsbara patienterna.

I en öppen, randomiserad kontrollerad studie där azitromycin (intravenöst och oralt) jämfördes med cefuroxim (intravenöst och oralt, med erytromycin vid behov) observerades inga statistiskt signifikanta skillnader mellan de två behandlingarna.

I dessa studier var den totala återhämtningsgraden hos patienter som testade positivt för *Legionella pneumophila* 84 % (16/19). I en öppen, icke jämförande studie där patienterna testade positivt för *Legionella pneumophila* (serogrupp 1) med ett specifikt urinagentest fick deltagarna azitromycin först intravenöst och sedan oralt. 10-14 dagar efter behandlingen var 16 av de 17 utvärderingsbara patienterna kliniskt friska, och efter 4-6 veckor var 20 av 20 patienter kliniskt friska.

##### *Behandling av bäckeninflammation (PID)*

Resultaten av en öppen studie visar att tre behandlingsregimer (azitromycin mot azitromycin/metronidazol mot doxycyklin, metronidazol, cefoxitin och probenecid) är jämförbara när det gäller effekt och säkerhet vid akut PID. I en annan öppen jämförande studie på patienter med akut bäckeninflammation behandlades patienterna med azitromycin intravenöst/oralt, respektive azitromycin intravenöst + metronidazol intravenöst/oralt, respektive doxycyklin oralt + amoxicillin-klavulansyra intravenöst/oralt. Även dessa behandlingsregimer var jämförbara när det gäller effekt och säkerhet. Baserat på dessa studieresultat var den totala frekvensen av framgångsrika behandlingar minst 97 % i alla grupper i slutet av behandlingen, och minst 96 % av patogenerna hade utplånats. Vid uppföljningen hade minst 90 % av patogenerna försvunnit.

##### Pediatrik population

Efter utvärdering av studier utförda på barn rekommenderas inte användning av azitromycin för behandling av malaria hos barn, varken som monoterapi eller i kombination med klorokin, artemisinin eller derivat därav, eftersom jämförbarhet med de malarialäkemedel som rekommenderas för behandling av okomplicerad malaria inte kan påvisas.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Hos människor distribueras azitromycin i stor utsträckning i hela kroppen och dess biotillgänglighet är cirka 37 %. Maximala plasmanivåer uppnås efter 2-3 timmar.

### Distribution

I djurstudier har höga koncentrationer av azitromycin uppmätts i fagocyter. I experimentella modeller frigörs högre koncentrationer av azitromycin under aktiv fagocytos än i icke-stimulerade fagocyter. I djurmodeller leder detta till att högre koncentrationer av azitromycin levereras till infektionsstället.

Farmakokinetiska studier på människor har visat att koncentrationerna av azitromycin som uppmäts i vävnader är märkbart högre (upp till 50 gånger högre än den högsta plasmakoncentrationen). Detta tyder på att azitromycin binder starkt till vävnader. Koncentrationer i målvävnader (t.ex. lungor, tonsiller och prostata) överstiger MIC<sub>90</sub> för troliga patogener efter en engångsdos på 500 mg.

### *Infusionsbehandling*

När sjukhusinlagda patienter med lunginflammation fick 500 mg azitromycin (2 mg/ml) som en intravenös infusion i en timme en gång dagligen under 2 till 5 dagar, var det genomsnittliga  $C_{max} \pm SD$   $3,63 \pm 1,60$  mikrogram/ml, det lägsta värdet under 24 timmar var  $0,20 \pm 0,15$  mikrogram/ml och AUC<sub>24</sub> var  $9,60 \pm 4,80$  mikrogram·h/ml.

När friska frivilliga fick 500 mg azitromycin (1 mg/ml) som en intravenös infusion under tre timmar var det genomsnittliga  $C_{max}$   $1,14 \pm 0,14$  mikrogram/ml, det lägsta värdet under 24 timmar var  $0,18 \pm 0,02$  mikrogram/ml och AUC<sub>24</sub> var  $8,03 \pm 0,86$  mikrogram·h/ml.

### *Oral behandling*

Efter daglig oral administrering av 600 mg azitromycin var den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen ( $C_{max}$ ) 0,33 mikrogram/ml dag 1 och 0,55 mikrogram/ml dag 22. Den genomsnittliga maximala koncentrationen som uppmättes i leukocyter (den huvudsakliga platsen för spridd MAC-infektion) var 252 mikrogram/ml ( $\pm 49$  %). Värdet förblev över 146 mikrogram/ml ( $\pm 33$  %) i 24 timmar vid steady-state.

### Eliminering

Plasmahalveringstiden i elimineringsfasen är nästan densamma som halveringstiden i vävnaderna: 2 till 4 dagar. Ungefär 12 % av en intravenöst administrerad dos azitromycin utsöndras oförändrad i urinen inom tre dagar, varav majoriteten under de första 24 timmarna. Gallvägsutsöndring av azitromycin är en viktig väg för eliminering av oförändrat läkemedel efter oral administrering. Mycket höga koncentrationer av oförändrat azitromycin har hittats i galla, tillsammans med metaboliter som bildats genom N- och O-demetylering, hydroxylering av desosamin- och aglykonringar och klyvning av kladoskonjugat. Jämförelser av resultaten av HPLC och mikrobiologiska analyser i vävnad tyder på att metaboliterna inte bidrar till azitromycins mikrobiologiska aktivitet.

### Farmakokinetik hos specifika patientgrupper

#### *Äldre*

Hos äldre frivilliga försökspersoner (> 65 år) observerades alltid högre AUC-värden efter 5 dagars behandling än hos yngre frivilliga (< 40 år). Dessa skillnader bedöms dock inte som kliniskt relevanta och därför rekommenderas ingen dosjustering.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Efter en oralt administrerad engångsdos på 1 g azitromycin ökade genomsnittligt  $C_{max}$  och AUC<sub>0-120</sub> med 5,1 % respektive 4,2 % hos personer med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtreringshastighet 10-80 ml/min) jämfört med normal njurfunktion (GFR > 80 ml/min). Hos personer med kraftigt nedsatt njurfunktion, ökade genomsnittligt  $C_{max}$  och AUC<sub>0-120</sub> med 61 % respektive 35 % jämfört med normala värden.

Efter en oral engångsdos av 1 gram azitromycin observerades ingen effekt på farmakokinetiken hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 10-80 ml/min). Statistiskt signifikanta skillnader observerades mellan patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (GFR < 10 ml/min) och patienter med normal njurfunktion: AUC<sub>0-120</sub> (8,8 mikrogram·h/ml mot 11,7 mikrogram·h/ml), C<sub>max</sub> (1,0 mikrogram·h/ml mot 1,6 mikrogram·h/ml) och CL<sub>r</sub> (2,3 ml/min/kg mot 0,2 ml/min/kg).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Hos patienter med lätt (klass A) till måttligt (klass B) nedsatt leverfunktion finns det inga tecken på någon tydlig förändring i serumfarmakokinetik för azitromycin jämfört med normal leverfunktion. Hos patienter med nedsatt leverfunktion verkar utsöndring av azitromycin i urinen öka, kanske för att kompensera för minskad leverclearance.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I djurstudier, där man administrerat den aktiva substansen i doser som var 40 gånger högre än terapeutiska doser, har azitromycin noterats orsaka reversibel fosfolipidos, men i allmänhet utan märkbara toxikologiska följder. Azitromycin har inte orsakat några toxiska reaktioner hos patienter när det administrerats enligt rekommendationerna.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Citronsyra, vattenfri (E330)  
Natriumhydroxid (för pH-justering)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Det här läkemedlet får inte blandas med andra läkemedel förutom de som anges i avsnitt 6.6. Inga andra ämnen får infunderas via samma intravenösa kanyl.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

*Koncentrerad lösning efter rekonstituering (enligt instruktionerna):*

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats i 24 timmar vid 25 °C och vid 2 till 8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel, om inte beredningsmetoden utesluter risken för mikrobiologisk kontaminering, bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden under användning användarens ansvar.

*Utspädda lösningar, beredda enligt instruktionerna:*

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats i 24 timmar vid 25 °C och i 3 dagar vid 2 till 8 °C.

Av mikrobiologiska skäl bör utspädd lösning användas omedelbart. Om användningen inte sker omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsbetingelser för den utspädda lösningen. Normalt ska förvaringstiden inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte spädningen har gjorts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Oöppnat: Det här läkemedlet kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter rekonstituering och spädning finns i avsnitt 6.3.

## 6.6 Förpackningstyp och innehåll

Klar glasflaska, försluten med en grå gummipropp av bromobutyl och aluminiumhätta med avrivningsflik av plast förpackat i kartong.

Förpackningsstorlekar om 1 flaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Amzolytic 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning tillhandahålls i flaskor för engångsdos.

### Rekonstituering

Den första lösningen av azitromycin bereds genom att tillsätta 4,8 ml sterilt vatten för injektionsvätskor till injektionsflaskan och skaka flaskan tills allt läkemedel har lösts upp. För att säkerställa att volymen sterilt vatten för injektionsvätskor är exakt 4,8 ml rekommenderas användning av en standardiserad 5 ml-spruta.

1 ml rekonstituerad lösning innehåller azitromycindihydrat motsvarande 100 mg azitromycin (100 mg/ml).

### Spädning

Tillsätt 5 ml av azitromycinlösningen (100 mg/ml) till en lämplig mängd kompatibel infusionsvätska för att erhålla den slutliga azitromycinlösningen för infusion med en koncentration på antingen 1,0 mg/ml eller 2,0 mg/ml.

Slutlig koncentration av infusionslösning	Volym av infusionslösning
1,0 mg/ml	500 ml
2,0 mg/ml	250 ml

Det rekonstituerade pulvret till koncentrat till infusionsvätska, lösning kan spädas med följande infusionslösningar:

- 0,9 % natriumklorid
- 0,45 % natriumklorid
- 5 % glukos
- Ringers laktatlösning
- 5 % glukos i 0,45 % natriumklorid med 20 mEq KCl
- 5 % glukos i Ringers laktatlösning
- 5 % glukos i 0,3 % natriumklorid
- 5 % glukos i 0,45 % natriumklorid

Parenteralt administrerade läkemedel ska inspekteras visuellt för partiklar i lösningen före administrering. Om den rekonstituerade lösningen tydligt innehåller partiklar ska läkemedelslösningen kasseras.

Infusionstid: se avsnitt 4.2.

Amzolytic ska inte administreras som intravenös bolusinjektion eller intramuskulär injektion.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Macure Pharma ApS  
Hejrevej 39  
2400 Köpenhamn  
Danmark



**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

39040

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

<Datum för det första godkännandet: {DD månad ÅÅÅÅ}>

<Datum för den senaste förnyelsen: {DD månad ÅÅÅÅ}>

<[Kompletteras nationellt]>

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

30-06-2022