LÆGEMIDDELSTYRELSEN
DANISH MEDICINES AGENCY

18. december 2023

PRODUKTRESUMÉ

for

Zitromax, pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
08518

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Zitromax

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
1 hætteglas indeholder 500 mg azithromycin (som dihydrat) svarende til 100 mg/ml opløsning efter rekonstitution (se pkt. 6.6).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:
Dette lægemiddel indeholder 114 mg natrium pr. hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Zitromax pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning er indiceret til initial intravenøs behandling af pneumoni opstået uden for hospitalsregi, og som er forårsaget af azithromycinfølsomme bakterier (inklusive Legionella pneumophila).

Zitromax pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er indiceret til initial intravenøs behandling af underlivsinfektioner forårsaget af azithromycinfølsomme bakterier. Der er ikke tilstrækkelig klinisk dokumentation til påvisning af effekt ved underlivsbetændelse forårsaget af Neisseria gonorrhoeae.

Lokale resistensniveauer for relevante patogener bør tages i betragtning, når man beslutter udskrivning af antibiotika. Officielle/lokale retningslinjer vedrørende korrekt brug af antibiotika bør følges (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Voksne:

Pneumoni opstået uden for hospitalsregi på grund af påviste bakterier: Den anbefalede dosis er 500 mg givet intravenøst som en enkelt daglig dosis i mindst to dage. Intravenøs behandling skal efterfølges af oral azithromycin som en enkelt daglig dosis på 500 mg azithromycin for at fuldende en 7-10 dages behandlingskur. Tidspunktet for at start af den orale behandling afgøres af lægen og i overensstemmelse med klinisk respons.

Underlivsinfektioner på grund af påviste bakterier: Den anbefalede dosis er 500 mg givet intravenøst som en enkelt daglig dosis i 1-2 dage. Intravenøs behandling skal efterfølges af oral azithromycin som en enkelt daglig dosis på 250 mg azithromycin for at fuldende en 7 dages behandlingskur. Tidspunktet for at start af den orale behandling afgøres af lægen og i overensstemmelse med klinisk respons.

Børn: Sikkerhed og effekt af Zitromax pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning til behandling af infektioner hos børn er ikke fastslået.

Ældre: Dosisjustering er ikke nødvendig. 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 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. Forsigtighed tilrådes, når azithromycin gives til patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

Administration

Zitromax pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning kræver rekonstitution og fortynding før administration som intravenøs infusion (se pkt. 6.6).

Zitromax pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning bør indgives som en intravenøs infusion over en periode på mindst 60 minutter.
Koncentrationen og infusionshastigheden af den fortyndede opløsning bør være enten 2 mg/ml over 1 time eller 1 mg/ml over 3 timer.

Zitromax pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning må ikke indgives som bolus eller intramuskulær injektion (se pkt. 6.6).

Alle forsøgspersoner, som har fået infusionskoncentrationer over 2,0 mg/ml fik lokale reaktioner på infusionsstedet, hvorfor højere koncentrationer bør undgås.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for azithromycin, andre makrolidantibiotika (f.eks. erythromycin), eller ketolidantibiotika eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Lokale retningslinjer vedrørende korrekt brug af antibiotika bør følges (se pkt. 5.1).

Ligesom for erythromycin og andre makrolider 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 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, når den symptomatiske behandling seponeres.

Leveren er den vigtigste eliminationsvej for azithromycin, hvorfor anvendelsen af azithromycin bør ske med forsigtighed hos patienter med signifikant leversygdom. Tilfælde af fulminant hepatitis, 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 leverfunktionstest/undersøgelse straks udføres. Azithromycin skal seponeres, hvis der er opstået leverdysfunktion.

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.

Samtidig administration af ergotaminlignende derivater og visse makrolidantibiotika kan udløse ergotisme. Der er ingen data vedrørende risikoen for interaktion mellem ergotaminlignende stoffer og azithromycin. Samtidig indtagelse af azithromycin og ergotaminlignende derivater bør dog undgås på grund af den teoretiske mulighed for ergotisme (se pkt. 4.5).

Som ved anden antibiotisk behandling, tilrådes opmærksomhed på tegn på superinfektion af ikke-azithromycinfølsomme organismer, herunder svampe.

*Clostridium difficile a*ssocieret diarré (CDAD) er rapporteret i forbindelse med næsten alle antibiotikabehandlinger, inklusive azithromycin, og 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 *Clostridium difficile* i tarmen.

Clostridium difficile producerer toksinerne A og B, der medvirker til udvikling af CDAD. Toksinproducerende stammer af *Clostridium difficile* medfører øget morbiditet og mortalitet, da disse infektioner kan være vanskelige at behandle med antimikrobiel behandling og kan kræve colectomi. Patienter, der får diarré efter antibiotisk behandling, bør undersøges for CDAD. Grundig gennemgang af patientens sygehistorie er nødvendig eftersom CDAD kan opstå op til 2 måneder efter afsluttet antibiotisk behandling.

Pseudomembranøs colitis er rapporteret ved næsten alle antibiotika, inklusive makrolider og kan variere i sværhedsgrad fra milde tilfælde til livstruende.

Hos patienter med GFR <10 ml/min er der set en øget tilgængelighed af azithromycin på 33% (se pkt. 5.2). Der bør udvises forsigtighed ved behandling af denne type patienter.

Bør ikke anvendes hos patienter i ciclosporinbehandling (se pkt. 4.5).

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 makrolider, herunder azithromycin (se pkt. 4.8). Da de følgende lidelser kan føre til en forøget risiko for ventrikulære arytmier (herunder torsade de pointes), der kan føre til hjertestop, bør azithromycin anvendes med forsigtighed til patienter med eksisterende pro-arytmiske tilstande (særligt kvinder og ældre). Dette gælder for patienter med:

- Medfødt eller dokumenteret forlænget QT-interval.
- Aktiv behandling med lægemidler, der forlænger QT-intervallet, f.eks. antiarytmika klasse IA (quinidin og procainamid) og klasse III (dofetilid, amiodaron og sotalol), cisaprid og terfenadin, antipsykotika (pimozid), antidepressiva (citalopram) og fluoroquinoloner (moxifloxacin og levofloxacin).
- Elektrolytforstyrrelser, særligt i tilfælde af hypokaliæmi og hypomagnesæmi
- Klinisk relevant bradykardi, hjertearytmi og alvorlig hjerteinsufficiens.

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

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

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

<u>Intravenøs anvendelse:</u>
Zitromax pulver til koncentrat til infusionsvæske skal rekonstitueres og fortyndes efter vejledningen og indgives som intravenøs infusion over mindst 60 minutter. **Må ikke indgives som intravenøs bolus eller intramuskulær injektion (se pkt. 4.2 og 6.6).**

Zitromax pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 114 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 5,7% af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Dette lægemiddel kan fortyndes med opløsninger, der indeholder natrium (se pkt. 6.6) og den indgivne mængde natrium bør indregnes i patientens "elektrolytbalance".

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Antacida: Et farmakokinetisk forsøg, der undersøgte effekt af samtidig indgift af antacida med azithromycin viste ingen generel effekt på biotilgængelighed selvom de maksimale serumkoncentrationer blev reduceret med 25 %. Patienter der får både azithromycin og antacida bør ikke tage lægemidlerne samtidig.

Cetirizin: Samtidig behandling med azithromycin i 5 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 1200 mg/dag og didanosin 400 mg/dag hos 6 HIV-positive forsøgspersoner påvirkede tilsyneladende ikke didanosins farmakokinetik i steady-state sammenlignet med placebo.

Digoxin og colchicin (P-gp-substrater): Samtidig indgift af makrolidantibiotika, herunder azithromycin, med P-glycoprotein-substrater som digoxin og colchicin, har resulteret i forhøjet P-glycoprotein-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 digoxinplasmaniveau er nødvendig under behandling samt efter afslutning af behandling.

Zidovudin: Enkeltdoser på 1000 mg og gentagne doser på 1200 mg eller 600 mg azithromycin havde en lille effekt på plasmafarmakokinetikken og urinudskillelsen af zidovudin og dets glucuronid metabolit. Øget koncentration af fosforyleret zidovudin (den kliniske 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 cytochrommetabolitkomplekset forekommer ikke med azithromycin.

Ergotamin og lignende farmaka: Azithromycin og ergotamin derivater bør ikke gives samtidig på grund af den teoretiske mulighed for ergotisme (se pkt. 4.4).

Der er udført farmakokinetiske forsøg 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 interaktionsforsøg blev der ikke set signifikant effekt på plasmakoncentrationen af carbamazepin eller dets aktive metabolit hos patienter, der samtidig fik azithromycin.

Cimetidin: I et farmakokinetisk forsøg, 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 interaktionsforsøg ændrede azithromycin ikke den antikoagulantiske effekt af en 15 mg warfarin-dosis hos raske frivillige forsøgspersoner. Der er efter markedsføring rapporteret om forstærket anti-koagulantisk effekt efter samtidig indgift af azithromycin og coumarinlignende orale antikoagulantia. Selvom der ikke er fastslået kausal sammenhæng, bør hyppigheden af

monitorering af prothrombintid overvejes hos patienter, der får azithromycin samtidig med coumarinlignende orale antikoagulantia.

Ciclosporin: I et farmakokinetisk forsøg 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 C_{max} og AUC_{0-5} var signifikant forhøjede. Derfor bør der udvises forsigtighed ved samtidig behandling. Hvis samtidig behandling er nødvendig, bør serum 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. Totalkoncentration og halveringstid for azithromycin var uændret ved samtidig indgift af fluconazol, men der blev set et klinisk insignifikant reduktion i C_{max} (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 dagligt i 5 dage.

Methylprednisolon: I et farmakokinetisk interaktionsforsøg 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 dagligt) medførte 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. Da neutropeni kan forekomme ved behandling med rifabutin, er en årsagssammenhæng til kombinationen med azithromycin ikke blevet vist (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 C_{max} for sildenafil eller dets primære metabolit.

Terfenadin: Farmakokinetiske undersøgelser viste ikke tegn på interaktion mellem azithromycin og terfenadin. Der har været sjældne tilfælde, hvor mulighed for en sådan interaktion ikke helt har kunnet udelukkes, men der var ikke specifikt bevis for, at en sådan interaktion var indtruffet.

Theophyllin: Der er ingen tegn på klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion, når azithromycin og theophyllin er co-administreret 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 med 0,125 mg triazolam 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 undersøgelser.

Lovastatin: Azithromycin kan medføre forhøjede plasmakoncentrationer af lovastatin og dermed risiko for rhabdomyolyse, hvorfor kombinationsbehandling frarådes.
Warfarin, phenprocoumon:
Ved samtidig behandling med azithromycin og warfarin eller phenprocoumon anbefales hyppig kontrol af INR og eventuel dosisjustering af warfarin.

Lægemidler der påvirker QT-intervallet:
Patienter, der samtidigt anvender lægemidler, som forlænger QT-intervallet (f.eks. terfenadin, klasse IA og III antiarytmika) bør overvåges nøje (f.eks. patientens kliniske tilstand, EKG-måling) under azithromycinbehandling (se pkt. 4.4).

Azithromycin skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der får medicin, der kan forlænge QT-intervallet med potentiale til at inducere hjertearytmi, f.eks. hydroxychloroquin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet
Toksicitetsforsøg på dyrs evne til at reproducere sig har vist, at azithromycin kan passere placenta, men der blev ikke set teratogenetiske virkninger. Der findes en stor mængde data fra observationsstudier fra flere lande om brug af azithromycin under graviditet sammenlignet med ingen brug af antibiotika eller brug af anden type antibiotika i samme periode. Selvom resultaterne fra de fleste studier ikke tyder på en sammenhæng med føtale bivirkninger, herunder alvorlig medfødte misdannelser eller kardiovaskulære misdannelser, så er der begrænsede epidemiologiske tegn på en forøget risiko for abort ved brug af azithromycin under den første del af graviditeten

Azithromycin må kun anvendes under graviditet, hvis det er blevet vurderet, at fordelene ved denne behandling forventes at overstige de potentielle risici.

Amning
Begrænsede data fra publicerede kliniske forsøg, tyder på, at azithromycin kan genfindes i modermælken og den anslåede højeste daglige mediandosis er 0,1-0,7 mg/kg/dag. Der blev ikke set alvorlige bivirkninger af azithromycin hos de spædbørn, der blev ammet.

Der bør foretages en vurdering af fordelene ved at barnet bliver ammet og fordelen ved behandling af moderen, når der skal tages en beslutning om amning skal ophøre eller azithromycinbehandling skal seponeres eller helt undlades.

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

Ikke mærkning.
Der er ikke bevis for, at azithromycin kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Når azithromycin blev givet intravenøst og oralt til behandling af pneumoni opstået uden for hospitalsregi var de mest almindelige bivirkninger diarré/løs afføring, kvalme, abdominalsmerter og opkastning. Lokal inflammation/smerte på infusionsstedet har været rapporteret med intravenøs administration af azithromycin. Incidensen og sværhedsgraden af disse reaktioner var den samme, når 500 mg azithromycin blev givet over 1 time (2 mg/ml som 250 ml infusion) eller over 3 timer (1mg/ml som 500 ml infusion).

Når azithromycin blev givet intravenøst og oralt til behandling af underlivsinfektioner opstået uden for hospitalsregi hos voksne kvinder, var de mest almindelige bivirkninger diarré, kvalme, vaginitis, abdominalsmerter, anoreksi, udslæt og kløe. Når azithromycin i disse studier blev givet samtidig med metronidazol, oplevede en stor del af kvinderne bivirkninger som kvalme, abdominalsmerter, opkastning, reaktioner på infusionsstedet, stomatitis, svimmelhed eller dyspnø.

Skemaet nedenfor anfører de bivirkninger, der er rapporteret gennem kliniske forsøg og erfaring efter markedsføring. Alle bivirkninger er anført efter MedDRA organklasse og hyppighed. Bivirkninger set efter markedsføring er angivet i kursiv. 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 organklasse	**Bivirkninger**
Infektioner og parasitære sygdomme *Ikke almindelig*	Candidiasis, vaginitis, pneumoni, 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 *Almindelig*	Appetitløshed.
Psykiske forstyrrelser *Ikke almindelig*	Nervøsitet, søvnløshed.
Sjælden	Agitation.

MedDRA organklasse	Bivirkninger
Ikke kendt	Aggressivitet, angst, delirium, hallucinationer.
Nervesystemet *Almindelig*	Svimmelhed, hovedpine, paræstesi, dysgeusi.
Ikke almindelig	Søvnighed.
Ikke kendt	Syncope, kramper, hypæstesi, psykomotorisk hyperaktivitet, anosmi, ageusi, parosmi, myastenia gravis (se pkt. 4.4).
Øjne *Almindelig*	Synsforstyrrelser.
Øre og labyrint	
Ikke almindelig	Døvhed/nedsat hørelse[1] [2], tinnitus, vertigo, lidelser i ørene.
Hjerte *Ikke almindelig*	Palpitationer.
Ikke kendt	Torsade de pointes (se pkt. 4.4), arytmi (se pkt. 4.4) inklusive ventrikulær tachycardi, forlænget QT-interval (ekg) (se pkt. 4.4).
Vaskulære sygdomme *Ikke almindelig*	Flushing.
Ikke kendt	Hypotension.
Luftveje, thorax og mediastinum *Ikke almindelig*	Dyspnø, epitaxis.
Mave-tarm-kanalen *Meget almindelig*	Diarré, abdominalsmerter, kvalme, flatulens.
Almindelig	Opkast, dyspepsi.
Ikke almindelig	Obstipation, gastritis, abdominal distension, mundtørhed, bøvsen, mundsår, overproduktion af spyt.
Ikke kendt	Pancreatitis, misfarvning af tungen.
Lever og galdeveje *Ikke almindelig*	Hepatitis.
Sjælden	Unormal leverfunktion, kolestatisk ikterus.
Ikke kendt	Leversvigt (sjældent med dødelig udgang; se pkt. 4.4), fulminant hepatitis, hepatisk nekrose.
Hud og subkutane væv *Almindelig*	Udslæt, pruritus.

[1] Frekvensen af døvhed/nedsat hørelse afhænger af dosis og behandlingsperiode. Frekvensen af døvhed/nedsat hørelse ved behandlingsregimer på 1-5 dage er "sjælden" og "ikke almindelig" når azithromycin anvendes til kronisk behandling ved profylakse mod opportunistiske infektioner i immunkompromitterede patienter.
[2] MedDRA-term for "nedsat hørelse" omfatter hypoakusi, døvhed og unilateral døvhed.

MedDRA organklasse	Bivirkninger
Ikke almindelig	Stevens-Johnsons syndrom, fotosensitivitet, urticaria, dermatitis, tør hud, hyperhidrose.
Sjælden	Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS).
Ikke kendt	Toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme.
Knogler, led, muskler og bindevæv *Almindelig*	Arthralgi.
Ikke almindelig	Osteoarthritis, myalgi, rygsmerter, nakkesmerter.
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, udmattethed.
Ikke almindelig	Brystsmerter, ødemer, asteni, utilpashed, ansigtsødem, smerter i brystet, pyreksi, smerter, perifært ødem.
Undersøgelser *Almindelig*	Reduceret lymfocyttal, stigning i eosinofiltal, nedsat serumbicarbonat, stigning i basofile, stigning i monocytter, stigning i neutrofile.
Ikke almindelig	Stigning i serumaspartataminotransferase (ASAT), stigning i serum-alaninaminotransferase (ALAT), stigning i serumbilirubin, stigning i serumurinstof, stigning i kreatinin, forstyrrelser i kalium i blodet, stigning i basisk phosphatase, stigning i chlorid, stigning i glucose, stigning i trombocytter, fald i hæmatokrit, stigning i bicarbonat, unormalt natriumindhold i blodet.
Traumer, forgiftninger og behandlings-komplikationer *Ikke almindelig*	Postoperative komplikationer.

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

Bivirkningerne, der er set ved højere dosering end anbefalet, er de samme som dem, der er set ved normaldosering.

Symptomer:
De typiske symptomer omfatter reversibelt høretab, kraftig kvalme, opkastning, abdominale smerter og diarré.

Behandling:
Symptomatisk behandling.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, makrolider.
ATC-kode: J 01 FA 10.

Virkningsmekanisme

Azithromycin tilhører den første underklasse af makrolidantibiotika, som 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. Molekylevægten er 749,0.

Hæmning af proteinsyntesen i bakterierne sker ved binding til 50 S-delen af bakteriernes ribosomer og hindrer translokation af peptiderne uden at påvirke polynukleotidsyntesen.

Kardial elektrofysiologi

Forlængelse af QT_c-intervallet blev undersøgt i et randomiseret, placebokontrolleret parallel-forsøg med 116 raske frivillige forsøgspersoner, der fik enten chloroquin (1.000 mg) alene eller kombineret med azithromycin (500 mg, 1.000 mg og 1.500 mg 1 gang daglig). Samtidig behandling med azithromycin forlængede QT_c-intervallet og forlængelsen var dosis- og koncentrations-afhængig. De maksimale gennemsnitlige forlængelser af QT_cF (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.

Resistensmekanisme

Der er 2 dominerende resistensfaktorer i kliniske isolater af *Streptococcus pneumoniae* og *Streptococcus pyogenes: mef og erm*. *Mef* 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). Det methylerede nukleotid er i domæne V og kan interagere med lincosamider og streptogramin B foruden med makrolider. Dette resulterer i en phenotype kendt som MLSB-resistens. *Erm(B)* og *erm(A)* er fundet i kliniske isolater af *Streptococcus pneumoniae* og *Streptococcus pyogenes*.

AcrAB-TolC pumpe i *Haemophilus influenzae* er ansvarlig for de medfødte højere niveauer af MIC-værdierne for makroliderne.

I kliniske isolater er mutationer i 23S rRNA, specifikt i nukleotider 2057-2059 eller 2611 i domæne V eller mutationer i ribosomale proteiner L4 eller L22 sjældne.

Breakpoints
Følgende MIC-værdier (Mininum inhibitory concentration) er defineret af EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing):
Haemophilus spp: Følsomme ≤ 0,12 mg/l og resistente >4 mg/l.
M. catarrhalis: Følsomme ≤0,5 mg/l og resistente >0,5 mg/l.
streptokokker (inklusive *S. pneumoniae* og *S. pyogenes*): Følsomme ≤ 0,25 mg/l og resistente >0,5 mg/l.

Antibakterielt spektrum
Bakterielle arters følsomhed over for azithromycin er vist i skemaet nedenfor.

Prævalensen af erhvervet resistens kan variere geografisk og over tid for udvalgte arter. Information om den lokale resistensprævalens er vigtig, især når der behandles alvorlige infektioner. Der bør søges ekspertvurdering, hvis den lokale resistensprævalens er på et niveau, der gør anvendeligheden af lægemiddelstoffet tvivlsom.

"Arter, for hvilke erhvervet resistens kan være et problem", er defineret som arter, for hvilke der i mindst ét EU-land er en resistensprævalens på mindst 10%.

Almindeligvis følsomme arter
Aerobe Gram positive bakterier
Staphylococcus aureus *Streptococcus agalactiae* Streptokokker (gruppe C, F, G) Viridans streptokokker.
Aerobe Gram negative bakterier
Bordetella pertussis *Haemophilus ducreyi* *Haemophilus parainfluenzae** *Legionella pneumophila* *Moraxella catarrhalis** *Neisseria gonorrhoeae*
Arter med naturlig intermediær (nedsat) følsomhed
*Haemophilus influenzae***
Andre

C*hlamydophila pneumoniae**
Chlamydia trachomatis
*Mycoplasma pneumoniae**
Ureaplasma urealyticum
Arter for hvilke erhvervet resistens kan være et problem
Aerobe Gram-positive kokker
*Streptococcus pneumoniae**
*Streptococcus pyogenes**
Naturligt resistente arter
Enterobacteriaceae
Pseudomonas spp.

Bemærk: Der er krydsresistens mellem azithromycin og andre makrolider.
* Arter for hvilke effekt er vist i kliniske studier
** Arter med naturlig intermediær følsomhed

Pædiatrisk population
Efter en gennemgang af kliniske forsøg 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.

Kliniske farmakologiske data

Behandling af pneumoni opstået uden for hospitalsregi
I et åbent, non-komparativ studie fik patienterne azithromycin som i.v. infusion (i 2-5 dage) efterfulgt af oralt azithromycin (for at fuldende en behandling på 7-10 dage) for behandling af pneumoni opstået uden for hospitalsregi. 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 komparativ studie med azithromycin (i.v. efterfulgt af oral behandling) versus cefuroxim (i.v. efterfulgt af oral behandling med erythromycin som kræves) for behandling af pneumoni opstået uden for hospitalsregi, sås ingen statistiske forskelle mellem disse behandlinger.

Disse to studier viste en samlet helbredelsesrate hos patienter, der var serologisk positiv over for *Legionella pneumophilla* på 84% (16/19). Derudover i et åbent, non-komparativ studie blev patienter, der var diagnosticeret positiv over for *Legionella pneumophilla* (serogruppe I) ved at anvende en specifik urinantigentest, behandlet med azithromycin i.v. 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 effekt og sikkerhed hos personer med akut underlivs-infektion. 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 effekt 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 eradikeret. Ved follow-up var ≥90% af patogenerne eradikeret.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption:
Biotilgængeligheden efter oral administration er ca. 37 %. Peak plasmaniveauer nås efter 2-3 timer. Hos ældre frivillige (over 65 år) ses lidt højere AUC-værdier efter 5 dages behandling end hos yngre frivillige (under 40 år). Disse er ikke klinisk signifikante, hvorfor der ikke anbefales dosisændring hos ældre patienter.

Hos patienter, der blev indlagt med pneumoni, og som fik en enkelt daglig intravenøs infusion med 500 mg azithromycin med en koncentration på 2 mg/ml indgivet over en time i 2-5 dage, var den opnåede C_{max} ±S.D. 3,63±1,60 μg/ml, mens minimumværdien efter 24 timer var 0,20 ±0,15 μg/ml, og AUC_{24} var 9,60 ±4,80 μg x time/ml.

Den gennemsnitlige $C_{max,}$ minimumværdien efter 24 timer og AUC_{24} værdier var henholdsvis 1,14 ±0,14 μg/ml, 0,18 ±0,02 μg/ml og 8,03 ±0,86 μg x time/ml hos raske forsøgspersoner, der fik en 3 timers intravenøs infusion med 500 mg azithromycin med en koncentration på 1 mg/ml.

Ingen tegn på væsentlige ændringer i azithromycins serum-farmakokinetik hos patienter med GFR >40 ml/min.

Ingen væsentlige ændringer i azithromycins serum farmakokinetik hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (klasse A og B). Mængden af azithromycin synes at stige i urinen, måske som kompensation for den reducerede leverclearance.

Biotransformation:
Der er fundet meget høje koncentrationer af uændret stof i menneskets galde sammen med 10 metabolitter, dannet ved N- og O-demetylering, ved hydroxylering af desosamin- og aglycon-ringe og ved spaltning af det cladinøse konjugat. Sammenligning af HPLC og mikrobiologiske metoder i væv indikerer, at metabolitterne ikke har betydning for azithromycins mikrobiologiske aktivitet.

Distribution:
Markant højere koncentrationer i væv end i plasma (op til 50 gange den maksimalt fundne plasmakoncentration), hvilket tyder på, at stoffet er meget vævsbundet. Høje koncentrationer i væv som lunge, tonsil og prostata. Selv efter at koncentrationen i serum eller plasma er faldet til under detektionsniveau er koncentrationerne højere end MIC_{90} for mulige patogener efter en enkelt dosis på 500 mg. Der blev fundet høje koncentrationer af azithromycin i gynækologisk væv 96 timer efter en oral enkeltdosis af azithromycin på 500 mg.

Elimination:
Den terminale plasmaudskillelseshalveringstid reflekterer nøje vævstømningshalveringstiden på 2-4 dage. I et flerdosisstudie med 12 raske forsøgspersoner, der fik 500 mg azithromycin (1 mg/ml) givet intravenøst over 1 times varighed i 5 dage, er ca. 11% af den indgivne dosis udskilt i urinen i løbet af 24 timer efter den første dosis, og 14% efter den femte dosis. Disse værdier er større end de rapporterede 6%, der er udskilt uændret i urinen efter oral administration af azithromycin. Galdeudskillelse er den primære udskillelsesvej for uændret stof efter oralt indgivet azithromycin.

I dyreforsøg er der fundet høje koncentrationer i fagocytter. I eksperimentelle modeller er der frigivet højere koncentrationer under aktiv fagocytose end fra ikke stimulerede fagocytter. I dyremodeller har dette resulteret i, at højere koncentrationer afgives til infektionsstedet.

Farmakokinetik i specielle grupper

Nedsat nyrefunktion
Hos forsøgspersoner med GFR 10-80 ml/min blev azithromycins farmakokinetik efter en enkelt dosis på 1,0 g af øjeblikkelig frigivet azithromycin ikke påvirket. Statistisk signifikante forskelle i AUC 0-120 (11,7 µg x time/ml *versus* 8,8 µg x time/ml), C_{max} (1,6 µg/ml *versus* 1,0 µg/ml) og CL_r (2,3 ml/min/kg vs. 0,2 ml/min/kg) ses mellem gruppen med GFR <10ml/min og gruppen med GFR >80ml/min.

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. Urinclearance af azithromycin synes at stige hos disse patienter, måske for at kompensere for reduceret hepatisk clearance.

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 klinisk betydning. Derfor er dosisjustering ikke nødvendig.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata
I dyreforsøg med mus, rotter og hunde, der fik gentagne doser af azithromycin, er der set ses fosfolipidose (intracellulær fosfolipidakkumulering) i adskillige væv (f.eks. øje, dorsal rodganglia, lever, galdeblære, nyre, milt og pancreas). Samme grad af fosfolipidose er set i væv hos neonatale rotter og hunde. Virkningen er reversibel efter behandlingsophør. Der er intet, der tyder på, at dette er af betydning for den almindelige anvendelse af azithromycin hos mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer
Citronsyre
Natriumhydroxid

6.2 Uforligeligheder
Den rekonstituerede opløsning skal fortyndes i henhold til instruktionerne med de infusionsmidler, der er nævnt i afsnit 6.6. Andre intravenøse substanser, additiver eller medikamenter må ikke tilsættes Zitromax, pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning eller infunderes samtidigt gennem samme intravenøse dropslange.

6.3 Opbevaringstid
Zitromax pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning: 3 år.
Den rekonstituerede koncentrerede opløsning: Den kemiske og fysiske stabilitet efter åbning er dokumenteret i 24 timer ved 30°C for den rekonstituerede opløsning. Ud fra et

mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringsbetingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 °C – 8 °C, med mindre at rekonstitutionen er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Efter yderligere fortynding af den rekonstituerede opløsning med infusionsvæsker skal opløsningen anvendes med det samme.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas (tubulær af type I flintglas) 10 ml. Hætteglasset er lukket med en grå butylgummiprop og en aluminiumforsegling.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Fremstilling af opløsningen til intravenøs administration er følgende:

Rekonstitution:
Initialopløsningen af azithromycin pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning fremstilles ved at tilsætte 4,8 ml sterilt vand (til injektionsvæsker) til de 500 mg i hætteglasset, og hætteglasset omrystes indtil hele lægemidlet er opløst. Det anbefales, at en standard 5 ml sprøjte anvendes for at sikre, at den nøjagtige mængde på 4,8 ml af det sterile vand (til injektionsvæsker) kan trækkes op. Hver ml af den rekonstituerede opløsning indeholder 100 mg azithromycin. Ved administration tilsættes det krævede volumen af den rekonstituerede opløsning til en anbefalet egnet infusionsopløsning (detaljer nedenfor) for at opnå en endelig azithromycinopløsning på 1,0-2,0 mg/ml.

Denne opløsning skal fortyndes inden brug, som angivet nedenfor.

Fortynding:
For at opnå en koncentration af azithromycin på 1,0-2,0 mg/ml, skal der overføres 5 ml af azithromycinopløsningen på 100 mg/ml til en bestemt mængde af et egnet fortyndingsmiddel (se pkt. 6.6).

Endelig koncentration af infusionsopløsning (mg/ml)	Mængde fortyndingsmiddel (ml)
1,0 mg/ml	500 ml
2,0 mg/ml	250 ml

Den rekonstituerede opløsning kan fortyndes med:

0,9 % natriumchlorid infusionsvæske
0,45% natriumchlorid infusionsvæske
5% glucose i vand
Ringer-Lactat opløsning
5% glucose og 0,45% natriumchlorid opløsning med 20 milliækvivalenter kaliumchlorid
5% glucose og Ringer-Lactat opløsning
5% glucose og 0,3% natriumchlorid infusionsvæske
5% glucose og 0,45% natriumchlorid infusionsvæske.

Det anbefales, at en dosis på 500 mg azithromycin pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning fortyndes som beskrevet ovenfor, og bør indgives over en periode på mindst 60 minutter.

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

32123

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

10. januar 1994

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

18. december 2023