

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Zitromax 250 mg og 500 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Azitrómýsintvíhýdrat, samsvarandi azitrómýsín 250 mg eða 500 mg.

Hjálparefni með þekkta verkun
Laktósi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

250 mg og 500 mg, eru hvítar, sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur.

Í 250 mg töflur er greytt „ZTM 250“ á annarri hliðinni.

500 mg töflur eru með deiliskoru og í þær er greytt „ZTM 500“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sýkingar af völdum azitrómýsínæmra baktería.

Við ávísun sýklalyfja skal taka tillit til staðbundins ónæmis sýkingavalda. Fylgja skal opinberum/staðbundnum leiðbeiningum um viðeigandi notkun sýklalyfja (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Zitromax á að gefa í einum skammti á dag. Meðferðarlengd og skammtar eru tilgreind hér á eftir.

Töflurnar má taka með eða án matar. Töflunum má skipta, en hvorki má tryggja þær né mylja.

Fullorðnir: 1,5 g gefin annaðhvort sem 500 mg 1 sinni á dag í 3 daga eða 500 mg gefin í einum skammti fyrsta daginn og síðan 250 mg 1 sinni á dag næstu 4 daga.

Til meðferðar við sýkingum af völdum Chlamydia trachomatis eða Haemophilus ducreyi:
1 g stakskammtur.

Til meðferðar við sýkingum af völdum Neisseria gonorrhoeae:

Ráðlagður skammtur er 1 g eða 2 g af azitrómýsín samt 250 mg eða 500 mg af ceftríaxóni samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum. Við meðferð sjúklinga sem eru með ofnæmi fyrir penicillíni og/eða cefalósporínnum eiga læknar að styðjast við gildandi leiðbeiningar.

Aldraðir: Ekki þarf að breyta skömmtun hjá öldruðum. Þar sem aldraðir sjúklingar geta verið með kvilla sem leitt geta til hjartsláttartruflana á að gæta ýtrustu varúðar vegna hættu á að fram komi hjartsláttartruflanir og torsade de pointes (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi: Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með gauklasiúnarhraða 10-80 ml/mín. Gæta skal varúðar þegar azitrómýsín er gefið sjúklingum með gauklasiúnarhraða <10 ml/mín (sjá kafla 4.4 og kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta lifrarástarfsemi: Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarástarfsemi. Gæta skal varúðar við notkun azitrómýsíns handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarástarfsemi (sjá kafla 4.4).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir azitrómýsíni, öðrum sýklalyfjum af flokki makrólíða (t.d. erytrómýsíni) eða ketólíða eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Fylgja skal leiðbeiningum á hverjum stað, um rétta notkun sýklalyfja (sjá kafla 5.1).

Eins og við á um erytrómýsín og aðra makrólíða hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, þar með talið ofsabjúg og bráðaofnæmi (mjög sjaldan banvænt) og húðviðbrögðum, svo sem bráðum, útbreiddum graftarútbrotum (AGEP), Stevens Johnsons heilkenni, húðþekjudreplosi (mjög sjaldan banvænt) og lyfjaútbrotum með eosínísklafjöld og altækum einkennum (DRESS). Sum þessara viðbragða hafa leitt til þráláttra einkenna sem kallað hafa á eftirlit og meðferð í lengri tíma.

Ef ofnæmisviðbrögð koma fram á að hætta meðferðinni og hefja stuðningsmeðferð. Þeir sem annast meðferðina þurfa að hafa í huga að ofnæmiseinkenni geta komið fram á ný þegar meðferð við þeim er hætt.

Brotthvarf azitrómýsíns verður aðallega um lifur og því skal gæta varúðar við notkun azitrómýsíns hjá sjúklingum með alvarlega lifrarkvilla. Við notkun azitrómýsíns hafa sést tilfelli svæsinnar lifrabólgu, sem leitt geta til lífshættulegrar lifrabilunar (sjá kafla 4.8). Einhverjir sjúklingar gætu hafa verið með aðra lifrarkvilla fyrir, eða tekið önnur lyf sem hafa eituráhrif á lifur.

Ef fram koma einkenni röskunar á lifrarástarfsemi, t.d. hratt versnandi þróttleysi ásamt gulu, dökkun þvags, tilhneigingu til blæðingar eða gallheilakvilla (hepatic encephalopathy) ber tafarlaust að gera rannsóknir á lifrarástarfsemi. Hætta skal gjöf azitrómýsíns ef röskun verður á lifrarástarfsemi.

Portþrengsli hjá ungbörnum (Infantile hypertrophic pyloric stenosis, IHPS)

Tilkynnt hefur verið um portþrengsli hjá nýburum sem hafa fengið azitrómýsín meðferð innan við 42 dögum frá fæðingu. Foreldrum og umönnunaraðilum skal bent á að hafa samband við lækinn ef barnið kastar upp eða virðist órólegt þegar það borðar.

Notkun korndrjóláafbrigða (ergótamínafbrigði) samhliða ákveðnum sýklalyfjum af flokki makrólíða getur haft í för með sé korndrjóláeitrun. Engar upplýsingar liggja fyrir um hættuna á hugsanlegum milliverkunum milli korndrjóláafbrigða og azitrómýsíns. Þar sem fræðilegur möguleiki er á korndrjóláeitrun á þó ekki að gefa azitrómýsín samhliða korndrjóláafbrigðum (sjá kafla 4.5).

Eins og við aðra meðhöndlun með sýklalyfjum er ráðlagt að fylgjast með því hvort fram koma einkenni ofanísýkinga af völdum sýkla sem eru ónæmir fyrir azitrómýsíni, þ.m.t. sveppa.

Við notkun nánast allra sýklalyfja, þ.m.t. azitrómýsíns, hefur verið greint frá niðurgangi af völdum *Clostridium difficile* (CDAD) sem getur orsakað allt frá vægum niðurgangi til banvænnar ristilbólgu. Notkun sýklalyfja getur raskað eðlilegri þarmaflóru og leitt til aukins vaxtar *Clostridium difficile* í þörmum.

Clostridium difficile framleiðir eitur A og B sem taka þátt í myndun CDAD. Eiturmyndandi stofnar *Clostridium difficile* valda aukinni sjúkdómatíðni og dánartíðni þar sem erfitt getur verið að

meðhöndla sýkingarnar með sýklalyfjum og getur leitt til ristilnáms. Rannsaka skal hvort sjúklingar sem fá niðurgang eftir sýklalyfjameðferð séu með CDAD. Nauðsynlegt er að skoða sjúkrasögu sjúklingsins vandlega þar sem CDAD getur komið fram 2 mánuðum eftir að sýklalyfjameðferð er hætt.

Greint hefur verið frá sýndarhimmuristilbólgu við meðferð með næstum öllum sýklalyfjum, einnig makrólíðum og hafa tilfellin verið mismunandi alvarleg, allt frá vægum til lífshættulegra tilfella.

Hjá sjúklingum með gauklasíunarhraða <10 ml/mín. hefur komið fram 33% aukning á aðgengi azitrómýsíns (sjá kafla 5.2). Gæta skal varúðar við meðferð slíkra sjúklinga.

Azitrómýsín á ekki að gefa sjúklingum sem eru á cíklósporínmeðferð (sjá kafla 4.5).

Vart hefur orðið seinkunar á endurskautun hjarta og lengingar á QT-bili sem eykur hættu á hjartsláttartruflunum og „torsades de pointes“ hjá sjúklingum sem fengu makrólíða, þ.m.t. azitrómýsín (sjá kafla 4.8). Þar sem eftirtaldir kvillar geta leitt til aukinnar hættu á sleglatakttruflunum (þ.m.t. torsade de pointes), sem leitt geta til hjartastopps, ber að gæta varúðar við notkun azitrómýsíns handa sjúklingum sem fyrir eru með kvilla sem leitt geta til hjartsláttartruflana (einkum konum og öldruðum sjúklingum). Þetta á við um sjúklinga með:

- Meðfædda eða staðfesta lengingu QT-bils.
- Virka meðferð með lyfjum sem lengja QT-bil, t.d. lyf við hjartsláttartruflunum af flokki IA (kínidín og prókaínamíð) eða flokki III (dófetilíð, amíóðarón og sótalól), císapríð og terfenadín, geðrofslyf (pímózíð), þunglyndislyf (cítalópram) og flúorókínólónlyf (moxifloxacín og levófloxacín).
- Truflanir á saltbúskap, einkum of lága þétni kalíums og magnesíums.
- Klínískt mikilvægan hæglátt, hjartsláttartruflanir og alvarlega vanstarfsemi hjarta.

Versnun einkenna vöðvaslensfárs og nýgreint vöðvaslensheilkenni (myasthenic syndrome) hafa sést hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með azitrómýsíni (sjá kafla 4.8).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun lyfsins við meðhöndlun *Mycobacterium avium* complex (MAC) sýkingar hjá börnum.

Zitromax filmuhúðaðar töflur innihalda mjólkursykur (laktósa). Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasapurrd eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir, arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Sýrubindandi lyf: Í rannsókn á lyfjahvörfum, þar sem rannsökuð voru áhrif af samhliða gjöf sýrubindandi lyfja og azitrómýsíns komu engin áhrif fram á heildaraðgengi enda þótt hámarksþétni í sermi hafi lækkað um 25%. Sjúklingar sem fá bæði azitrómýsín og sýrubindandi lyf eiga ekki að taka lyfin inn samtímis.

Cetirizín: Samhliða notkun azitrómýsíns í 5 daga og 20 mg cetirizíns, hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, hafði ekki í för með sér neinar lyfjahvarfamilliverkanir við stöðuga blóðþétni og ekki marktækar breytingar á QT-bili.

Dídanósín (dídeoxýínósín): Samhliða inntaka azitrómýsíns, 1200 mg/dag, og dídanósíns, 400 mg/dag, hjá 6 HIV-jákvæðum einstaklingum virtist ekki hafa áhrif á lyfjahvörf dídanósíns við stöðuga þétni, borið saman við lyfleysu.

Dígoxín og colchicín (P-gp-hvarfefni): Samhliða gjöf makrólíðsýklalyfja, þ.m.t. azitrómýsín, og hvarfefna fyrir P-glýkóprótein, svo sem dígoxíns og colchicíns, hefur leitt til aukinnar þétni hvarfefna fyrir P-glýkóprótein í sermi. Því ber að hafa í huga hugsanlega aukna þétni slíkra efna við samhliða

notkun azitrómýsín og hvarfefna fyrir P-gp, svo sem dígoxíns. Nauðsynlegt er að fylgjast vel með sjúklingum og hugsanlega mæla dígoxínþéttni í plasma meðan á meðferðinni stendur og eftir að henni lýkur.

Zídóvúdín: 1.000 mg stakur skammtur og endurteknir 1.200 mg eða 600 mg skammtar af azitrómýsín höfðu lítil áhrif á lyfjahvörf zídóvúdíns í plasma eða á útskilnað zídóvúdíns og glúkúróníðumbrotsefna þess í þvagi. Aukin þéttni fosfórýleraðs zídóvúdíns (klínískt virks umbrotsefnis), í einkjarnafrumum í útlægu blóði, hefur sést við samhliða meðferð með azitrómýsín. Klínískt mikilvægi þessa er ekki ljóst, en það getur komið sjúklingunum til góða.

Ekki eru marktækar milliverkanir milli azitrómýsíns og cytókróm P-450 ensímkerfisins í lifur. Milliverkanir eins og þær sem fram hafa komið eftir gjöf erytrómýsíns og annarra makrólíða eru ekki taldar líklegar. Azitrómýsín hvetur hvorki né letur virkni cytókróm P-450 ensímkerfisins í lifur fyrir tilstilli niðurbrotsefna cytókróma.

Korndrjólí (ergotamín) og lík lyf: Vegna fræðilegs möguleika á korndrjólæitrun er ekki mælt með samhliða notkun azitrómýsíns og korndrjóláafleiða (sjá kafla 4.4).

Gerðar hafa verið rannsóknir á lyfjahvörfum azitrómýsíns og neðangreindra lyfja, sem umbrotna fyrir tilstilli cytókróm P-450 ensímkerfisins.

Atorvastatín: Samhliða inntaka atorvastatíns (10 mg/dag) og azitrómýsíns (500 mg/dag) breytti ekki plasmabéttni atorvastatíns (metið út frá mælingu á hömlun HMG CoA-redúktasa). Eftir markaðssetningu lyfsins hafa þó sést tilvik rákvöðvalýsu hjá sjúklingum sem fengu azitrómýsín ásamt statínlyfjum.

Carbamazepín: Í rannsókn á lyfjahvarfamilliverkunum sáust ekki marktæk áhrif á plasmabéttni carbamazepíns eða virks niðurbrotsefnis þess hjá sjúklingum sem samhliða fengu azitrómýsín.

Címetidín: Í rannsókn á lyfjahvörfum, þar sem mæld voru áhrif af stökum skammti af címetidíni sem gefinn var 2 klukkustundum fyrir gjöf azitrómýsíns, sáust engar breytingar á lyfjahvörfum azitrómýsíns.

Kúmarínlík segavarnarlyf til inntöku: Í rannsókn á lyfjahvarfamilliverkunum breytti azitrómýsín ekki segavarnarvirkni 15 mg skammts af warfaríni hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum. Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um aukin segavarnaráhrif eftir samhliða gjöf azitrómýsíns og kúmarínlíkra segavarnarlyfja til inntöku. Þó orsakasambengi hafi ekki verið staðfest ber að meta hversu oft á að mæla prótombíntíma hjá sjúklingum sem fá azitrómýsín samhliða kúmarínlíkum segavarnarlyfjum til inntöku.

Cíklósporín: Í rannsókn á lyfjahvörfum hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum, sem fengu azitrómýsín til inntöku, 500 mg/dag í 3 daga, og síðan 10 mg/kg skammt af cíklósporíni til inntöku, kom í ljós að C_{max} og $AUC_{0-5 \text{ klst.}}$ fyrir cíklósporín voru marktækt hækkuð. Því ber að gæta varúðar þegar þessi lyf eru gefin samhliða. Ef nauðsynlegt er að gefa lyfin samhliða skal fylgjast með cíklósporínildum í sermi og breyta skömmtum í samræmi við þau.

Efavírenz: Samhliða inntaka staks 600 mg skammts af azitrómýsín og efavírenzi, 400 mg/dag í 7 daga, sýndi ekki klínískt mikilvægar lyfjahvarfamilliverkanir.

Flúkónazól: Samhliða inntaka staks 1200 mg skammts af azitrómýsín breytti ekki lyfjahvörfum staks 800 mg skammts af flúkónazóli. Heildarþéttni og helmingunartími azitrómýsíns breyttist ekki við samhliða inntöku flúkónazóls, en klínískt ómarktæk lækkun sást á C_{max} fyrir azitrómýsín (18 %).

Indínavír: Samhliða inntaka staks 1200 mg skammts af azitrómýsín hafði ekki tölfræðilega marktæk áhrif á lyfjahvörf indínavírs, 800 mg 3 sinnum á dag í 5 daga.

Metýlprednisólón: Í rannsókn á lyfjahvarfamilliverkunum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hafði azitrómýsín ekki áhrif á lyfjahvörf metýlprednisólóns.

Mídazólami: Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi samhliða inntaka azitrómýsíns, 500 mg/dag í 3 daga, ekki til marktækra breytinga á lyfjahvörfum eða lyfhrifum staks 15 mg skammts af mídazólami.

Nelfínavír: Við samhliða meðferð með 1200 mg af azitrómýsíni og nelfínavíri í stöðugum skömmtum (750 mg 3 sinnum á dag) jókst þéttni azitrómýsíns. Engar klínískt marktækar aukaverkanir sáust og ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum.

Rífabútín: Þegar rífabútín og azitrómýsín voru gefin samhliða hafði það ekki áhrif á blóðþéttni efnanna. Daufkyrningafæð hefur komið fram hjá einstaklingum sem fengu samhliða meðferð með azitrómýsíni og rífabútíni. Þó að daufkyrningafæð geti komið fram við meðferð með rífabútíni hefur ekki verið sýnt fram á orsakatengsl við notkun þess ásamt azitrómýsíni (sjá kafla 4.8).

Sildenafil: Hjá heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum sáust engin áhrif af azitrómýsíni, 500 mg/dag í 3 daga, á AUC og C_{max} fyrir sildenafil eða helsta niðurbrotsefni þess.

Terfenadín: Rannsóknir á lyfjahvörfum sýndu engin merki um milliverkanir milli azitrómýsíns og terfenadíns. Í einstökum tilfellum hefur ekki verið hægt að útiloka slíkar milliverkanir, en engar sértækar sannanir fyrir tilvist þeirra komu fram.

Teófyllín: Engin merki sjást um klínískt marktækar lyfjahvarfamilliverkanir þegar heilbrigðum sjálfboðaliðum eru gefin azitrómýsín og teófyllín samhliða.

Tríazólami: Hjá 14 heilbrigðum sjálfboðaliðum hafði gjöf 500 mg af azitrómýsíni á 1. degi og 250 mg á 2. degi ásamt 0,125 mg af tríazólami á 2. degi engin marktæk áhrif á neinar lyfjahvarfabreytur fyrir tríazólami, borið saman við samhliða gjöf tríazólams og lyfleysu.

Trímetóprím/súlfametoxazól: Samhliða gjöf trímetóprím/súlfametoxazóls (160 mg/800 mg) í 7 daga ásamt 1200 mg af azitrómýsíni á 7. degi hafði engin marktæk áhrif á hámarksþéttni, heildarútsetningu eða útskilnað í þvagi fyrir trímetóprím eða súlfametoxazól. Sermisþéttni azitrómýsíns var svipuð og sést hefur í öðrum rannsóknum.

Lovastatín: Azitrómýsín getur orsakað hækkaða plasmþéttni lovastatíns og þannig hættu á rákvöðvalýsu, því er mælt gegn samhliða meðferð með þessum lyfjum.

Warfarín, fenprókómoni: Við samhliða meðferð með azitrómýsíni og warfaríni eða fenprókómoni er ráðlagt að mæla oft INR (storkupróf) og hugsanlega aðlaga skammta warfaríns.

Lyf sem hafa áhrif á QT-bil:

Fylgjast skal náið með sjúklingum (t.d. klínísku ástandi sjúklings, hjartalínuriti) sem taka azitrómýsín samhliða lyfjum sem lengja QT-bil (t.d. terfenadín, lyf við hjartsláttartruflunum af flokki IA og III) (sjá kafla 4.4).

Gæta skal varúðar við notkun azitrómýsíns hjá sjúklingum sem fá lyf sem geta lengt QT-bilið og hugsanlega valdið hjartsláttartruflunum, t.d. hýdroxýklórókín.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Dýrarrannsóknir á eituráhrifum á æxlun hafa sýnt að azitrómýsín fer yfir fylgju, en ekki sáust vanskapandi áhrif. Mikið magn upplýsinga hefur fengist úr áhorfsrannsóknum í nokkrum löndum varðandi notkun azitrómýsíns á meðgöngu samanborið við enga notkun sýklalyfja eða notkun sýklalyfja af annarri tegund, á sama tímabili. Þó að niðurstöður flestra rannsókna bendi ekki til tengsla við skaðleg áhrif á fóstur eins og alvarlega meðfædda vansköpun eða vansköpun á hjarta- og

æðakerfinu, þá eru til staðar takmarkaðar faraldsfræðilegar heimildir um aukna hættu á fósturláti eftir útsetningu fyrir azitrómýsín snemma á meðgöngu.

Aðeins má nota azitrómýsín á meðgöngu ef ávinningurinn af meðferðinni er talinn vega þyngra en möguleg áhætta.

Brjóstagjöf

Takmarkaðar birtar upplýsingar úr klínískum rannsóknum benda til þess að azitrómýsín finnist í brjóstamjólk, en áætlaður hæsti sólarhringsskammtur er að miðgildi 0,1-0,7 mg/kg/sólarhring. Ekki komu fram alvarlegar aukaverkanir af völdum azitrómýsíns hjá börnum á brjósti.

Meta þarf ávinning af því að barnið sé á brjósti og ávinning af því að móðirin fái meðferð, þegar tekin er ákvörðun um það hvort hætta skuli brjóstagjöf eða fresta skuli meðferð með azitrómýcíní eða henni sleppt alveg.

Frjósemi

Í rannsóknum á frjósemi hjá rottum sást færri þunganir hjá rottum sem fengu azitrómýsín. Þýðing þeirra niðurstaðna fyrir menn er ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ekki hefur verið sýnt fram á að azitrómýsín geti haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá eru óþægindi frá meltingarvegi, einkum niðurgangur, uppköst, kviðverkir og ógleði.

Í töflunni hér að neðan eru taldar þær aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfsins. Allar aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt MedDRA líffæraflokkum og tíðni. Aukaverkanir sem hafa komið fram eftir markaðssetningu lyfsins eru skálettaðar.

Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar $\geq 1/10$, algengar $\geq 1/100$ til $<1/10$, sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $<1/100$, mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $<1/1.000$, koma örsjaldan fyrir $<1/10.000$ og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanir taldar fyrst.

Aukaverkanir sem tengjast azitrómýsíní, byggt á klínískum rannsóknum og tilkynningum eftir markaðssetningu lyfsins:

Líffæraflokkur	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra <i>Sjaldgæfar</i>	Candidasýking, leggangaproti, lungnabólga, sveppasýking, bakteríusýking, kokkbólga, maga- og þarmabólga, öndunarkvillar, nefslímubólga, candidasýking í munni.
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	Sýndarhimnuristilbólga (sjá kafla 4.4).
Blóð og eitlar <i>Sjaldgæfar</i>	Hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð, eósinfíklafjöld.
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	Blóðflagnafæð, rauðalosblóðleysi.
Ónæmiskerfi <i>Sjaldgæfar</i>	Ofsabjúgur, ofnæmi.
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	Bráðaofnæmi (sjá kafla 4.4).

Líffæraflokkur	Aukaverkun
Efnaskipti og næring <i>Algengar</i>	Lystarleysi.
Geðræn vandamál <i>Sjaldgæfar</i>	Taugaveiklun, svefnleysi.
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Æsingur.
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	Árásarhneigð, kvíði, rugl (delirium), ofskynjanir.
Taugakerfi <i>Algengar</i>	Sundl, höfuðverkur, breytt húðskyn, breytt bragðskyn.
<i>Sjaldgæfar</i>	Syfja.
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	Yfirlið, krampar, minnkað snertiskyn, ofvirkni, skortur á lyktarskyni, skortur á bragðskyni, breytt lyktarskyn, vöðvaslensfár (sjá kafla 4.4).
Augu <i>Algengar</i>	Sjóntruflanir.
Eyru og vöfundarhús <i>Sjaldgæfar</i>	Heyrnarleysi/skert heyrn ^{1 2} , eyrnasuð, svimi, eyrnakvillar.
Hjarta <i>Sjaldgæfar</i>	Hjartsláttarónot.
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	Torsade de pointes (sjá kafla 4.4), hjartsláttartruflanir (sjá kafla 4.4), þ.m.t. sleglahraðtaktur, lengt QT-bil (hjartarafrit) (sjá kafla 4.4).
Æðar <i>Sjaldgæfar</i>	Andlitsroði (flushing).
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	Lágþrýstingur.
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti <i>Sjaldgæfar</i>	Mæði, blóðnasir.
Meltingarfæri <i>Mjög algengar</i>	Niðurgangur, kviðverkir, ógleði, vindverkir.
<i>Algengar</i>	Uppköst, meltingartruflanir.
<i>Sjaldgæfar</i>	Hægðatregða, magabólga, þaninn kviður, munnþurrkur, ropi, sár í munni, mikil munnvatnsframleiðsla.
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	Brisbólga, litabreytingar á tungu.
Lifur og gall <i>Sjaldgæfar</i>	Lifrabólga.
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Óeðlileg lifrarstarfsemi, gallteppugula.
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	Lifrabíln (sjaldan banvæn, sjá kafla 4.4), svæsin lifrabólga, lifrardrep.
Húð og undirhúð <i>Algengar</i>	Útbrot, kláði.
<i>Sjaldgæfar</i>	Stevens-Johnson heilkenni, ljósnæmi, ofsakláði, húðbólga, húðþurrkur, ofsvitnun.

¹ Tíðni heyrnarleysis/skertrar heyrnar fer eftir skammtastærð og meðferðarlengd. Heyrnarleysi/skert heyrn er „mjög sjaldgæf“ aukaverkun ef meðferðarlengd er 1-5 dagar og „sjaldgæf“ aukaverkun þegar azitrómýsín er notað til langvarandi fyrirbyggjandi meðferðar gegn tækifærissýkingum hjá ónæmisbældum sjúklingum.

² Undir MedDRA-hugtakið „skert heyrn“ falla heyrnarskerðing, heyrnarleysi og heyrnarleysi á öðru eyra.

Líffæraflokkur	Aukaverkun
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Bráð, útbreidd graftarútbrot (AGEP), lyfjaútbrot með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS).
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	Húðþekjudreplos, regnbogaroðasótt.
Stoðkerfi og bandvefur <i>Algengar</i>	Liðverkir.
<i>Sjaldgæfar</i>	Slitgigt, vöðvaverkir, verkur í baki, verkur í hálsiðum.
Nýru og þvaghæri <i>Sjaldgæfar</i>	Þvagteppa, nýrnaverkir.
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	Bráð nýrnabilun, millivefsnýrnabólga.
Æxlunarfæri og brjóst <i>Sjaldgæfar</i>	Milliblæðingar, kvillar í eistum.
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir tengdar íkomuleið <i>Algengar</i>	Þröttleysi.
<i>Sjaldgæfar</i>	Verkir í brjóstholi, bjúgur, þreyta, , lasleiki, andlitsbjúgur, brjóstverkir, hiti, verkir, útlímabjúgur.
Rannsóknaniðurstöður <i>Algengar</i>	Fækkun eítílfrumna, fjölgun eósínfíkla, lækkað bíkarbónat í sermi, fjölgun blákyrninga (basophils), fjölgun einkyrninga (monocytes), fjölgun dauðkyrninga.
<i>Sjaldgæfar</i>	Hækkað gildi aspartatamínótransferasa (ASAT) í sermi, hækkað gildi alanínamínótransferasa (ALAT) í sermi, hækkað gildi gallrauða í sermi, hækkað gildi þvagefnis í sermi, hækkað kreatíníngildi, röskun á kalíumpéttni í blóði, hækkað gildi alkalísks fosfataasa, hækkað klórgildi, hækkaður blóðsykur, fjölgun blóðflagna, lækkuð hematókrít, hækkað gildi bíkarbónats, óeðlilegt natríumgildi í blóði.
Áverkar og eitranir <i>Sjaldgæfar</i>	Fylgikvillar skurðaðgerða.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Aukaverkanir sem komið hafa fram eftir stærri skammta en þá sem eru ráðlagðir, eru svipaðar þeim sem sjást eftir venjulega skammta.

Einkenni:

Dæmigerð einkenni eru afturkræf heyrnarskerðing, mikil ógleði, uppköst, kviðverkir og niðurgangur.

Meðferð:

Við ofskömmtnun er mælt með gjöf lyfjakola, meðferð við einkennum auk þess sem fylgjast skal með lífsmörkum eftir því sem þörf krefur.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bakteríulyf til altækrar notkunar (systemic use), makrólíðar, ATC flokkur: J 01 FA 10.

Verkunarháttur

Azitrómýsín tilheyrir fyrsta undirflokki sýklalyfja af flokki makrólíða sem kallast azalíðar og eru efnafræðilega frábrugðnir erytrómýsín. Azitrómýsín er myndað með því að bæta köfnunarefnisatómi í laktónhring erytrómýsíns A. Efnafræðilegt nafn azitrómýsíns er 9-deoxý-9a-aza-9a-metýl-9a-hómóerytrómýsín A. Sameindapungi er 749,0.

Azitrómýsín hamlar nýmyndun próteina í bakteríum með bindingu við 50S undireiningu ríbósóma og hindrun yfirfærslu (translocation) peptíða án þess að hafa áhrif á nýmyndun fjölnúkleótíða.

Raflífeðlisfræði hjartans

Lenging QT_c-bilsins var rannsökuð í slembiraðaðri rannsókn með samanburði við lyfleysu, sem gerð var hjá 116 heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu annað hvort klórókín (1.000 mg) eitt sér eða ásamt azitrómýsín (500 mg, 1.000 mg eða 1.500 mg 1 sinni á dag). Samhliða meðferð með azitrómýsín lengdi QT_c-bilið og var lengingin skammta- og þéttiháð. Meðaltal lengingar QT_cF (95% efri öryggismörk), borið saman við þegar gefið var klórókín eitt sér, var að hámarki 5 (10) ms við gjöf 500 mg, 7 (12) ms við gjöf 1.000 mg og 9 (14) ms við gjöf 1.500 mg af azitrómýsín.

Myndun ónæmis

Tveir ráðandi ónæmisþættir eru í stofnum af *Streptococcus pneumoniae* og *Streptococcus pyogenes*: *mef* og *erm*. *Mef* kóðar fyrir útstreymispumpu sem miðlar ónæmi eingöngu til 14- og 15- kolvetniseiningamakrólíða. *Mef* hefur einnig fundist í fjölda annarra tegunda. *Erm* genið kóðar fyrir 23S-rRNA metýltransferasa sem bætir metýlhóp við adenín 2058 á 23S rRNA (*E. coli* rRNA númerakerfi). Metýleraða nukleótíðið er á svæði V og getur víxlverkað við linkósamíð og streptógramín B til viðbótar við makrólíða og valdið svipgerð sem kallast MLS_B ónæmi. *Erm* (B) og *erm* (A) hafa fundist í klínískum stofnum af *Streptococcus pneumoniae* og *Streptococcus pyogenes*.

AcrAB-TolC pumpa í *Haemophilus influenzae* er ábyrg fyrir náttúrulega hærri gildum lágmarksheftistyrks (MIC) makrólíða.

Stökkbreytingar í 23S rRNA, sérstaklega í nukleótíðum 2057-2059 eða 2611 á svæði V, eða stökkbreytingar í ríbósómalpróteinum L4 eða L22 eru sjaldgæfar í klínískum stofnum.

Næmismörk

Eftirfarandi MIC-gildi (lágmarksheftistyrkur) eru ákvörðuð samkvæmt EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing):

Haemophilus spp: Næmir ≤ 0,12 mg/l og ónæmir > 4 mg/l.

M. catarrhalis: Næmir ≤ 0,5 mg/l og ónæmir > 5 mg/l.

Streptókokkar (þar með taldir *S. pneumoniae* og *S. pyogenes*: Næmir ≤ 0,25 mg/l og ónæmir > 0,5 mg/l.

Verkunarvið

Í töflunni hér fyrir neðan er yfirlit yfir azitrómýsinnæmar bakteríutegundir.

Algengi áunnins ónæmis ákveðinna tegunda getur verið breytilegt eftir landsvæðum og tíma. Upplýsingar um ónæmi á hverjum stað eru æskilegar, sérstaklega þegar alvarlegar sýkingar eru meðhöndlaðar. Leita á ráðlegginga sérfræðinga eftir þörfum þegar staðbundin tíðni ónæmis er slík að gagnsemi lyfsins, í a.m.k. sumum sýkingum, er umdeilanleg.

„Tegundir með áunnið ónæmi geta verið vandamál“ er skilgreint sem tegundir þar sem algengi ónæmis er a.m.k. 10% í a.m.k. einu EU-landi.

Almennt næmar tegundir
Gram-jákvæðar, loftháðar bakteríur
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococci</i> (flokkur C, F, G)
<i>Streptococci viridans-flokkur</i>
Gram-neikvæðar, loftháðar bakteríur
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> *
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Tegundir sem frá náttúrunnar hendi eru með minnkað næmi
<i>Haemophilus influenzae</i> **
Aðrar
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> *
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

Tegundir sem geta haft áunnið ónæmi
Gram-jákvæðar, loftháðar bakteríur
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Náttúrulega ónæmar bakteríur
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Pseudomonas</i>

Athugið: Krossónæmi er milli azitrómýsíns og annarra makrólíða

*Sýnt hefur verið fram á verkun gegn þessum tegundum í klínískum rannsóknum

**Tegundir sem frá náttúrunnar hendi eru með minnkað næmi.

Börn

Í kjölfar mats á klínískum rannsóknum sem gerðar hafa verið hjá börnum er notkun azitrómýsíns ekki ráðlögð til meðferðar við malaríu, hvorki sem einlyfjameðferð né ásamt lyfjum sem innihalda klórókín eða artemísínín, vegna þess að ekki var sýnt fram á jafngildi (non-inferiority) miðað við malaríulyf sem ráðlögð eru til notkunar við malaríu án fylgikvilla.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inntöku er aðgengi um 37%. Hámarksþéttni í plasma næst eftir 2–3 klst. Hjá öldruðum sjálfboðaliðum (eldri en 65 ára) sáust dálítið hærri AUC gildi eftir 5 daga meðferð en hjá yngri sjálfboðaliðum (yngri en 40 ára). Þessi munur er ekki talinn klínískt marktækur og þarf því ekki að breyta skömmtum hjá öldruðum sjúklingum.

Hjá sjúklingum með gauklasíunarhraða >40 ml/mín. eru engar vísbendingar um verulegar breytingar á lyfjahvörfum azitrómýsíns í sermi.

Engin merki eru um verulegar breytingar á lyfjahvörfum azitrómýsins hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (flokkur A og B). Hjá þessum sjúklingum virðist magn azitrómýsins í þvagi aukast, ef til vill til að vega upp á móti minnkaðri lifrarúthreinsun.

Umbrot

Mjög há þéttni óbreytts lyfs hefur mælst í galli manna, auk 10 umbrotsefna sem myndast með N- og O-brottnámi metýlhóps, fyrir tilstilli hýdroxýltengingar á desosamín- og glýkonhringi og með rofi á kladínós-samtengingu (conjugate). Samanburður á rannsóknnum með háþrýstivökvaskilju (HPLC) og örverufræðilegum rannsóknnum á vefjum gefur til kynna að umbrotsefnin eigi ekki þátt í virkni azitrómýsins á sýkla.

Dreifing

Þéttni azitrómýsins er marktækt meiri í vefjum en í plasma (allt að 50 sinnum hærri en hámarksþéttni í plasma) sem bendir til þess að lyfið sé mikið bundið í vefjum. Há þéttni er í vefjum, t.d. lungum, hálskirtlum og blöðruhálskirtli. Þótt þéttni í sermi og plasma lækki undir greiningarmörk er þéttin meiri en MIC₉₀ fyrir líklega sýkla eftir stakan 500 mg skammt. Azitrómýsín hefur fundist í hárra þéttni í vef í kynfærum kvenna 96 klukkustundum eftir inntöku á stökum 500 mg skammti af azitrómýsini.

Brotthvarf

Helmingunartími endanlegs útskilnaðar úr plasma endurspeglar þann tíma sem það tekur lyfið að hverfa úr vefjum, sem er 2-4 dagar. Um það bil 12% af skammti sem gefinn er í bláæð skilst út með þvagi á 3 dögum sem óbreytt lyf, stærsti hlutinn á fyrstu 24 tímunum. Eftir inntöku azitrómýsins verður útskilnaður óbreytts lyfs aðallega með galli.

Í dýrarrannsóknum hefur mikil þéttni azitrómýsins mælst í átfrumum. Í tilraunalíkönunum verður þéttni azitrómýsins meiri þegar átfrumurnar eru virkar heldur en þegar þær hafa ekki orðið fyrir örvun. Í dýralíkönunum leiðir þetta til þess að aukið magn azitrómýsins berst þangað sem sýkingin er.

Lyfjahvörf sérstakra hópa

Skert nýrnastarfsemi

Hjá einstaklingum með gauklasíunarhraða 10-80 ml/mín. komu ekki fram breytingar á lyfjahvörfum azitrómýsins eftir inntöku staks 1 g skammts með tafarlausa losun. Tölfræðilega marktækur munur á AUC₀₋₁₂₀ (11,7 míkrog x klst./ml samanborið við 8,8 míkrog x klst./ml), C_{max} (1,6 míkrog/ml samanborið við 1,0 míkrog/ml) og CL_r (2,3 ml/mín./kg samanborið við 0,2 ml/mín./kg) kom hins vegar fram milli hópsins með gauklasíunarhraða <10 ml/mín. og hópsins með gauklasíunarhraða >80 ml/mín.

Skert lifrarstarfsemi

Engin merki eru um verulegar breytingar á lyfjahvörfum azitrómýsins hjá sjúklingum með lítið (flokkur A) til í meðallagi mikið (flokkur B) skerta lifrarstarfsemi samanborið við þá sem eru með eðlilega lifrarstarfsemi. Hjá þessum sjúklingum virðist magn azitrómýsins í þvagi aukast, ef til vill til að vega upp á móti minnkaðri lifrarúthreinsun.

Aldraðir

Eftir 5 daga meðferð höfðu aldraðir einstaklingar (>65 ára) lítillega hærri AUC-gildi en ungir einstaklingar (<40 ára) en þetta hefur enga klínísku þýðingu og því er ekki þörf á að aðlaga skammtastærð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í dýrarrannsóknum á músum, rottum og hundum, þar sem notaðir voru stórir skammtar af azitrómýsini, sást fosfólípíðósa (uppsöfnun fosfólípíðs í fumur) í mörgum vefjum, (t.d. auga, mænuhnoða (dorsal root ganglia), lifur, gallblöðru, nýra, milta og brisi). Sama magn fosfólípíðósa hefur einnig sést í vef hjá nýfæddum afkvæmum rotta og hunda. Áhrifin ganga til baka eftir að meðferð er hætt yfirleitt án merkjanlegra afleiðinga eitrunar. Ekkert bendir til þess að þetta skipti máli við venjulega notkun azitrómýsins hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Forgelatínueruð sterkja, vatnsfrítt kalsíumhýdrógenfosfat, kroskarmellósanatríum, magnesíumsterat, natríumlárylsúlfat.

Filmuhúðin inniheldur: Hýprómellósa, mjólkursykur, títantvíoxíð E171, þríasetín.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnur (PVC/álþynnur, glærar eða ógegnsæjar). Töfluílát (HDPE).

Þynnupakkning: 2 eða 3 töflur. Töfluílát: 30 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
DK-2750 Ballerup
Danmörk.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

250 mg: 970281 (IS)

500 mg: 970282 (IS)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 5. febrúar 1998.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. ágúst 2011.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS.

7. febrúar 2024.