

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Azithromycin Jubilant 250 mg filmdragerade tabletter
Azithromycin Jubilant 500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Azithromycin Jubilant 250 mg filmdragerade tabletter:

En tablett innehåller azitromycindihydrat motsvarande 250 mg azitromycin.

Hjälpämne: Laktosmonohydrat. En tablett innehåller 5,40 mg laktosmonohydrat.

Azithromycin Jubilant 500 mg filmdragerade tabletter:

En tablett innehåller azitromycindihydrat motsvarande 500 mg azitromycin.

Hjälpämne: Laktosmonohydrat. En tablett innehåller 10,80 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Azithromycin Jubilant 250 mg filmdragerade tabletter:

Vita till benvita, kapselformade, filmdragerade tabletter ca. 13,7 mm långa, 6,8 mm breda och 5,9 mm tjocka med inskriptionen "AZ" och "250" på den ena sidan och blankt på den andra.

Azithromycin Jubilant 500 mg filmdragerade tabletter:

Vita till benvita, kapselformade, filmdragerade tabletter ca. 17,7 mm långa, 9,2 mm breda och 7,1 mm tjocka med inskriptionen "AZ" och "500" på den ena sidan och blankt på den andra.

Tabletten kan delas i två lika delar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Azithromycin Jubilant är avsett att användas för följande bakteriella infektioner orsakade av mikroorganismer som är känsliga för azitromycin (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- infektioner i de nedre luftvägarna: akut exacerbation av kronisk bronkit och lindrig till måttlig samhällsförvärd lunginflammation,
- infektioner i de övre luftvägarna: sinuit och faryngit/tonsillit,
- akut otitis media,
- lindriga till måttliga infektioner i hud och mjukvävnader, till exempel follikulit, celluliter, erysipelas,
- okomplicerad uretrit eller cervicit orsakad av *Chlamydia trachomatis*.

Officiella riktlinjer för användning av antibiotika ska tas i beaktande.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna och ungdomar med en kroppsvikt över 45 kg, vuxna och äldre:

Vanlig dos av azitromycin är 1 500 mg, under tre dagar (500 mg en gång dagligen). Dosen kan även ges under fem dagar (500 mg som singeldos dag 1 och därefter 250 mg en gång dagligen).

Vid okomplicerad uretrit eller cervicit orsakad av *Chlamydia trachomatis* är dosen 1 000 mg som peroral singeldos.

Barn och ungdomar med en kroppsvikt under 45 kg:

Tabletterna är inte avsedda för dessa patienter. Andra farmaceutiska former av azitromycin kan användas, till exempel suspensioner.

Äldre patienter:

Samma dosering som till vuxna patienter används till äldre. Eftersom äldre patienter kan vara patienter med kontinuerliga proarytmiska tillstånd, rekommenderas särskild försiktighet på grund av risken att utveckla hjärtarytmi och torsades de pointes (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Det krävs inte någon dosjustering för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 10–80 ml/min) (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion:

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

Administreringssätt

Azithromycin Jubilant ska tas som singeldos dagligen. Tabletterna ska sväljas hela och kan tas med eller utan mat. Ovan anges behandlingstiden för olika infektionssjukdomar.

4.3 Kontraindikationer

Användning av azitromycin är kontraindicerat för patienter med överkänslighet mot azitromycin, andra antibiotika av makrolid- eller ketolidtyp, eller något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Valet av azitromycin för att behandla en enskild patient bör ta hänsyn till lämpligheten av att använda ett makrolid antibakteriellt medel för att fastställa bakteriell etiologi av infektion i godkända indikationer och prevalensen av resistens mot azitromycin eller andra makrolider.

I områden med hög incidens av erytromycin-A resistens är det särskilt viktigt att beakta utvecklingen av mönstret för känslighet för azitromycin och andra antibiotika.

Som för andra makrolider har det rapporterats hög motståndskraft av *Streptococcus pneumoniae* för azitromycin i vissa europeiska länder (se avsnitt 5.1). Detta bör beaktas vid behandling av infektioner orsakade av *Streptococcus pneumoniae*.

I bakteriell faryngit rekommenderas användning av azitromycin endast i de fall där första linjens behandling med betalaktamer inte är möjlig.

Överväg noga balansen mellan fördelar och risker innan du förskriver azitromycin till alla patienter som tar hydroxiklorokin eller klorokin, på grund av risken för ökad risk för kardiovaskulära händelser och kardiovaskulär mortalitet (se avsnitt 4.5).

Överkänslighet:

Liksom för erytromycin och andra makrolider har sällsynta allvarliga allergiska reaktioner rapporterats, däribland angioödem och anafylaxi (sällan med dödlig utgång), hudreaktioner såsom akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) (sällan med dödlig utgång) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS). Några av dessa reaktioner med azitromycin resulterade i återkommande symtom och krävde en längre tids observation och behandling.

Om en allergisk reaktion inträffar ska läkemedlet sättas ut och lämplig behandling inledas. Läkare måste vara medvetna om att de allergiska symtomen kan återkomma när den symtomatiska behandlingen sätts ut.

Njursvikt:

Det krävs inte någon dosjustering för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 10–80 ml/min). Hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (GFR < 10 ml/min) sågs en 33 % ökning av systemisk exponering för azitromycin (se avsnitt 5.2 **Farmakokinetiska egenskaper**).

Leversvikt:

Eftersom levern är den huvudsakliga eliminationsvägen för azitromycin bör azitromycin användas med försiktighet hos patienter med signifikant leversjukdom. Fall av fulminant hepatit som eventuellt kan leda till livshotande leversvikt har rapporterats med azitromycin (se avsnitt 4.8).

Vissa patienter kan ha haft tidigare leversjukdom eller kan ha tagit andra hepatotoxiska läkemedel.

I händelse av tecken och symtom på leverdysfunktion, såsom snabb utvecklad asteni med gulsot, mörk urin, blödningsbenägenhet eller hepatisk encefalopati, skall leverfunktionsprover/undersökningar genomföras omedelbart. Administreringen av azitromycin ska avbrytas vid leverdysfunktion.

Ergotalkaloider och Azithromycin Jubilant filmdragerade tabletter:

Samtidig användning av ergotalkaloider och makrolidantibiotika kan påskynda utvecklingen av ergotism. Interaktionerna mellan ergotalkaloider och azitromycin har inte studerats. På grund av den teoretiska risken för ergotism bör dock inte azitromycin administreras samtidigt med ergotalkaloidderivat (se avsnitt 4.5).

QT-förlängning:

Förlängd hjärtrepolarisation och förlängt QT-intervall, som kan medföra en risk för utvecklande av hjärtarytmi och torsades de pointes, har observerats vid behandling med andra makrolider inklusive azitromycin (se avsnitt 4.8 **Biverkningar**). Därför ska, eftersom nedanstående situationer kan leda till en ökad risk för kammararytmier (inklusive torsade de pointes), vilket kan leda till hjärtstillestånd, azitromycin användas med försiktighet till patienter med pågående proarytmiska tillstånd (särskilt kvinnor och äldre patienter), såsom patienter:

- med medfödd eller dokumenterad förvärvad QT-förlängning.
- samtidigt som andra aktiva substanser som förlänger QT-intervallet, till exempel antiarytmika av klass IA (kinidin och prokainamid) eller III (dofetilid, amiodaron och sotalol), cisaprid eller terfenadin; antipsykotiska medel som pimozid; antidepressiva som citalopram; och fluorokinoloner som moxifloxacin och levofloxacin.
- för patienter med elektrolytstörningar, i synnerhet vid hypokalemi eller hypomagnesemi.
- för patienter med kliniskt relevant bradykardi, hjärtarytmi eller svår hjärtinsufficiens.

Pneumokockinfektioner:

Som för andra makrolider har en hög resistensgrad rapporterats hos *Streptococcus pneumoniae* (> 30 %) för azitromycin i vissa europeiska länder (se avsnitt 5.1). Detta bör beaktas när infektioner orsakade av *Streptococcus pneumoniae* behandlas.

På grund av korsresistensen hos makrolider är det särskilt viktigt att beakta utvecklingen av känslighetsmönster för azitromycin och andra antibiotika i områden med hög incidens av erytromycinresistens (se avsnitt 5.1).

Superinfektioner:

Eventuella symtom på superinfektioner orsakade av icke-känsliga organismer, till exempel svamp bör uppmärksammas. En superinfektion kan kräva att behandlingen med azitromycin avbryts och att lämpliga åtgärder vidtas.

Neurologisk eller psykisk sjukdom:

Azitromycin bör administreras med försiktighet till patienter med neurologisk eller psykisk sjukdom.

Pseudomembranös kolit:

Pseudomembranös kolit har rapporterats vid användning av makrolidantibiotika. Denna diagnos bör därför övervägas hos patienter som får diarré efter påbörjad behandling med azitromycin. Vid pseudomembranös kolit orsakad av azitromycin är antiperistaltika kontraindicerade.

Clostridium difficile associerad diarré:

Clostridium difficile associerad diarré (CDAD) har rapporterats vid användning av nästan alla antibakteriella medel, inklusive azitromycin, och kan variera i svårighetsgrad från mild diarré till dödlig kolit. Behandling med antibakteriella medel förändrar normalfloran i kolon vilket leder till överväxt av *C. difficile*.

C. difficile producerar toxinerna A och B som bidrar till utvecklingen av CDAD. Hypertoxin producerande stammar av *C. difficile* orsakar ökad sjuklighet och dödlighet, eftersom dessa infektioner kan vara refraktära mot antimikrobiell behandling och kan kräva kolektomi. CDAD måste övervägas hos alla patienter som får diarré efter användning av antibiotika. Noggrann anamnes är nödvändig eftersom CDAD har rapporterats förekomma över två månader efter administrering av antibakteriella medel.

Långtidsbehandling:

Det finns ingen erfarenhet angående säkerhet och effekt vid långvarig användning av azitromycin vid ovan nämnda indikationer. I händelse av snabbt återkommande infektioner bör behandling med annat antibiotikum övervägas.

Azitromycin är inte indicerat för behandling av infekterade brännskador.

Vid sexuellt överförda sjukdomar bör en samtidig infektion orsakad av *T. pallidum* uteslutas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antacida:

I en farmakokinetisk studie angående effekten av samtidig administrering av antacida och azitromycin sågs ingen effekt på den totala biotillgängligheten även om de maximala plasmakoncentrationerna av azitromycin minskades med ca: 25 %. Hos patienter som får både azitromycin och antacida läkemedel får inte läkemedlen tas samtidigt.

Cetirizin

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

Didanosin

Jämfört med placebo verkade inte samtidig administrering av 1200 mg azitromycin dagligen och 400 mg didanosin dagligen till 6 HIV-positiva patienter ge någon effekt på farmakokinetiken vid steady-state för didanosin.

Digoxin och kolkicin: (PgP-substrat):

Samtidig administrering av makrolidantibiotika, inklusive azitromycin, och P-glykoproteinsubstrat som digoxin, har rapporterats leda till ökade serumnivåer av P-glykoproteinsubstratet. Om azitromycin

och P-gp-substrat som digoxin och kolkicin ges samtidigt, bör man därför ha risken för förhöjda serumkoncentrationer av substratet i åtanke. Klinisk övervakning och eventuellt mätning av digoxinnivåerna i serum är nödvändigt, under och efter behandling med azitromycin

Zidovudin:

En singeldos på 1 000 mg azitromycin och upprepade doser på 1 200 mg eller 600 mg azitromycin hade liten effekt på farmakokinetiken i plasma och på utsöndringen i urin för zidovudin eller dess glukuronidmetabolit. Administrering av azitromycin ökade emellertid koncentrationerna av fosforylerad zidovudin, den kliniskt aktiva metaboliten, i mononukleära celler i de perifera blodkärlen. Den kliniska betydelsen av denna upptäckt är oklar men det kan vara till fördel för patienterna.

Azitromycin har inga signifikanta samverkningar med cytokrom P450-systemet i levern. Man anser att azitromycin inte har samma farmakokinetiska läkemedelssamverkningar som erytromycin och andra makrolidantibiotika. Komplex som bildas mellan cytokromet och azitromycinmetaboliterna varken inducerar eller inaktiverar det hepatiska cytokrom P450-systemet.

Ergotamin:

Kombinerad användning av ergotamin och azitromycin kan teoretiskt ge upphov till ergotism och därför rekommenderas inte denna kombination (se även avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska studier har utförts mellan 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) inverkar inte på halten av atorvastatin i plasmat (enligt en metod som baserar sig på hämning av HMG CoA-reduktas).

Efter lansering har dock fall av rabdomyolys hos patienter som får azitromycin samtidigt med statiner rapporterats.

Karbamazepin

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

Cimetidin:

Vid en farmakokinetisk studie som undersökte effekten av en engångsdos cimetidin, given 2 timmar före azitromycin, sågs ingen förändring av farmakokinetiken för azitromycin.

Orala antikoagulationsmedel av kumarintyp

Vid en farmakokinetisk interaktionsstudie påverkade inte azitromycin antikoagulationseffekten av en engångsdos på 15 mg av warfarin hos friska frivilliga. Sedan azitromycin kommit ut på marknaden har man rapporterat större antikoagulationseffekt som en följd av samtidig administrering av azitromycin och orala antikoagulationsmedel av kumarintyp. Trots att något kausalsamband inte konstaterats, ska man överväga frekvensen av bestämningarna av protrombintiden då azitromycin används av patienter som får orala antikoagulationsmedel av kumarintyp.

Ciklosporin:

I en farmakokinetisk studie med friska försökspersoner där en oral dos azitromycin på 500 mg/dag gavs under 3 dagar efterföljt av en singeldos ciklosporin på 10 mg/kg observerades signifikant förhöjda C_{max} och AUC_{0-5} för ciklosporin. Således bör försiktighet iaktas innan dessa läkemedel ges samtidigt. Om kombinationsbehandling anses berättigat ska ciklosporinnivåerna kontrolleras noggrant och dosen justeras i enlighet med detta.

Efavirenz

Samtidig administrering av en 600 mg engångsdos av azitromycin och 400 mg efavirenz dagligen under 7 dagar resulterade inte i några kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner.

Flukonazol

Samtidig administrering av en engångsdos på 1200 mg azitromycin påverkade inte farmakokinetiken av en engångsdos på 800 mg flukonazol. Totalexponeringen och halveringstiden för azitromycin var oförändrade under samtidig administrering av flukonazol, men en klinisk insignifikant minskning av $C_{\max}$ -värdet (på 18 %) för azitromycin konstaterades.

Indinavir:

Samtidig administrering av en singeldos på 1 200 mg azitromycin hade ingen statistiskt signifikant effekt på farmakokinetiken för indinavir, när 800 mg indinavir administrerades tre gånger dagligen under 5 dagar.

Metylprednisolon

I en farmakokinetisk interaktionsstudie med friska frivilliga hade azitromycin ingen signifikant inverkan på farmakokinetiken för metylprednisolon.

Midazolam

Samtidig administrering av azitromycin 500 mg/dygn under 3 dagar och en engångsdos av midazolam på 15 mg till friska frivilliga hade ingen kliniskt signifikant inverkan på varken farmakokinetiken eller farmakodynamiken för midazolam.

Nelfinavir:

Samtidig användning av azitromycin (1 200 mg) och av nelfinavir vid steady-state (750 mg 3 gånger dagligen) resulterade i ökade koncentrationer av azitromycin. Inga signifikanta kliniska biverkningar observerades och ingen dosjustering behövdes.

Rifabutin:

Samtidig administrering av azitromycin och rifabutin påverkade inte serumkoncentrationerna för någon av de aktiva substanserna. Neutropeni observerades hos försökspersoner som erhöll samtidig behandling med azitromycin och rifabutin. Även om neutropeni har förknippats med användning av rifabutin har inget orsakssamband till kombinationen med azitromycin fastställts (se avsnitt 4.8).

Sildenafil

Hos normala, friska frivilliga män sågs inga tecken på att azitromycin (500 mg dagligen i 3 dagar) skulle påverka AUC- och $C_{\max}$ -värdet för sildenafil eller dess huvudmetabolit i blodet.

Terfenadin:

Vid farmakokinetiska studier har inga interaktioner mellan azitromycin och terfenadin rapporterats. Sällsynta fall har rapporterats där en möjlig sådan interaktion inte kunnat uteslutas fullständigt. Dock fanns heller ingen specifik bevisning för att sådan interaktion förekommit.

Teofyllin:

Det finns inga bevis för en signifikant klinisk farmakokinetisk interaktion vid samadministrering av azitromycin och teofyllin till friska försökspersoner.

Triazolam

Samtidig administrering av 500 mg azitromycin dag 1 och 250 mg azitromycin dag 2 tillsammans med 0,125 mg triazolam dag 2 till 14 friska frivilliga visade ingen signifikant inverkan på någon av de farmakokinetiska variablerna för triazolam jämfört med triazolam och placebo.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Samtidig administrering av trimetoprim/sulfametoxazol (dubbel styrka) (160 mg/800 mg) under 7 dagar tillsammans med azitromycin 1200 mg dag 7 inverkade inte signifikant på maximalkoncentrationerna, den totala läkemedelsexponeringen eller på utsöndringen med urinen för

varken trimetoprim eller sulfametoxazol. Koncentrationen av azitromycin i serum liknade motsvarande koncentrationer i andra studier.

CYP3A4-substrat:

Även om azitromycin inte verkar hämma enzym CYP3A4 bör försiktighet iakttas när läkemedelsprodukten kombineras med kinidin, ciklosporin, cisaprid, astemizol, terfenadin, ergotalkaloider, pimozid eller andra läkemedel med smalt terapeutiskt index som främst metaboliseras av CYP3A4.

Cisaprid:

Cisaprid metaboliseras i levern av enzym CYP 3A4. Eftersom makrolider hämmar detta enzym kan samtidig administrering av cisaprid orsaka ökad förlängning av QT-intervallet, ventrikulära arytmier och torsades de pointes.

Astemizol och alfentanil:

Det finns inga tillgängliga uppgifter om interaktion med astemizol eller alfentanil. Försiktighet bör iakttas vid samtidig användning av dessa läkemedel och azitromycin eftersom ökad effekt har påvisats vid samtidig användning av makrolidantibiotikumet erytromycin.

Hydroxiklorokin och klorokin

Observationsdata har visat att samtidig administrering av azitromycin och hydroxiklorokin hos patienter med reumatoid artrit är associerad med en ökad risk för kardiovaskulära händelser och kardiovaskulär mortalitet. Överväg noga balansen mellan fördelar och risker innan du förskriver azitromycin till alla patienter som tar hydroxiklorokin. Liknande noggrant övervägande av balansen mellan fördelar och risker bör också göras innan azitromycin förskrivs till alla patienter som tar klorokin, på grund av risken för liknande risk med klorokin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Det finns en stor mängd data från observationsstudier utförda i flera länder om exponering för azitromycin under graviditet, jämfört med ingen antibiotikaanvändning eller användning av ett annat antibiotikum under samma period (>7 300 exponeringar under första trimestern). Även om de flesta studier inte tyder på ett samband med skadliga fostereffekter såsom allvarliga medfödda missbildningar eller kardiovaskulära missbildningar, finns det begränsade epidemiologiska bevis på en ökad risk för missfall efter exponering för azitromycin under tidig graviditet.

Därför ska azitromycin endast användas under graviditet om det är kliniskt nödvändigt och nyttan av behandlingen förväntas uppväga alla små ökade risker som kan finnas.

I reproduktionstoxikologiska studier på djur visade sig azitromycin passera över placenta, men inga teratogena effekter observerades. (se avsnitt 5.3).

Det har inte bekräftats att den aktiva substansen i azitromycin är säker att använda under graviditet. Därför får azitromycin endast användas under graviditet om nyttan uppväger risken.

Amning:

Det har rapporterats att azitromycin utsöndras i bröstmjolk, men det finns inga adekvata och välkontrollerade kliniska studier på ammande kvinnor som har undersökt farmakokinetiken för utsöndringen av azitromycin i bröstmjolk.

En ökad risk kan inte uteslutas hos det ammande barnet. Azitromycin Jubilant ska inte användas hos ammande kvinnor såvida inte de möjliga fördelarna överväger de eventuella riskerna för barnet.

Fertilitet:

I fertilitetsstudier på råttor noterades sänkta dräktighetsfrekvenser efter administrering av azitromycin. Relevansen av detta fynd för människa är oklar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga bevis som talar för att azitromycin kan ha någon påverkan på patientens förmåga att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Tabellen nedan presenterar de biverkningar som har identifierats genom klinisk erfarenhet och erfarenhet efter att preparatet kommit ut på marknaden enligt organklass och frekvens. Biverkningar som har identifierats efter att preparatet kommit ut på marknaden är kursiverade. Frekvenserna är definierade enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar som möjligen eller troligen är relaterade till azitromycin enligt klinisk erfarenhet och erfarenhet efter att preparatet kommit ut på marknaden.

Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$	Ingen känd frekvens Kan inte beräknas från tillgängliga data.
Infektioner och infestationer					
		Kandidos Oral kandidos Vaginal infektion Pneumoni Svampinfektion Bakterieinfektion Faryngit Gastroenterit Respiratorisk sjukdom Rinit			<i>Pseudomem- branös kolit (se avsnitt 4.4)</i>
Blodet och lymfsystemet					
		Leukopeni Neutropeni Eosinofili			<i>Trombocytopeni Hemolytisk anemi</i>
Immunsystemet					
		Angioödem Överkänslighet			<i>Anafylaktisk reaktion (se avsnitt 4.4)</i>
Metabolism och nutrition					
		Anorexi			
Psykiska störningar					
		Nervositet Insomnia	Agitation		<i>Aggressivitet Ångest Delirium Hallucination</i>
Centrala och perifera nervsystemet					
	Huvudvärk	Yrsel Somnolens Parestesi Smakrubbning			<i>Synkope Konvulsioner Hypoestesi Psykomotorisk hyperaktivitet</i>

					<i>Anosmi Ageusi Parosmi Exacerbation eller försämring av myasthenia gravis (se avsnitt 4.4)</i>
Ögon					
		Synstörningar			
Öron och balansorgan					
		Svindel Öronsjukdom			<i>Hörselnedsättning inklusive dövhet och/eller tinnitus</i>
Hjärtat					
		Palpitationer			<i>Torsades de pointes (se avsnitt 4.4) Arytmi (se avsnitt 4.4), inklusive kammartakykardi Förlängt QT- intervall på EKG (se avsnitt 4.4)</i>
Blodkär					
		Värmevallningar			<i>Hypotension</i>
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum					
		Dyspné Näsblödning			
Magtarmkanalen					
Diarré	Kräkning Buksmärtor Illamående	Förstopning Flatulens Dyspepsi Gastrit Dysfagi Bukdistension Muntorrhet Rapningar Sår i munhålan Hypersalivation			<i>Pankeatit Missfärgning av tungan</i>
Lever och gallvägar					
		Hepatit	Nedsatt leverfunktion Kolestatisk gulsot		<i>Leversvikt (se avsnitt 4.4), som i sällsynta fall har lätt till dödsfall Fulminant hepatit Levernekros</i>
Hud och subkutan vävnad					
		Utslag Klåda Nässelutslag Dermatit Torr hud Hyperhidros	Foto- sensitivitets- reaktion Akut generaliserad exantematös		<i>Stevens-Johnsons syndrom Toxisk epidermal nekrolys Erythema multi- forme</i>

			pustulos (AGEP)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv					
		Artros Muskelvärk Ryggsmärtor Nacksmärtor			<i>Ledsmärta</i>
Njurar och urinvägar					
		Dysuri Njursmärtor			<i>Akut njursvikt Interstitiell nefrit</i>
Reproduktionsorgan och bröstkörtel					
		Metrorragi Testikelbesvär			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället					
		Ödem Asteni Sjukdomskänsla Trötthet Ansiktsödem Bröstsmärta Fever Smärta Perifert ödem			
Undersökningar					
	Sänkt lymfocytantal Förhöjt eosinofilantal Sänkt bikarbonathalt i blod Förhöjda basofiler Förhöjda monocyter Förhöjda neutrofiler	Förhöjt aspartataminotransferas Förhöjt alaninaminotransferas Förhöjt bilirubin i blod Förhöjt urea i blod Förhöjt kreatinin i blod Onormalt kaliumvärde Förhöjt alkaliskt fosfatas i blod Förhöjt kloridvärde Förhöjt glukosvärde Förhöjda trombocyter Sänkt hematokrit Förhöjt bikarbonatvärde Onormalt natriumvärde			
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer					
		Komplikation efter ingrepp			

Biverkningar som möjligen eller troligen är relaterade till profylax och behandling av Mycobacterium avium-komplex, baserat på erfarenhet från kliniska prövningar och uppföljning efter lansering. Dessa biverkningar skiljer sig från dem som har rapporterats med beredningsformer med omedelbar frisättning eller i depotform, antingen till sin art eller frekvens:

Mycket vanliga ≥1/10	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100
Metabolism och nutrition		
	Anorexi	
Centrala och perifera nervsystemet		

	Yrsel Huvudvärk Parestesier Smakrubbing	Hypoestesi
Ögon		
	Synnedsättning	
Öron och balansorgan		
	Dövhets	Hörselnedsättning Tinnitus
Hjärtat		
		Hjärtklappning
Magtarmkanalen		
Diarré Buksmärt Illamående Flatulens Obehagskänsla i buken Lös avföring		
Lever och gallvägar		
		Hepatit
Hud och subkutan vävnad		
	Hudutslag Klåda	Stevens-Johnsons syndrom Ljuskänslighetsreaktioner
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
	Ledvärk	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
	Trötthet	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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Biverkningar som upplevts vid högre doser än de som rekommenderats liknade dem som sågs vid normala doser. I händelse av överdos är allmänna symtomatiska och stödjande åtgärder indikerade vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, makrolider

ATC-kod: J01FA10

Azitromycin är ett makrolidantibiotikum som tillhör azalidgruppen. Molekylen konstrueras genom att en kväveatom läggs till i laktonringen hos erytromycin A.

Verkningsmekanism:

Verknings sättet hos azitromycin bygger på att hämma proteinsyntesen hos bakterierna genom att binda till de ribosomala 50S-subenhet och därmed förhindra translokationen av peptider.

PK/PD-samband:

För azitromycin är AUC/MIC den PK-/PD -parameter som korrelerar bäst med effekten av azitromycin.

Resistensmekanism:

Generellt finns det tre huvudsakliga resistensmekanismer mot makrolider för olika typer av bakterier: förändring av målområdet, förändring av antibiotikumet eller förändring av antibiotikatransporten (efflux). Efflux i streptokockerna är knutna till mef-gener och resulterar i en makrolidbegränsad resistens (M-fenotyp). Förändringen av målområdet styrs av erm-kodade metylaser.

Fullständig korsresistens förekommer för *Streptococcus pneumoniae*, betahemolyserande streptokocker grupp A, *Enterococcus* spp. och *Staphylococcus aureus*, inklusive meticillinresistent *Staphylococcus aureus* (MRSA) mot erytromycin, azitromycin, andra makrolider och linkosamider. Penicillinkänsliga *Streptococcus pneumoniae* är sannolikt även känsligare mot azitromycin än penicillinresistenta stammar av *Streptococcus pneumoniae*. Meticillinresistenta *Streptococcus aureus* (MRSA) är sannolikt även mindre känsliga mot azitromycin än meticillinkänsliga *Streptococcus aureus* (MRSA).

Induktionen av signifikant resistens vid både in vitro- och in vivo-modeller är < 1 spädningsökning i MIC för *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* och *Enterobacteriaceae* efter nio subletala passager av aktive substans och tre spädningsökningar för *Staphylococcus aureus* och utvecklingen av in vitro-resistens på grund av mutation är sällsynt.

Brytpunkter

Brytpunkter för azitromycinkänsligheten för typiska bakteriella patogener:

EUCAST:

- *Staphylococcus* spp.: känslighet ≤ 1 mg/l, resistens > 2 mg/l
- *Haemophilus* spp.: känslighet $\leq 0,12$ mg/l, resistens > 4 mg/l
- *Streptococcus pneumoniae* och *Streptococcus* A, B, C, G: känslighet $\leq 0,25$ mg/l, resistens $\geq 0,5$ mg/l
- *Moraxella catarrhalis*: $\leq 0,5$ mg/l, resistens $> 0,5$ mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: $\leq 0,25$ mg/l, resistens $> 0,5$ mg/l

Prevalensen för resistens kan variera geografiskt och över tiden för vissa arter och lokal information angående resistens är önskvärd, i synnerhet vid behandling av allvarliga infektioner. Den här informationen är endast avsedd som riktlinjer för hur troligt det är att en organism är känslig för azitromycin.

Tabell: Antibakteriellt spektrum för azitromycin

Vanligtvis känsliga arter
Aeroba, gramnegativa mikroorganismer
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Övriga mikroorganismer

<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
Arter där förvärvad resistens kan medföra problem
Aeroba, grampositiva mikroorganismer <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinkänslig) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> (erytromycinintermediat)
Övriga <i>Ureaplasma urealyticum</i>

Naturligt resistent organismer
Aeroba, grampositiva mikroorganismer <i>Staphylococci MRSA, MRSE</i>
Aeroba, gramnegativa mikroorganismer <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaeroba mikroorganismer Gruppen <i>Bacteroides fragilis</i>

- ^o Vid tiden för publicering fanns inga aktuella uppgifter. I primärlitteratur, standardarbeten och behandlingsriktlinjer är känsligheten antagen.

Pediatrisk population

Efter utvärdering av studier utförda på barn rekommenderas inte användningen av azitromycin för behandling av malaria, varken som monoterapi eller i kombination med klorokin- eller artemisininbaserade läkemedel, eftersom man inte kunnat fastställa att läkemedlet inte är sämre ("non-inferiority") än rekommenderade malarialäkemedel för behandling av okomplicerad malaria.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption:

Efter peroral administrering är biotillgängligheten för azitromycin ca 37 %. Maximala plasmanivåer uppnås efter 2-3 tim. Den genomsnittliga maximala observerade koncentrationen ($C_{\max}$) efter en peroral engångsdos på 500 mg är ca 0,4 µg/l.

Distribution:

Oralt administrerad azitromycin distribueras jämnt i hela kroppen.

Farmakokinetiska studier har visat markant högre azitromycinkoncentrationer i vävnad än i plasma (upp till 50 gånger den maximala observerade koncentrationen i plasma). Detta tyder på att den aktiva substansen är starkt bunden till vävnad (steady-state distributionsvolym på ca 31 l/kg).

Vid den rekommenderade dosen sker ingen ackumulering av serum/plasma. Ackumulering sker i de vävnader där nivåerna är betydligt högre än i serum/plasma. Koncentrationen i målvävnaderna, till exempel lungor, tonsiller och prostata överskrider MIC₉₀ för troliga patogener efter en singeldos om

500 mg.

Vid experimentella *in-vitro*- och *in-vivo*-studier ackumulerades azitromycin i fagocyter och frisläppandet stimuleras av aktiv fagocytos. I djurstudier verkar denna process bidra till ackumulering av azitromycin i vävnad. Bindningen av azitromycin till plasmaproteiner varierar mellan 52 % vid 0,05 µg/ml och 18 % vid 0,5 µg/ml beroende på serumkoncentrationen.

Metabolisering och utsöndring:

Terminal halveringstid för elimination i plasma återspeglar halveringstiden i vävnad, 2 till 4 dagar.

Cirka 12 % av en intravenöst administrerad dos utsöndras i urinen i oförändrad form under en period på 3 dagar – merparten under de första 24 timmarna. Azitromycinkoncentrationer på upp till 237 µg/ml 2 dagar efter en 5-dagarsbehandling har påträffats i galla hos människa. Tio metaboliter har identifierats (bildade genom N- och O-demetylation, genom hydroxylation av desosamin- och aglykonringar samt genom delning av kladinoskonjugat). Undersökningar visar att metaboliterna inte spelar någon roll i den mikrobiologiska aktiviteten för azitromycin.

Farmakokinetik hos specifika populationer:

Njurinsufficiens:

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

Leverinsufficiens:

Hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion finns det inga tecken på någon tydlig förändring i serumfarmakokinetik för azitromycin jämfört med normal leverfunktion. Hos dessa patienter verkar utsöndringen av azitromycin i urinen öka, kanske för att kompensera för minskad leverclearance.

Äldre:

Farmakokinetiken för azitromycin hos äldre män liknar den för yngre vuxna. Även om högre maximala koncentrationer (ökning med 30–50 %) observerades hos äldre kvinnor, medförde det ingen signifikant ackumulering.

Hos äldre försökspersoner (> 65 år) observerades alltid högre (29 %) AUC -värden efter 5 dagars behandling än hos de yngre försökspersonerna (< 45 år). Dessa skillnader bedöms dock sakna klinisk relevans och därför är ingen dosjustering nödvändig.

Spädbarn, småbarn, barn och ungdomar:

Farmakokinetiken har studerats hos barn mellan 4 månader och 15 år som givits kapslar, granulat eller suspension. Vid 10 mg/kg på dag 1, följt av 5 mg/kg på dag 2–5, var C_{max} något lägre än hos vuxna, med 224 µg/l hos barn mellan 0,6 och 5 år efter 3 dagars dosering och 383 µg/l hos dem mellan 6 och 15 år. Halveringstiden 36 timmar som uppmättes hos de äldre barnen låg inom det förväntade intervallet för vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurstudier med doser i koncentrationer som var 40 gånger högre än de kliniska terapeutiska doserna, orsakade azitromycin reversibel fosfolipidos, i allmänhet utan märkbara toxikologiska följder. Det finns inga belägg för att detta är relevant vid normal användning av azitromycin hos människa.

Elektrofysiologiska undersökningar har visat att azitromycin förlänger QT-intervallet.

Karcinogenicitet:

Långtidsstudier på djur har inte genomförts för att utvärdera karcinogeniciteten.

Mutagenicitet:

Inga tecken på genetiska förändringar eller muterade kromosomer påvisades vid studier in-vivo och in-vitro.

Reproduktionstoxikologiska effekter:

Inga tetratogena effekter har observerats vid reproduktionstoxikologiska studier av råtta. En lätt toxisk dosretardation hos mödernet observerades avseende fetal ossifikation. Vid peri- och postnatale studier av råtta observerades lindriga retardationer i kropps- och reflexutveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Kalciumvätefosfat, vattenfritt

Hypromellos (E464)

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat (E470b)

Pregelatiniserad stärkelse (majs)

Natriumlaurylsulfat

Tablettdragering:

Hypromellos (E464)

Laktosmonohydrat

Titandioxid (E171)

Triacetin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vita, ogenomskinliga PVC-/PVdC-aluminiumblister.

Azithromycin Jubilant 250 mg filmdragerade tabletter:

Blister: 3, 4 och 6 tabletter

Azithromycin Jubilant 500 mg filmdragerade tabletter:

Blisterförpackning: 2, 3, 6 och 30 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Jubilant Pharmaceuticals nv
Axxes Business Park
Guldensporenpark 22 Block C
9820 Merelbeke
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Azithromycin Jubilant 250 mg: 46587
Azithromycin Jubilant 500 mg: 46588

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2012-07-12
Datum för förnyelse: 2014-12-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-25