

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Azithromycin Krka 250 mg filmdragerade tabletter
Azithromycin Krka 500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Azithromycin Krka 250 mg filmdragerade tabletter:
Varje filmdragerad tablett innehåller 250 mg azitromycin (som azitromycindihydrat).

Azithromycin Krka 500 mg filmdragerade tabletter:
Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg azitromycin (som azitromycindihydrat).

Hjälpämne med känd effekt

Azithromycin Krka 250 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller upp till 0,50 mg natrium.

Azithromycin Krka 500 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller upp till 1 mg natrium

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

250 mg: Vita till benvita, kapselformade filmdragerade tabletter (längd: 13,8-14,2 mm, bredd: 6,3-6,7 mm), märkta med "S19" på ena sidan och utan märkning på andra sidan.

500 mg: Vita till benvita, kapselformade filmdragerade tabletter (längd: 16,7-17,3 mm, bredd: 8,2-8,8 mm), märkta med "S5" på ena sidan och skåra på andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Azithromycin Krka är indicerat för behandling av följande infektioner hos vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- Akut streptokocktonsillit och svalginflammation
- Akut bakteriell sinuit
- Akut bakteriell otitis media
- Samhällsförvärd pneumoni (CAP)
- Akuta bakteriella hud- och mjukdelsinfektioner (ABSSSI)
- Uretrit och cervicit orsakad av *Chlamydia trachomatis*

Azithromycin Krka är avsett för behandling av vuxna patienter med akut exacerbation av kronisk bronkit.

Officiella riktlinjer angående lämplig användning av antibakteriella medel ska tas i beaktande.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg
Azitromycin ska administreras som en engångsdos per dag.

Tabell 1: Dosrekommendationer för vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg

Indikation	Dosregim för azitromycin
Akut streptokocktonsillit och svalginflammation Akut bakteriell sinuit Akut bakteriell otitis media Akut exacerbation av kronisk bronkit* Samhällsförvärd pneumoni# Akuta bakteriella hud- och mjukdelinfektioner	500 mg/dag i 3 dagar eller 500 mg dag 1 följt av 250 mg/dag under dag 2–5
Uretrit och cervicit som orsakas av <i>Chlamydia trachomatis</i>	1 000 mg som engångsdos
* endast för behandling av vuxna # hos vuxna kan oral behandling också följa efter intravenös behandling, om det är kliniskt indicerat att genomföra en behandling på totalt 7–10 dagar (mer information finns i produktresumén för intravenösa beredningar av azitromycin). Hänsyn ska tas till de behandlingsregimer, doser och behandlingslängder som rekommenderas i de uppdaterade behandlingsriktlinjerna för varje indikation.	

Missad dos

Om högst 12 timmar har förflutit sedan den missade dosen ska patienten rådas att ta dosen så snart som möjligt och sedan ta nästa dos på den vanliga tiden. Om mer än 12 timmar har förflutit sedan tidpunkten då dosen vanligen tas ska patienten rådas att vänta till nästa schemalagda dos.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Det krävs inte någon dosjustering för patienter med GFR ≥ 10 ml/min. För patienter med GFR < 10 ml/min ska azitromycin administreras med försiktighet (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Det krävs inte någon dosjustering för patienter med lindrigt (Child–Pugh-klass A) eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh-klass B) (se avsnitt 5.2). Inga data finns tillgängliga för patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh-klass C). Därför ska azitromycin administreras med försiktighet till dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2). Eftersom äldre patienter oftare drabbas av proarytmiska tillstånd rekommenderas särskild försiktighet på grund av risken att utveckla hjärtarytmi och torsade de pointes (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Azithromycin Krka för behandling av akuta exacerbationer av kronisk bronkit hos pediatrika patienter.

Det finns andra läkemedelsformer som kan passa bättre för att behandla patienter som inte kan svälja tabletter och för pediatrika patienter som väger mindre än 45 kg.

Administreringssätt

För oral användning.

Tabletterna kan tas med eller utan mat. Administrering omedelbart före en måltid kan förbättra den gastrointestinala tolerabiliteten.

Azithromycin Krka 250 mg filmdragerade tabletter ska sväljas hela som en daglig engångsdos.

Azithromycin Krka 500 mg filmdragerade tabletter kan delas i två lika stora doser som kan användas för att justera dosen. Hela tabletten eller halva tabletten ska tas som en daglig engångsdos enligt dosrekommendationerna.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, erytromycin, någon makrolid- eller ketolidantibiotika eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Potentiell resistens

Azitromycin kan gynna utvecklingen av resistens på grund av de associerade långvariga och minskande nivåerna i plasma och vävnader efter avslutad behandling (se avsnitt 5.2). Behandling med azitromycin ska endast sättas in efter en noggrann risk-nyttabedömning, med hänsyn till lokal förekomst av resistens, och när de föredragna behandlingsregimerna inte är lämpliga.

Svåra hud- och överkänslighetsreaktioner

Sällsynta allvarliga allergiska reaktioner, inklusive angioödem med anafylaxi (sällan med dödlig utgång), allvarliga hudbiverkningar (SCAR) däribland Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), som kan vara livshotande eller dödlig, har rapporterats i samband med behandling med azitromycin (se avsnitt 4.8). Vid förskrivningen bör patienter informeras om sådana tecken och symtom samt övervakas noga gällande hudreaktioner. Några av dessa reaktioner med azitromycin orsakade återkommande symtom och krävde en längre tids observation och behandling.

Om patienten får en allergisk reaktion ska användningen av azitromycin avbrytas och lämplig behandling påbörjas. Läkare ska vara medvetna om att de allergiska symtomen kan återkomma när den symtomatiska behandlingen avslutas.

Förlängt QT-intervall

Förlängd hjärtrepolarisation och förlängt QT-intervall som medför risk för hjärtarytmi och torsades de pointes har rapporterats vid behandling med andra makrolider, inklusive azitromycin (se avsnitt 4.8). Eftersom följande situationer kan leda till en ökad risk för ventrikulär arytm (inklusive torsade de pointes) vilket kan orsaka hjärtstillestånd ska azitromycin användas med försiktighet hos patienter med pågående proarytmiska tillstånd (särskilt kvinnor och äldre patienter), t.ex. följande:

- Patienter med kongenital eller dokumenterad QT-förlängning
- Patienter som får samtidig behandling med andra aktiva substanser som är kända för att förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5)
- Patienter med elektrolytstörningar, särskilt vid fall av hypokalemi och hypomagnesemi
- Patienter med kliniskt relevant bradykardi, hjärtarytmi eller svår hjärtinsufficiens

- Äldre patienter: äldre patienter kan vara mer mottagliga för läkemedelsassocierade effekter på QT-intervallet.

Levertoxicitet

Eftersom azitromycin huvudsakligen elimineras genom levern ska azitromycin användas med försiktighet hos patienter med signifikant leversjukdom. Fall där fulminant hepatit potentiellt lett till livshotande leversvikt har rapporterats med azitromycin. Hepatit, kolestatisk ikterus, levernekros och leversvikt har också rapporterats med azitromycin, där vissa fall lett till dödsfall (se avsnitt 4.8). Vissa patienter kan habefintlig leversjukdom eller kan ha tagit andra hepatotoxiska läkemedel. Patienter ska rådas att avbryta administreringen av azitromycin och kontakta sin läkare om de får tecken eller symtom på leverdysfunktion, som snabbt utvecklad asteni förknippad med gulsot, mörk urin, blödningsstendens eller hepatisk encefalopati. I sådana fall ska leverfunktionstester/undersökningar genomföras omgående.

Lös avföring kopplad till *Clostridioides difficile* (CDAD) och pseudomembranös tjocktarmsinflammation

CDAD och pseudomembranös tjocktarmsinflammation har rapporterats med azitromycin. Svårighetsgraden kan variera från lindrig diarré/lös avföring till dödlig tjocktarmsinflammation (se avsnitt 4.8). CDAD och pseudomembranös tjocktarmsinflammation måste övervägas hos patienter som har lös avföring under eller efter administreringen av azitromycin. Utsättning av behandling med azitromycin samtidigt som stödjande åtgärder tillsammans med administrering av specifik behandling för *C. difficile* ska övervägas. Peristaltikhämmande läkemedel ska inte ges.

Sexuellt överförda infektioner

Neisseria gonorrhoeae är mycket sannolikt resistent mot makrolider, däribland azaliden azitromycin (se avsnitt 5.1). Därför rekommenderas inte azitromycin för behandling av okomplicerad gonorré och bäckeninflammation såvida inte laboratorieresultat bekräftar att organismen är känslig för azitromycin. Om tillståndet inte behandlas eller om icke-optimal behandling används kan det leda till sent debuterande komplikationer som infertilitet och ektopisk graviditet.

Om en engångsdos av azitromycin övervägs för att behandla uretrit och cervicit orsakad *N. gonorrhoeae* eller *C. trachomatis* (se avsnitt 4.2), ska dessutom samtidig urogenital infektion orsakad av *Mycoplasma genitalium* uteslutas på grund av den höga risken för uppkomst av resistens hos organismen.

En samtidig infektion som orsakas av *Treponema pallidum* ska även uteslutas då symtom på inkuberande syfilis kan maskeras vilket försenar diagnos.

För alla patienter med sexuellt överförda urogenitala infektioner ska lämplig antibakteriell behandling initieras och mikrobiologiska uppföljningstester utföras.

Myasthenia gravis

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

Icke-känsliga organismer

Användningen av azitromycin kan orsaka överväxt av icke-känsliga organismer. Om superinfektion uppstår kan det krävas att behandlingen avbryts eller att andra lämpliga åtgärder vidtas.

Ergotderivat

Hos patienter som får ergotderivat har ergotism rapporterats efter samtidig administrering av vissa makrolidantibiotika. Det finns inga data avseende en möjlig interaktion mellan ergotamin och azitromycin. På grund av en teoretisk risk för ergotaminförgiftning får azitromycin och ergotderivat inte administreras samtidigt.

Natrium:

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Även om azitromycin är en svag CYP450-hämmare och inte har någon betydande interaktion med CYP450-substrat kan hämning av CYP3A4 inte helt uteslutas. Därför rekommenderas försiktighet vid samtidig administrering med CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt fönster.

Azitromycin är en hämmare av transportören P-glykoprotein (P-gp). Samtidig administrering av azitromycin och P-gp-substrat, som digoxin och kolkicin, kan öka exponeringen för dem. För läkemedel med smalt terapeutiskt fönster tillråds försiktighet och klinisk och/eller terapeutisk läkemedelsövervakning och dosjustering enligt vad som är lämpligt. Den relativt långa halveringstiden hos azitromycin ska beaktas i det här sammanhanget (se avsnitt 5.2).

Läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet

Azitromycin ska användas med försiktighet hos patienter som får läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.4), t.ex. antiarytmika klass IA (t.ex. kinidin och prokainamid) och III (t.ex. dofetilid, amiodaron och sotalol), antipsykotika (t.ex. pimozid), antidepressiva (t.ex. citalopram), fluorokinoloner (t.ex. moxifloxacin och levofloxacin), cisaprid, klorokin samt hydroxiklorokin.

Information om läkemedelsinteraktioner mellan azitromycin och läkemedel som potentiellt kan ges samtidigt sammanfattas i tabellen och texten nedan. Läkemedelsinteraktionerna som beskrivs baseras på kliniska läkemedelsinteraktionsstudier som har utförts med azitromycin eller, där det anges, är potentiella läkemedelsinteraktioner som kan uppstå med azitromycin.

Tabell 2: Kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner mellan azitromycin och andra läkemedel

Läkemedel (terapeutiskt område)	Interaktion Effekt av exponering	Mekanism	Rekommendationer gällande samtidig administrering
Atorvastatin (hämmare av HMG CoA-reduktas) Azitromycin 500 mg oralt en gång per dag i 3 dagar. Atorvastatin 10 mg oralt en gång dagligen.	Azitromycin: inte fastställt Atorvastatin: ↔ AUC ↔ C _{max}	Atorvastatin är ett CYP3A4- och P-gp- substrat.	Iaktta försiktighet då fall av rabdomyolys rapporterats efter marknadsintroduktion hos patienter som fått azitromycin och statiner samtidigt.
Ciklosporin (immunhämmande medel) Azitromycin 500 mg oralt en gång per dag i 3 dagar. Ciklosporin 10 mg/kg oral engångsdos.	Azitromycin: inte fastställt Ciklosporin: ↔ AUC ↑ C _{max} 24 %	Ciklosporin är ett CYP3A4- och P-gp- substrat med smalt terapeutiskt fönster och/eller konkurrent vid utsöndring via gallvägarna.	Klinisk övervakning och läkemedelsövervakning enligt vad som är lämpligt ska utföras under och efter behandling med azitromycin. Ciklosporindosen ska justeras vid behov.
Kolkicin (gikt)	Azitromycin: inte fastställt Kolkicin: ↑ 57 % AUC _{0-t} ↑ 22 % C _{max}	Kolkicin är ett P-gp- substrat med smalt terapeutiskt fönster.	Klinisk övervakning krävs under och efter behandling med azitromycin.
Dabigatran (oral antikoagulantia)	Inte fastställt	Dabigatran är ett P- gp-substrat med	Iaktta försiktighet då data efter

	<i>Förväntat:</i> ↑ Dabigatran	smalt terapeutiskt fönster.	marknadsintroduktion en tyder på en ökad risk för blödningar hos patienter som får azitromycin och dabigatran samtidigt.
Digoxin (hjärtglykosider)	Inte fastställt <i>Förväntat:</i> ↑ Digoxin	Digoxin är ett P-gp- substrat med smalt terapeutiskt fönster.	Klinisk övervakning krävs, och övervakning av digoxinnivåer krävs eventuellt, under och efter behandling med azitromycin.
Warfarin (oral antikoagulantia) Azitromycin 500 mg oralt en gång dagligen i 1 dag och därefter 250 mg oralt en gång dagligen i 4 dagar. Warfarin 15 mg oral engångsdos.	Azitromycin: inte fastställt Warfarin: inte fastställt Ingen förändring av protrombintiden i läkemedelsinteraktionss- tudie men rapporter efter marknadsintroduktion om förstärkt antikoagulativ effekt av oral antikoagulantia av kumarintyp vid samtidig administrering med azitromycin.	Inte känt.	Mer frekvent övervakning av protrombintiden ska övervägas under och efter behandling med azitromycin.
Obs: Statistiskt signifikanta förändringar på mer än 10 % anges som "↑" eller "↓", ingen förändring som "↔" och om ingen förändring fastställts anges detta som "inte fastställt".			

Ingen kliniskt relevant förändring av exponeringen för azitromycin eller samtidigt administrerade läkemedel har observerats i kliniska studier som har utvärderat potentiella läkemedelsinteraktioner mellan azitromycin och orala antacida (aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxid), karbamazepin, cetirizin, cimetidin, efavirenz, flukonazol, metylprednisolon, midazolam, rifabutin, sildenafil, teofyllin, triazolam, trimetoprim/sulfametoxazol och zidovudin.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Reproduktionstoxikologiska studier på djur har utförts med doser upp till doskoncentrationer som orsakar måttlig maternell toxicitet. I dessa studier observerades inga teratogena effekter. Det finns dock inga adekvata och välkontrollerade studier på gravida kvinnor.

Det finns en stor mängd data från observationsstudier om exponering för azitromycin under graviditet (över 7 000 graviditeter med exponering för azitromycin). De flesta studierna tyder inte på en förhöjd risk för fosterbiverkningar såsom större medfödda missbildningar eller kardiovaskulära missbildningar.

Den epidemiologiska evidensen för en ökad risk för missfall efter exponering för azitromycin under tidig graviditet är begränsad. Data från djurstudier tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Azitromycin ska endast användas under graviditet om det är kliniskt nödvändigt.

Amning

Azitromycin utsöndras i bröstmjolk i betydande omfattning. Inga allvarliga biverkningar av azitromycin har observerats hos ammade spädbarn, men biverkningar såsom diarré/lös avföring, svampinfektion i slemhinnorna samt överkänslighet kan uppträda hos ammade nyfödda/spädbarn även vid subterapeutiska doser. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med azitromycin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Azithromycin Krka har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel, dåsigheit och krampanfall har rapporterats hos vissa patienter som tar azitromycin och vissa patienter har upplevt syn- och/eller hörselnedsättning. Detta ska tas i beaktande vid bedömning av en patients förmåga att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna under behandlingen innefattar diarré/lös avföring, huvudvärk, kräkningar, buksmärta, illamående och onormala laboratorietestvärden. Andra viktiga biverkningar innefattar anafylaktiska reaktioner, torsade de pointes, arytm i inklusive ventrikulär takykardi, pseudomembranös tjocktarmsinflammation och leversvikt (se avsnitt 4.4). Allvarliga hudbiverkningar (SCAR) däribland Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats i samband med behandling med azitromycin (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

Nedan listas de biverkningar som har identifierats genom erfarenhet från kliniska prövningar och uppföljning efter marknadsföring efter organsystem och frekvens.

Biverkningarnas frekvens definieras som 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 ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3. Tabell över biverkningar

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			<i>Candida</i> -infektion Pneumoni Svampinfektion Bakteriell infektion		

			Vaginal infektion Faryngit Gastroenterit Rinit Oral kandidos		
Blodet och lymfsystemet		Minskat lymfocytantal Förhöjt antal eosinofila granulocyter Förhöjt basofilantal Förhöjt monocytantal Förhöjt antal neutrofila granulocyter	Leukopeni Neutropeni Eosinofili Förhöjd trombocytpar tikelkoncentr ation Minskad hematokrit		Trombocyto- peni Hemolytisk anemi
Immunsystemet			Angioödem Överkänslig- het (se avsnitt 4.4)		Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition			Minskad aptit		
Psykiatriska tillstånd			Nervositet Sömnlöshet	Agitation	Ångest Delirium Hallucination Aggression
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	Yrsel Dysgeusi Parestesi Somnolens		Myasthenia gravis (se avsnitt 4.4) Krampanfall Anosmi Ageusi Hypoestesi Psykomotori sk hyperaktivite t Parosmi Synkope
Ögon			Nedsatt syn		
Öron och balansorgan			Öronsjukdo m Svindel		Dövhet Nedsatt hörsel Tinnitus
Hjärtat			Palpitationer		Torsades de pointes (se avsnitt 4.4) Arytmi inklusive ventrikulär takykardi (se avsnitt 4.4) Förlängt QT på

					elektrokardiogram (se avsnitt 4.4)
Blodkärl			Värmevallning		Hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Andnöd Andningssjukdom Epistaxis		
Magtarmkanalen	Diarré	Kräkningar Buksmärta Illamående	Gastrit Förstoppning Dyspepsi Dysfagi Bukdistension Muntorrhet Sårbildning i munnen Hypersekretion av saliv Eruktion Gasbildning		Pankreatit Pseudomembranös tjocktarmsinflammation (se avsnitt 4.4) Tungmissfärgning
Lever och gallvägar			Förhöjt aspartataminotransferas Förhöjt alaninaminotransferas Förhöjt bilirubin i blod Förhöjt alkalinfosfatas i blod	Onormal leverfunktion Gulsot vid gallstas	Leversvikt (se avsnitt 4.4) Fulminant hepatit Levernekros
Hud och subkutan vävnad			Hudutslag Pruritus Urtikaria Dermatit Torr hud Hyperhidros	Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) Ljuskänslighetsreaktion	Toxisk epidermal nekrolys Stevens-Johnsons syndrom Erytema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Artros Myalgi Ryggsmärta Halsryggsmärta		Artralgi
Njurar och urinvägar			Dysuri Renal smärta Förhöjt blodurea		Akut njurskada Tubulointerstitiell nefrit

			Förhöjt blodkreatinin		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Blödning mellan menstruationer Testikelsjukdom		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet			Ödem Asteni Sjukdomskänsla Utmattning Ansiktsödem Bröstsmärta Pyrexia Smärta Perifert ödem		
Undersökningar och provtagningar		Minskat bikarbonat i blod	Onormalt blodkalium Förhöjt blodklorid Förhöjt blodglukos Förhöjt bikarbonat i blod Onormalt blodnatrium		
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer			Komplikation efter ingrepp		

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 till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Biverkningar som upplevdes vid högre doser än de rekommenderade doserna liknade de som observerades vid normala doser (se avsnitt 4.8). Typiska symtom på en överdos av azitromycin innefattar mag-tarmsymtom, dvs. kräkningar, diarré, buksmärta och illamående.

Behandling

Om en överdos uppstår är allmän symtomatisk behandling och stöd för vitala funktioner indicerat. Vid behov kan medicinskt kol eller magsköljning administreras.

Det finns inga data gällande effekterna av dialys på elimineringen av azitromycin. På grund av azitromycins elimineringsmekanism är det dock osannolikt att dialys leder till att betydande mängder av den aktiva substansen avlägsnas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, makrolider
ATC-kod: J01FA10

Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen för azitromycin baseras på hämning av bakteriell proteinsyntes genom att binda till den ribosomala subenheten 50 S och hämma translokation av peptider.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Effekten beror främst på ration av AUC (area under kurvan) och MIC (lägsta inhiberade koncentration) för den kausativa organismen.

Resistensmekanismer

Resistens mot azitromycin kan baseras på följande mekanismer:

- Efflux: Resistensen kan orsakas av ett ökat antal effluxpumpar i cytoplasmamembranet. Endast makrolider med 14 och 15 atomers ringstrukturer berörs (M-fenotyp).
- Förändring av målstrukturen: Affinitet till bindningsställen på ribosomen sänks genom metylering av 23S-rRNA vilket orsakar resistens mot makrolider (M), linkosamider (L) och streptograminer i B-gruppen (SB) (MLSB-fenotyp). Resistensgivande metylaser kodas av *erm*-gener. Affinitet till bindningsställen på ribosomen sänks också genom mutationer i 23S-rRNA-målstrukturen eller genom mutationer i proteiner i den stora ribosomala subenheten.
- Enzymatisk inaktivering av makrolider är endast av mindre kliniskt intresse.

En fullständig korsresistens mellan azitromycin, klaritromycin, erytromycin och roxitromycin har observerats med M-fenotypen. MLSB-fenotypen uppvisar ytterligare korsresistens med klindamycin och streptogramin B. Med makroliden spiramycin, med 16 atomers ringstruktur, uppstår en delvis korsresistens.

På grund av låg permeabilitet hos det yttre membranet är de flesta gramnegativa arter naturligt resistenta mot makrolider.

Tolkningskriterier för känslighetstester

Tolkningskriterier för känslighetstester för MIC (lägsta inhiberande koncentration) har fastställts av EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) för azitromycin och listas här: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Förekomst av förvärvad resistens

Förekomsten av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för valda arter och det är önskvärt med lokal information om resistens, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Vid behov bör specialist rådfrågas, när den lokala förekomsten av resistens innebär att medlets användbarhet kan ifrågasättas vid åtminstone vissa typer av infektioner. Särskilt vid svåra infektioner eller behandlingssvikt ska en mikrobiologisk diagnos sökas där patogenen identifieras och dess känslighet för azitromycin fastställs.

Tabell 4. Förekomst av förvärvad resistens

Vanligtvis känsliga arter
Aeroba, grampositiva mikroorganismer
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aeroba, gramnegativa mikroorganismer
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> [°]
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Anaeroba mikroorganismer
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
Övriga mikroorganismer
<i>Chlamydia trachomatis</i> [°]
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°]
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
Arter för vilka förvärvat resistens kan vara ett problem
Aeroba, grampositiva mikroorganismer
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺⁺
<i>Viridans streptococci</i>
Anaeroba mikroorganismer
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Naturligt resistenta organismer
Aeroba, gramnegativa mikroorganismer
<i>Escherichia coli</i> .
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaeroba mikroorganismer
<i>Bacteroides</i> spp.

[°] Inga uppdaterade data fanns tillgängliga när tabellerna publicerades. Primär litteratur, vetenskaplig standardlitteratur och behandlingsrekommendationer förutsätter känslighet.

+ Åtminstone en region uppvisar högre resistensandel än 50 % för meticillinresistent *Staphylococcus aureus*.

** Det är mer sannolikt att penicillinkänsliga stammar av *Streptococcus pneumoniae* är känsliga mot azitromycin än penicillinresistenta stammar av *Streptococcus pneumoniae*.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Maximal serumkoncentration ($C_{\max}$) av azitromycin efter 500 mg oral suspension (40 mg/ml), 1000 mg som pulver till oral suspension, 500 mg (2×250 mg) tabletter och 1 000 mg (4×250 mg) kapslar hos friska, fastande frivilliga var 0,29, 0,75, 0,34 respektive 1,07 mg/l. Tiden till maximal plasmakoncentration ($T_{\max}$) av azitromycin efter oral administrering varierar mellan 2 och 3 timmar. Medelvärdet för absolut biotillgänglighet hos friska frivilliga efter 500 mg oral suspension och 1 000 mg pulver till oral suspension i dospåse var 37 % respektive 44 % i fastande tillstånd.

Effekten av föda på den relativa orala biotillgängligheten för azitromycin beror på beredning. Efter administrering av 500 mg av en oral suspension (40 mg/ml), 1 000 mg som pulver till oral suspension och 500 mg oral dos av azitromycintabletter (2×250 mg) uppnåddes liknande exponering med en fettrik måltid jämfört med fastande tillstånd. Efter administrering av 500 mg som engångsdos (2×250 mg) i kapselform tillsammans med en fettrik måltid jämfört med fastande tillstånd var den genomsnittliga rationen för $C_{\max}$ och AUC_{0-24} 52 % och 43 % lägre.

Tabell 5 visar genomsnittliga (SD) farmakokinetiska parametrar hos vuxna friska frivilliga efter standarddosregimer med tabletter och kapslar.

Tabell 5: AUC_{0-24} och $C_{\max}$ för azitromycin för 3-dagars- och 5-dagarsdosregimen på sista doseringsdagen

Dosregim, beredning	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)
3-dagarsdosregim (500 mg dagligen), tabletter	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)
5-dagarsdosregim (500 mg D1, 250 mg D2 till D5), tabletter	0,80 (0,42)	0,18 (0,10)
5-dagarsdosregim (500 mg D1, 250 mg D2 till D5), kapslar	2,1 (0,6)	0,24 (0,08)

Distribution

Azitromycin distribueras snabbt och i stor utsträckning från plasma till det extravaskulära rummet, däribland vävnader som tonsiller, lungor och gynekologisk vävnad samt det intracellulära rummet, särskilt till polymorfonukleära leukocyter, makrofager och monocyter. Farmakokinetikstudier har visat betydligt högre koncentrationer av azitromycin i viss vävnad (upp till 50 gånger den maximala koncentrationen som observerats i plasma). Det tyder på en höggradig bindning till dessa vävnader med en distributionsvolym vid steady state på mellan 23 och 31 l/kg. Omfördelningsfasen från det intracellulära till det extracellulära rummet och till plasma kan resultera i förlängda låga koncentrationer efter avbruten behandling.

Azitromycin uppvisar låg plasmaproteinbindning, främst till alfa-1-syra-glykoprotein, och bindningen minskar med minskande koncentrationer av antibiotika: 50 %, 23 % och 7 % proteinbindning vid koncentrationer om 0,05, 0,1 respektive 1 mg/l.

Metabolism

Azitromycin metaboliseras minimalt i levern. Den primära metaboliseringsvägen är N-demetylering av desosamin. Andra vägar inkluderar O-demetylering, hydrolys av kladinos (dekonjugering av kladinos) och hydroxylering av desosamin och makrolidring.

Det finns ingen evidens för kliniskt relevant induktion eller hämning av levercytokrom CYP3A4 via bildning av ett cytokrom-metabolitkomplex. Automatiskt inducerad metabolisering av azitromycin via denna väg har inte heller detekterats.

Eliminering

Azitromycin elimineras främst genom (aktiv) utsöndring via gallvägarna, främst som oförändrat läkemedel men även som metaboliter utan antibakteriell aktivitet. Utsöndring via urinvägarna är en mindre elimineringsväg med mindre än 6 % av en oral dos, och cirka 20 % av läkemedlet som når systemisk cirkulation utsöndras i urin. Över 50 % av utsöndringen i faeces och 12 % av utsöndringen i urin utgörs av oförändrad förening.

Efter administrering av en engångsdos med 500 mg azitromycin uppskattades en plasmaclearance på 630 ml/min med en terminal halveringstid på cirka 68 timmar. Njurclearance sker i allmänhet i området 100–189 ml/min vilket som förväntat är avsevärt lägre än plasmaclearance då njurvägen bidrar till elimineringen i relativt låg grad.

Linjäritet/icke-linjäritet

Efter oral administrering av en dos med omedelbar frisättning sågs dosproportionalitet för AUC_{0-24} och C_{max} i området 250 mg till 1 000 mg.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Azitromycins farmakokinetik undersöktes hos 43 vuxna (21 till 85 års ålder) efter oral administrering av en engångsdos med 1,0 g azitromycin (4 × 250 mg-kapslar) till forskningspersoner med $GFR > 80$ ml/min ($n = 12$), forskningspersoner med GFR mellan 10 och 80 ml/min ($n = 12$) och forskningspersoner med $GFR < 10$ ml/min ($n = 19$).

Farmakokinetiken för azitromycin hos forskningspersoner med GFR mellan 10 och 80 ml/min påverkades inte (medelvärde för C_{max} och AUC_{0-120} ökade med 5,1 % respektive 4,2 % jämfört med forskningspersoner med $GFR > 80$ ml/min). Medelvärdet för C_{max} och AUC_{0-120} ökade 61 % respektive 35 % hos forskningspersoner med $GFR < 10$ ml/min jämfört med forskningspersoner med $GFR > 80$ ml/min.

Inga data finns tillgängliga för patienter som får dialys. På grund av azitromycins elimineringsmekanism är det dock osannolikt att dialys leder till att betydande mängder av den aktiva substansen avlägsnas.

Nedsatt leverfunktion

Azitromycins farmakokinetik undersöktes hos 22 vuxna efter oral administrering av en engångsdos med 500 mg azitromycin (2 × 250 mg kapslar) till forskningspersoner med normal leverfunktion ($n = 6$), Child–Pugh A ($n = 10$) och Child–Pugh B ($n = 6$). Farmakokinetiken för azitromycin hos forskningspersoner med Child–Pugh A och B var 3 % respektive 19 % lägre för AUC_{0-inf} och 34 % respektive 72 % högre för C_{max} jämfört med forskningspersoner med normal leverfunktion.

Äldre

Hos äldre frivilliga (> 65 år) som fick 500 mg azitromycin (2 × 250 mg-kapslar) dag 1 följt av 250 mg från dag 2 till dag 5 i fastande tillstånd var AUC_{0-24} dag 1 och dag 5 3,0 respektive 2,7 $\mu g \cdot h/ml$. 29 % högre AUC_{0-24} , 8 % högre C_{max} och 37,5 % högre T_{max} än hos yngre frivilliga (< 40 år) observerades dag 5. Eftersom dessa skillnader inte anses vara kliniskt signifikanta krävs ingen dosjustering för äldre patienter med normal njur- och leverfunktion.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för azitromycin som oral suspension har karakteriserats hos 14 barn i åldern 6 till 15 år med faryngit och hos 7 barn i åldern 1–5 år med otitis media. I dessa två studier doserades azitromycin som oral suspension 10 mg/kg dag 1, följt av 5 mg/kg dag 2–5. Efter 5 dagars behandling var genomsnittsvärdet för AUC_{0-24} 3,1 $\mu g \cdot h/ml$ respektive 1,8 $\mu g \cdot h/ml$. Genomsnittsvärdet för C_{max}

var 0,38 µg/ml och motsvarande genomsnittsvärde för $T_{\max}$ var 2,4 timmar hos barn i åldern 6–15 år och 0,22 µg/ml och 1,9 timmar för barn i åldern 1–5 år. Genomsnittsvärdet för $C_{\max}$ och AUC_{0-24} är 1,7 gånger större hos barn i åldern 6–15 år än hos barn i åldern 1–4 år.

Farmakokinetiken för en 3 dagars behandling med azitromycin som oral suspension i en dos om 10 mg/kg dagligen utvärderades också hos 16 barn i åldern 6 månader till 10 år med bakteriella infektioner. Genomsnittsvärdet för AUC_{0-24} för 7 barn i åldern 2–4 år var 2,90 µg•h/ml medan värdet för 8 barn i åldern 5–10 år var 2,08 µg•h/ml. Ett lågt AUC_{0-24} -värde på 0,74 µg•h/ml registrerades för ett barn i gruppen i åldern 6 månader till 2 år.

Farmakokinetiken för en engångsdos av azitromycin hos pediatrika patienter som får doser på 30 mg/kg har inte studerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska databaserade på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmän och gentoxicitet tydde inte på några biverkningar med tydlig relevans för människa som inte redan beaktats i andra delar av produktresumén.

Fosfolipidos (intracellulär fosfolipidackumulation) har dock observerats i flera vävnader hos möss, råttor och hundar som fått flera doser av azitromycin. Fosfolipidos har observerats i liknande utsträckning i vävnad hos neonatala råttor och hundar. Effekten har visat sig vara reversibel efter att azitromycinbehandling avslutats. Signifikansen av dessa fynd för människa är i allmänhet okänd.

I djurstudier avseende embryotoxiska effekter utförda med doser upp till måttligt maternellt toxiska doser (2 till 3 gånger den maximala rekommenderade dagliga dosen för vuxna på 500 mg baserat på kroppsytan) observerades inga teratogena effekter hos möss och råttor. Azitromycin har visat sig passera placenta. Hos råttor ledde azitromycindoser på 100 och 200 mg/kg kroppsikt/dag (2 till 3 gånger den maximala rekommenderade dagliga dosen för vuxna på 500 mg baserat på kroppsytan) till lindrigt fördröjd förbening hos foster och till maternell viktuppgång. I peri- och postnatala studier på råttor observerades lindrig fördröjning efter behandling med azitromycindoser på 200 mg/kg/dag (3 gånger den maximala rekommenderade dagliga dosen för vuxna på 500 mg baserat på kroppsytan).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Pregelatiniserad potatisstärkelse

Natriumlaurilsulfat

Hypromellos (E464)

Kroskarmellosnatrium (E468)

Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering för 250 mg tabletter

Hypromellos 5 cP (E464)

Titandioxid (E171)

Makrogol 400

Filmdragering för 500 mg tabletter

Makrogolpoly(vinylalkohol)-ympsampolymer

Titandioxid (E171)

Talk

Glycerolmonokaprylokaprat

Poly(vinylalkohol)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

250 mg:

Blister (opak vit PVC/PVdC-film, Alu-folie): 4 och 6 filmdragerade tabletter i en kartong.

500 mg:

Blister (opak vit PVC/PVdC-film, Alu-folie): 2, 3 och 30 filmdragerade tabletter i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

250 mg: 49480

500 mg: 49481

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2014-04-24/2019-04-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-18