

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Azithromycin Krka 250 mg kalvopäällysteiset tabletit
Azithromycin Krka 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Azithromycin Krka 250 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg atsitromysiiniä (atsitromysiinidihydraattina).

Azithromycin Krka 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg atsitromysiiniä (atsitromysiinidihydraattina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Azithromycin Krka 250 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää enintään 0,50 mg natriumia.

Azithromycin Krka 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää enintään 1 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

250 mg: Valkoinen tai lähes valkoinen, kapselin muotoinen kalvopäällysteinen tabletti (pituus: 13,8–14,2 mm, leveys: 6,3–6,7 mm), jonka toisella puolella merkintä ”S19” ja toisella puolella ei merkintöjä.

500 mg: Valkoinen tai lähes valkoinen, kapselin muotoinen kalvopäällysteinen tabletti (pituus: 16,7–17,3 mm, leveys: 8,2–8,8 mm), jonka toisella puolella merkintä ”S5” ja toisella puolella jakourre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Azithromycin Krka on tarkoitettu seuraavien atsitromysiinille herkkien mikrobin aiheuttamien bakteeri-infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- akuutti bakteerin aiheuttama sinuiitti (asianmukaisesti diagnosoitu)
- akuutti bakteerin aiheuttama välikorvatulehdus (otitis media) (asianmukaisesti diagnosoitu)
- faryngiitti, tonsilliitti
- kroonisen bronkiitin akuutti pahenemisvaihe (asianmukaisesti diagnosoitu)
- lievä tai keskivaikea avohoitokeuhkokuume
- lievät tai keskivaikeat ihon ja pehmytkudosten infektiot, kuten folikuliitti, selluliitti, erysipelas
- komplisoitumattomat *Chlamydia trachomatis* aiheuttamat virtsaputken tai kohdunkaulan infektiot.

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Azithromycin Krka annetaan yhtenä kerta-annoksena vuorokaudessa. Seuraavassa esitetään eri infektioautien hoidon kesto.

Vähintään 45 kg:n painoiset lapset ja nuoret, aikuiset ja iäkkäät:

Kokonaisannos on 1500 mg, joka otetaan 500 mg:n vuorokausiannoksina kolmen päivän ajan. Sama kokonaisannos (1500 mg) voidaan ottaa vaihtoehtoisesti viitenä peräkkäisenä päivänä, jolloin ensimmäisenä päivänä otetaan 500 mg ja päivinä 2–5 otetaan 250 mg.

Komplisoitumattoman *Chlamydia trachomatiksen* aiheuttaman virtsaputken tai kohdunkaulan infektion yhteydessä annostus on 1000 mg kerta-annoksena suun kautta.

Alle 45 kg:n painoiset lapset ja nuoret:

Azithromycin Krka ei sovi alle 45 kg:n painoisille potilaille. Tälle potilasryhmälle on saatavissa muita lääkemuuotoja.

Iäkkäät potilaat:

Iäkkäiden potilaiden annostus on sama kuin muiden aikuispotilaiden. Koska iäkkäillä potilailla voi olla rytmihäiriöitä aiheuttavia tiloja, erityinen huolellisuus on suositeltavaa sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian kehitymisriskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta:

Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR 10–80 ml/min) (ks. kohta 4.4).

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR < 10 ml/min) sairastavien potilaiden atsitromysiinihoidossa on oltava varovainen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta:

Annostusta ei ole tarpeen muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A tai B). Koska atsitromysiini metaboloituu maksassa ja erittyy sappeen, atsitromysiinin käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on merkittävä maksasairaus. Atsitromysiinihoitoa ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan. Tabletit pitää ottaa veden kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys atsitromysiinille, erytromysiinille, jollekin makrolidi- tai ketolidiryhmän antibiootille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Allergiset reaktiot

Kuten myös erytromysiinin ja muiden makrolidien käytön yhteydessä, harvinaisia vakavia allergisia reaktioita, mukaan lukien angioneuroottinen edeema ja anafylaksia (harvoin fataali), ja dermatologisia reaktioita, kuten akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (harvoin kuolemaan johtaneita) ja lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilista yliherkkysoireyhtymää (DRESS) on raportoitu. Jotkut näistä

atsitromysiinin käytön yhteydessä havaituista reaktioista ovat aiheuttaneet toistuvia oireita ja vaatineet pidemmän seuranta- ja hoitajakson.

Jos potilas saa allergisen reaktion, hoito tällä lääkkeellä on lopetettava ja asianmukainen hoito on aloitettava. Lääkäreiden on muistettava, että allergiset oireet voivat palata, kun symptomaattinen hoito lopetetaan.

Koska atsitromysiini eliminoituu pääasiassa maksan kautta, atsitromysiinin käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on merkittävä maksasairaus. Atsitromysiinin käytön yhteydessä on raportoitu fulminanttia maksatulehdusta, jonka mahdollisesti aiheuttama maksan toimintahäiriö voi olla hengenvaarallinen (ks. kohta 4.8). Osalla potilaista on saattanut olla ennestään maksasairaus tai he ovat saattaneet käyttää muita maksatoksisia lääkkeitä.

Epänormaalia maksan toimintaa, hepatiittia, kolestaattista keltaisuutta, hepaattista nekroosia ja maksan vajaatoimintaa on raportoitu, ja näistä osa on johtanut potilaan kuolemaan.

Maksakokeet ja -tutkimukset tulisi tehdä välittömästi tapauksissa, joissa ilmenee viitteitä maksan toimintahäiriöstä, kuten nopeasti kehittyvää voimattomuutta, johon liittyy keltaisuutta, tummavirtsaisuutta, verenvuototaipumusta tai hepaattista enkefalopatiaa. Atsitromysiinihoito tulee keskeyttää, jos viitteitä maksan toimintahäiriöstä ilmenee.

Infantiili hypertrofinen mahanportin ahtauma (IHPS)

Infantiilia hypertrofista mahanportin ahtaumaa (IHPS) on raportoitu, kun atsitromysiiniä on annettu vastasyntyneille (hoitoa annettu 42 päivän ikään saakka). Vanhempia ja hoitajia on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos lapsen syöttämisen yhteydessä ilmenee oksentelua tai ärtyisyyttä.

Ergotamiinijohdannaiset

Ergotamiinijohdosten ja joidenkin makrolidiryhmän antibioottien samanaikaisen käytön on havaittu aiheuttavan ergotismia. Ergotamiinijohdosten ja atsitromysiinin välisistä yhteisvaikutuksista ei ole tietoa. Ergotismien mahdollisuus on kuitenkin teoriassa olemassa, joten atsitromysiiniä ja ergotamiinijohdoksia ei saa käyttää samanaikaisesti.

Superinfektiot

Resistenttien bakteerien, myös sienten, aiheuttamien superinfektioiden oireiden tarkkailua suositellaan, kuten minkä tahansa antibioottivalmisteen käytön yhteydessä.

Clostridioides difficile -ripuli

Lähes kaikkien bakteerilääkkeiden (myös atsitromysiinin) käytön yhteydessä on ilmoitettu *Clostridioides difficile* -ripulia, jonka vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Bakteerilääkehoito muuttaa koolonin normaaliflooraa, mikä voi johtaa *C. difficile* liikakasvuun.

C. difficile tuottaa A- ja B-toksiineja, mikä voi edistää *Clostridioides difficile* -ripulin ilmaantumista. *C. difficile* -kantojen tuottamat voimakkaat toksiniit lisäävät sairastavuutta ja kuolleisuutta, sillä nämä infektiot eivät välttämättä vastaa hyvin mikrobilääkehoitoon, jolloin kolektomia voi olla tarpeen.

C. difficile -ripulin mahdollisuus on otettava huomioon aina, jos potilaalla on ripulia antibioottihoidon jälkeen. Huolellinen anamneesi on tarpeen, sillä *C. difficile* -ripulin on ilmoitettu puhjenneen jopa yli kaksi kuukautta bakteerilääkehoidon jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus [GFR] 10–80 ml/min). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR < 10 ml/min) sairastavien potilaiden systeemisen altistuksen atsitromysiinille havaittiin suurentuneen 33 % (ks. kohta 5.2).

QT-ajan pitkittyminen

Sydämen repolarisaatio- ja QT-ajan pidentymistä ja näin ollen sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian riskin lisääntymistä on havaittu muiden makrolidien ja atsitromysiinin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Koska seuraavat tilat voivat lisätä kammiooperäisten rytmihäiriöiden riskiä (kääntyvien kärkien takykardia mukaan lukien), jotka voivat johtaa sydänpysähdykseen (joskus kuolemaan johtava), atsitromysiinin käytössä potilaan hoitoon pitää olla varovainen, jos potilaalla on rytmihäiriöitä aiheuttavia tiloja (etenkin naisilla ja iäkkäillä potilailla). Tämä koskee esimerkiksi seuraavia tilanteita:

- jos potilaalla on synnynnäinen tai todettu QT-ajan pidentymä
- jos käytössä on samanaikaisesti muita QT-ajan pidentymistä tunnetusti aiheuttavia lääkkeitä, kuten luokan IA (kinidiini ja prokaiiniamidi) ja luokan III (dofetilidi, amiodaroni ja sotaloli) rytmihäiriölääkkeitä, sisapridi ja terfenadiini; pimotsidin kaltaisia psykoosilääkkeitä; sitalopraamin kaltaisia masennuslääkkeitä; moksifloksasiinin ja levofloksasiinin kaltaisia fluorokinoloneja; ja klorokiinia tai hydroksiklorokiinia
- jos potilaalla on elektrolyytitasapainon häiriöitä, etenkin hypokaleemiaa tai hypomagnesemiaa
- jos potilaalla on kliinisesti oleellista bradykardiaa, sydämen rytmihäiriöitä tai vaikea sydämen vajaatoiminta
- iäkkäät potilaat: iäkkäät potilaat voivat olla herkempiä lääkkeen QT-aikaan liittyville vaikutuksille.

Myasthenia gravis

Atsitromysiinihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu myasthenia graviksen oireiden pahenemista ja myasteenisen oireyhtymän puhkeamista (ks. kohta 4.8).

Streptokokki-infektiot

Penisilliini on tavallisesti ensisijainen hoito *Streptococcus pyogenesin* aiheuttamiin faryngiitteihin ja tonsilliitteihin sekä akuutin reumakuumeen ennaltaehkäisyyn. Atsitromysiini tehoaa yleensä suun ja nielun streptokokkeihin, mutta atsitromysiinin tehon osoittamiseksi akuutin reumakuumeen ennaltaehkäisyyn ei ole tietoja.

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa *Mycobacterium avium* -kompleksin ennaltaehkäisyyn ja hoitoon ei ole varmistettu.

Atsitromysiini ei sovi vaikeiden, nopeasti suurta antibioottipitoisuutta vereen vaativien infektioiden hoitoon.

Seuraavat tiedot otettava huomioon ennen atsitromysiinin määräämistä:

Atsitromysiinin valinnassa kunkin potilaan hoitoon pitää huomioida makrolidiantibioottien sopivuus riittävän diagnoosin perusteella, jossa varmistetaan infektion aiheuttaneen bakteerin soveltuvuus hyväksytyihin käyttöaiheisiin ja atsitromysiinille ja muille makrolideille resistenttien kantojen vallitsevuus.

Alueilla, joilla esiintyy runsaasti erytromysiini A -resistenssiä, on erityisen tärkeää ottaa huomioon tapa, jolla herkkyys atsitromysiinille ja muille antibiooteille kehittyy.

Joissakin Euroopan maissa on raportoitu runsaasti atsitromysiinille, kuten muillekin makrolideille, resistenttejä *Streptococcus pneumoniae* -kantoja (ks. kohta 5.1). Tämä pitää ottaa huomioon hoidettaessa *Streptococcus pneumoniae* -infektioita.

Atsitromysiiniä suositellaan bakteerin aiheuttaman faryngiitin hoitoon vain, jos ensisijainen hoito beetalaktaameilla ei ole mahdollinen.

Iho- ja pehmytkudosinfektiot:

Pehmytkudosinfektioiden pääasiallinen aiheuttaja, *Staphylococcus aureus*, on usein resistentti atsitromysiinille, joten pehmytkudosinfektioiden atsitromysiinihoito edellyttää herkkyysmäärittämistä.

Tulehtuneet palovammat:

Atsitromysiini ei ole tarkoitettu tulehtuneiden palovammojen hoitoon.

Sukupuolitaudit:

Jos kyseessä on sukupuoliteitse tarttunut infektio, samanaikainen *T. pallidum*in aiheuttama infektio pitää sulkea pois.

Neurologiset tai psykiatriset sairaudet:

Atsitromysiinin käytössä pitää olla varovainen, jos potilaalla on neurologisia tai psykiatrisia sairauksia.

Natrium:

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Antasidit: Antasidien ja atsitromysiinin yhteiskäytön ei havaittu farmakokineettisissä tutkimuksissa vaikuttavan biologiseen kokonaishyötyosuuteen, vaikka seerumin huippupitoisuudet laskivat noin 25 %. Jos potilas käyttää sekä atsitromysiiniä että antasidieja, näitä lääkkeitä ei tulisi ottaa samanaikaisesti. Atsitromysiinidepotrakeiden oraalisuspensiota varten samanaikainen anto alumiinihydroksidia ja magnesiumhydroksidia sisältävän lääkkeen (20 ml:n co-magaldrox-kerta-annos) kanssa ei vaikuttanut atsitromysiinin imeytymisnopeuteen eikä -määrään. Atsitromysiini pitää ottaa vähintään yhtä tuntia ennen antasidin ottamista tai kaksi tuntia sen jälkeen.

Setiritsiini: 5 vuorokauden pituisen atsitromysiinikuurin anto terveille vapaaehtoisille samanaikaisesti 20 mg:n suuruisen setiritsiiniannoksen kanssa (vakaassa tilassa) ei aiheuttanut farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia eikä merkittäviä muutoksia QT-aikaan.

Didanosiini (dideoksi-inosiini): Kun kuudelle HIV-positiiviselle tutkittavalle annettiin päivittäin 1200 mg:n atsitromysiiniannoksia ja 400 mg didanosiinia/päivä, vaikutuksia didanosiin vakaan tilan farmakokinetiikkaan ei havaittu verrattuna lumelääkkeeseen.

Digoksiini ja kolkisiini: Makrolidiantibioottien, atsitromysiini mukaan lukien, samanaikaisen antamisen P-glykoproteiinin substraattien, kuten digoksiinin ja kolkisiinin, kanssa on ilmoitettu suurentavan P-glykoproteiinin substraatin pitoisuutta seerumissa. Jos atsitromysiiniä ja P-glykoproteiinin substraatteja, kuten digoksiinia, annetaan samanaikaisesti, on otettava huomioon mahdollinen digoksiinipitoisuuden nousu seerumissa. Kliininen seuranta sekä mahdollisesti seerumin digoksiinipitoisuuden seuranta on tarpeen atsitromysiinihoidon aikana ja sen lopettamisen jälkeen.

Tsidovudiini: Atsitromysiinin 1000 mg:n kerta-annokset tai toistuvat 1200 mg:n tai 600 mg:n annokset eivät juurikaan vaikuttaneet tsidovudiinin tai sen glukuronidimetaboliitin farmakokinetiikkaan plasmassa tai erittymiseen virtsaan. Atsitromysiini suurensi kuitenkin kliinisesti aktiivisen metaboliitin, fosforyloidun tsidovudiinin, pitoisuuksia ääreisverenkierron mononukleaarisoluisissa. Tämän löydöksen kliininen merkitys ei ole selvä, mutta siitä saattaa olla hyötyä potilaille.

Atsitromysiinillä ei ole merkitseviä yhteisvaikutuksia maksan sytokromi P450 -järjestelmän kanssa. Sillä ei uskota olevan samanlaisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia kuin erytromysiinillä tai muilla makrolideilla. Atsitromysiiniä käytettäessä maksan sytokromi P450 -järjestelmä ei indusoidu eikä inaktivoitu sytokromi-metaboliittikompleksin kautta.

Ergotalkaloidit: Ergotalkaloidijohdannaisten ja atsitromysiinin samanaikainen käyttö saattaa teoriassa aiheuttaa ergotismia, joten niiden yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Atsitromysiinin ja seuraavien sytokromi P450 -järjestelmän välityksellä tunnetusti merkittävästi metaboloituvien lääkkeiden välisiä farmakokineettisiä tutkimuksia on tehty.

Astemitsoli, alfentaniili: Atsitromysiinin mahdollisista yhteisvaikutuksista astemitsolin ja alfentaniilin kanssa ei ole tietoja. Näiden lääkkeiden ja atsitromysiinin yhteiskäytössä kehoitetaan varovaisuuteen, koska niiden vaikutuksen tiedetään voimistuvan yhteiskäytössä makrolidiantibiootti erytromysiinin kanssa.

Atorvastatiini: Atorvastatiinin (10 mg/vrk) ja atsitromysiinin (500 mg/vrk) samanaikainen käyttö ei muuttanut atorvastatiinin pitoisuuksia plasmassa (HMG-CoA-reduktaasin estäjien määrityksen perusteella). Atsitromysiiniä saavilla potilailla on kuitenkin lääkkeen markkinoille tulon jälkeen ilmoitettu statiinien samanaikaisen käytön yhteydessä rbdomyolyytitapauksia.

Karbamatsepiini: Farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla ei havaittu merkittävää vaikutusta karbamatsepiinin tai sen aktiivisen metaboliitin pitoisuuksiin plasmassa, kun tutkittava sai samanaikaisesti atsitromysiiniä.

Sisapridi: Sisapridi metaboloituu maksassa CYP3A4-entsyymien kautta. Koska makrolidit estävät tämän entsyymien toimintaa, samanaikainen käyttö sisapridin kanssa saattaa aiheuttaa QT-ajan pidentymistä, kammiooperaisia rytmihäiriöitä ja kääntyvien kärkien takykardiaa.

Simetidiini: Farmakokineettisessä tutkimuksessa ei havaittu vaikutuksia atsitromysiinin farmakokinetiikkaan, kun simetidiiniä annettiin kerta-annoksena 2 tuntia ennen atsitromysiinin antoa.

Kumariininkaltaiset oraaliset antikoagulantit: Atsitromysiini ei muuttanut 15 mg:n varfariinikerta-annoksen antikoagulanttivaikutusta farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa, johon osallistui terveitä vapaaehtoisia. Antikoagulanttivaikutuksen voimistumista on raportoitu atsitromysiinin ja kumariininkaltaisten oraalisten antikoagulanttien samanaikaisen käytön yhteydessä lääkkeen markkinoille tulon jälkeen. Vaikka syy-yhteyttä ei olekaan varmistettu, protrombiinajan seurantatiheyteen on kiinnitettävä huomiota atsitromysiinin ja suun kautta otettavien kumariinityyppisten antikoagulanttien yhteiskäytössä.

Siklosporiini: Kun terveille vapaaehtoisille annettiin farmakokineettisessä tutkimuksessa 500 mg/vrk atsitromysiiniä suun kautta kolmen päivän ajan ja sen jälkeen 10 mg/kg siklosporiinia kerta-annoksena suun kautta, siklosporiinin C_{max} - ja AUC_{0-5} -arvojen todettiin suurentuneen merkittävästi. Hoitotilanne on siksi arvioitava tarkoin, ennen kuin näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti. Jos näiden lääkkeiden yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, siklosporiinin pitoisuuksia pitää seurata ja muuttaa annosta niiden mukaisesti.

Efavirensi: Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun atsitromysiiniä annettiin 600 mg kerta-annoksena ja efavirensiä 400 mg päivittäin 7 päivän ajan.

Flukonatsoli: Samanaikaisesti annettu atsitromysiinin 1200 mg:n kerta-annos ei muuttanut 800 mg:n kerta-annoksena annetun flukonatsolin farmakokinetiikkaa. Kokonaisaltistus atsitromysiinille ja atsitromysiinin puoliintumisaika pysyivät muuttumattomina samanaikaisessa käytössä flukonatsolin kanssa. Atsitromysiinin huippupitoisuus (C_{max}) kuitenkin pieneni (18 %), mutta muutoksella ei ole kliinistä merkitystä.

Indinaviiri: Atsitromysiinillä ei ollut tilastollisesti merkittävää vaikutusta indinaviirin farmakokinetiikkaan, kun samanaikaisesti annettiin atsitromysiiniä 1200 mg:n kerta-annoksena ja

indinaviiria 800 mg kolme kertaa päivässä 5 päivän ajan.

Metyyliprednisoloni: Atsitromysiinillä ei ollut terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa merkittävää vaikutusta metyyliiprednisolonin farmakokinetiikkaan.

Midatsolaami: Atsitromysiiniannoksen 500 mg/vrk antaminen 3 päivän ajan terveille vapaaehtoisille samanaikaisesti midatsolaamin 15 mg:n kerta-annoksen kanssa ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä muutoksia midatsolaamin farmakokinetiikkaan ja farmakodynamiikkaan.

Nelfinaviiri: Atsitromysiinin (1200 mg) ja vakaassa tilassa olevan nelfinaviirin (750 mg kolme kertaa päivässä) samanaikainen anto sai aikaan atsitromysiinipitoisuuksien suurenemisen. Kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia ei havaittu eikä annosta ole tarpeen muuttaa.

Rifabutiini: Atsitromysiinin ja rifabutiinin samanaikainen anto ei vaikuttanut kummankaan lääkkeen pitoisuuksiin seerumissa.

Tutkittavilla, joita hoidettiin samanaikaisesti atsitromysiinillä ja rifabutiinilla, havaittiin neutropeniaa. Vaikka rifabutiinin käyttöön on liittynyt neutropeniaa, syy-yhteyttä samanaikaiseen atsitromysiinin käyttöön ei ole voitu varmistaa (ks. kohta 4.8).

Sildenafilifiili: Atsitromysiinin (500 mg/vrk 3 päivän ajan) vaikutuksesta sildenafilin AUC- ja C_{max} -arvoihin tai sen tärkeimpään verenkierrossa esiintyvään metaboliittiin ei ollut näyttöä terveillä miespuolisilla vapaaehtoisilla.

Terfenadiini: Farmakokineettisissä tutkimuksissa ei ole ilmoitettu yhteisvaikutuksia atsitromysiinin ja terfenadiinin välillä. Yhteisvaikutuksen mahdollisuutta ei voitu harvinaisissa tapauksissa sulkea kokonaan pois, mutta varsinaista näyttöä yhteisvaikutuksesta ei kuitenkaan ollut.

Teofylliini: Kliinisesti merkitsevästä farmakokineettisestä yhteisvaikutuksesta ei ole saatu näyttöä, kun atsitromysiiniä ja teofylliiniä on annettu samanaikaisesti terveille vapaaehtoisille. Koska muiden makrolidien ja teofylliinin välillä on raportoitu yhteisvaikutuksia, teofylliinipitoisuuksien nousuun viittaavia oireita kehoitetaan tarkkailemaan.

Triatsolaami: 14 terveellä vapaaehtoisella tehdyssä tutkimuksessa samanaikaisesti annettulla atsitromysiinillä (500 mg päivänä 1 ja 250 mg päivänä 2) ei havaittu merkittävää vaikutusta päivänä 2 annetun 0,125 mg:n triatsolaamiannoksen farmakokineettisiin muuttujiin verrattuna triatsolaamiin ja lumelääkkeeseen.

Trimetopriimi/sulfametoksatsoli: Kun trimetopriimin ja sulfametoksatsolin yhdistelmävalmistetta (160 mg/800 mg) annettiin 7 päivän ajan, ja seitsemäntenä hoitopäivänä 1200 mg:n annos atsitromysiiniä, merkittävää vaikutusta trimetopriimin tai sulfametoksatsolin huippupitoisuuteen, kokonaisaltistukseen näille aineille tai näiden virtsaan erittymiseen ei havaittu. Atsitromysiinipitoisuudet seerumissa vastasivat muissa tutkimuksissa mitattuja pitoisuuksia.

QT-aikaa pidentävät lääkeaineet: Atsitromysiiniä ei tule käyttää samanaikaisesti muiden QT-aikaa pidentävien lääkeaineiden, kuten hydroksiklorokiinin tai klorokiinin kanssa (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole riittäviä tietoja atsitromysiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa osoitettiin, että atsitromysiini läpäisee istukan, mutta teratogeenisia vaikutuksia

ei havaittu (ks. kohta 5.3). Atsitromysiinin turvallisuutta raskauden aikana käytettynä ei ole varmistettu. Atsitromysiiniä ei siksi pidä käyttää raskauden aikana, elleivät hoidon hyödyt ole sen riskejä suuremmat.

Imetys

Atsitromysiinin on raportoitu erittyvän ihmisen rintamaitoon. Julkaistusta kirjallisuudesta saatavan rajallisen tiedon mukaan atsitromysiinin arvioitu suurin keskimääräinen imeväisen rintamaidosta saama vuorokausiannos on 0,1–0,7 mg/kg/vrk. Rintaruokituilla vauvoilla ei ole havaittu vakavia haittavaikutuksia. Päätös joko imetyksen lopettamisesta tai atsitromysiinihoidon keskeyttämisestä tai siitä pidättäytymisestä tulee tehdä ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidon hyödyt naiselle.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa tiineyden todennäköisyyden todettiin vähentyneen atsitromysiinin annon jälkeen. Tämän löydöksen merkitystä ihmiselle ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Siitä ei ole viitteitä, että atsitromysiini vaikuttaisi potilaan ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Haittavaikutusten esiintymisen vuoksi (ks. kohta 4.8) reaktiokyky voi kuitenkin muuttua ja valppaus liikenteessä ja kyky käyttää koneita voivat heikentyä.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa taulukossa esitetään esiintymistiheyden ja elinjärjestelmäluokituksen mukaan haittavaikutukset, jotka ovat esiintyneet kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden perusteella seuraavasti:

- hyvin yleiset ($\geq 1/10$)
- yleiset ($\geq 1/100, < 1/10$)
- melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
- harvinaiset ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
- hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Atsitromysiinin käyttöön mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvät kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset:

| | Hyvin yleiset | Yleiset | Melko harvinaiset | Harvinaiset | Tuntematon |
|--------------------|---------------|---------|--|-------------|---|
| Infektiot | | | Kandidiaasi, emätininfektio, keuhkokuume, sieninfektio, bakteerinfektio, nielutulehdus, maha-suolitulehdus, hengitysteiden sairaus, nuha, suun kandidiaasi | | Pseudo-membranoottinen koliitti (ks. kohta 4.4) |
| Veri ja imukudos | | | Leukopenia, neutropenia, eosinofilia | | Trombosytopenia, hemolyyttinen anemia |
| Immuunijärjestelmä | | | Angioedeema, yliherkkyys | | Anafylaktinen reaktio (ks. kohta |

| | | | | | |
|--|--------|--|--|---------------|--|
| | | | | | 4.4) |
| Aineen- vaihunta ja ravitseminen | | | Anoreksia | | |
| Psyykkiset häiriöt | | | Hermostuneisuus, unettomuus | Kiihtyneisyys | Aggressio, ahdistuneisuus, delirium, aistiharhat |
| Hermosto | | Päänsärky | Huimaus, uneliaisuus, makuaisin häiriöt, parestesiat | | Pyörtyminen, kouristus- kohtaukset, hypestesia, psikomotorinen yliaktiivisuus, haistamis- kyvyttömyys, makuaisin puute, hajuharhat, myasthenia gravis (ks. kohta 4.4) |
| Silmät | | | Näkökyvyn heikkeneminen | | |
| Kuulo ja tasapaino- elin | | | Kuulohäiriöt, kiertohuimaus | | Kuulon heikkeneminen, mukaan lukien kuurous ja/tai tinnitus |
| Sydän | | | Sydämentykytys | | Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4), rytmihäiriöt (ks. kohta 4.4), mukaan lukien kammio- takykardia, QT- ajan piteneminen EKG:ssä (ks. kohta 4.4) |
| Verisuonis-to | | | Kuumat aallot | | Hypotensio |
| Hengitys- elimet, rintakehä ja välrikarsina | | | Hengenahdistus, nenäverenvuoto | | |
| Ruoansula- tuselimistö | Ripuli | Oksentelu, vatsakipu, pahoinvointi | Ummitus, ilmavaivat, dyspepsia, gastriitti, nielemisvaikeus, vatsan pingottuneisuus, suun kuivuminen, röyhtäily, suun haavaumat, syljen liikaeritys | | Haimatulehdus, kielen värimuutokset |
| Maksa ja | | | | Maksan | Maksan |

| | | | | | |
|---|--|--|---|---|---|
| sappi | | | | toimintahäiriö, kolestaattinen ikterus | vajaatoiminta (joka voi harvoin johtaa kuolemaan) (ks. kohta 4.4), fulminantti maksatulehdus, maksakuolio |
| Iho ja ihonalainen kudος | | | Ihottuma, kutina, nokkosihottuma, ihotulehdus, ihon kuivuminen, liihakhoilu | Valoherkkyysreaktio, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen yliherkkyysoireyhtymä (ks. kohta 4.4) | Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | | Nivelrikko, lihaskipu, selkäkipu, niskakipu | | Nivelkipu |
| Munuaiset ja virtsatiet | | | Virtsaamisen kivuliaisuus, munuaiskipu | | Akuutti munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinen nefriitti |
| Sukupuolielimet ja rinnat | | | Metrorragia, kivessairaus | | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | | Turvotus, voimattomuus, huonovointisuus, väsymys, kasvojen turvotus, rintakipu, kuume, kipu, perifeerinen edeema | | |
| Tutkimukset | | Vähentynyt lymfosyyttimäärä, lisääntynyt eosinofiilimäärä, pienentynyt veren bikarbonaattipitoisuus, lisääntynyt basofiilimäärä, lisääntynyt monosyytti- | Suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus, suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus, suurentunut veren bilirubiinipitoisuus, suurentunut veren ureapitoisuus, suurentunut veren kreatiinipitoisuus, poikkeavuudet veren | | |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | määrä, lisääntynyt neutrofiili- määrä | kaliumpitoisuudes-sa, suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus, suurentunut kloridipitoisuus, suurentunut glukoosipitoisuus, lisääntynyt trombosyttimäärä, pienentynyt hematokriitti, suurentunut bikarbonaatti- pitoisuus, poikkeava natriumpitoisuus | | |
|--|--|--|--|--|--|

Haittavaikutukset, jotka mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvät *Mycobacterium Avium* -kompleksi-infektion ennaltaehkäisyyn ja hoitoon kliinisten tutkimusten ja markkinoille tulon jälkeisen seurannan perusteella. Nämä haittavaikutukset eroavat nopeavaikutteisten tai depotmuotoisten valmisteiden yhteydessä ilmoitetuista joko tyypiltään tai esiintymistiheydeltään:

| | Hyvin yleiset ($\geq 1/10$) | Yleiset ($\geq 1/100 - < 1/10$) | Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$) |
|---|---|---|---|
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | Anoreksia | |
| Hermosto | | Heitehuimaus, päänsärky, parestesiat, makuhäiriö | Heikentynyt tunto |
| Silmät | | Näkökyvyn heikkeneminen | |
| Kuulo ja tasapainoelin | | Kuurous | Kuulon heikkeneminen, tinnitus |
| Sydän | | | Sydämentykytys |
| Ruoansulatuselimistö | Ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ilmavaivat, vatsavaivat, löysä uloste | | |
| Maksa ja sappi | | | Maksatulehdus |
| Iho ja ihonalainen kudος | | Ihottuma, kutina | Stevens–Johnsonin oireyhtymä, valoherkkyysreaktio |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | Nivelkipu | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | Väsytys | Voimattomuus, huonovointisuus |

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapajon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Käytettäessä suositeltuja annoksia suurempia annoksia haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin normaaliannosten jälkeen. Makrolidiantibioottien yliannoksen tyypillisiä oireita ovat mm. korjautuva kuulonmenetykset, voimakas pahoinvointi, oksentelu ja ripuli.

Hoito

Yliannoksen yhteydessä on tarvittaessa aiheellista hoitaa yleisesti oireita ja ryhtyä elintoimintoja tukeviin toimenpiteisiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset bakteerilääkkeet, makrolidit, ATC-koodi: J01FA10.

Vaikutusmekanismi

Azithromycin Krka on atsalidien ryhmään kuuluva makrolidiantibiootti. Molekyylillä koostuu erytromysiini-A:n laktonirenkaasta, johon on lisätty tyypiatomi. Atsitromysiinin vaikutusmekanismi perustuu sitoutumisesta ribosomaaliseen 50S-alayksikköön aiheutuvaan bakteerien proteiinisynteesin suppressioniin ja peptidiketjujen translokaation estymiseen.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde:

Atsitromysiinin tehon kanssa parhaiten korreloiva pääasiallinen PK/PD-parametri on AUC/MIC.

Resistenssimekanismi:

Grampositiivisten mikrobien resistenssiin makrolideille liittyy tavallisesti muutos mikrobilääkkeen sitoutumiskohdassa. Monet 23S rRNA:n peptidyyli transferaasikeskukseen vaikuttavia metylaaseja koodaavat hankinnaiset (*erm*-ryhmän) geenit välittävät mISB-tyypin resistenssiä (ks. jäljempänä), joka voi stafylokokkeilla liittyä niiden rakenteeseen tai jota altistuminen tietyille makrolideille voi stafylokokkeilla ja streptokokeilla indusoida.

Metylaatio haittaa bakteerilääkkeiden sitoutumista ribosomiin ja aiheuttaa ristiresistenssin kehittymistä makrolideille (kaikille makrolideille, jos rakenteeseen liittyy), linkosamideille ja tyypin B streptogramiineille, mutta ei tyypin A streptogramiineille. Harvinaisempia resistenssimekanismia ovat mikrobilääkeaineiden hajoaminen inaktivoivien entsyymien, kuten esteraasien, vaikutuksesta tai mikrobilääkkeisiin kohdistuva bakteerien aktiivinen ulosvirtauspumppu.

Gramnegatiiviset mikrobit saattavat olla luontaisesti resistenttejä makrolideille, koska makrolidit eivät kykene tehokkaasti läpäisemään solun ulkokalvoa. Ne makrolidit, jotka kykenevät läpäisemään ulkokalvon paremmin, saattavat vaikuttaa jossain määrin joihinkin gramnegatiivisiin mikrobeihin.

Gramnegatiiviset mikrobit saattavat myös tuottaa ribosomaalista metylaasia tai makrolidejä inaktivoivia entsyymejä.

Raja-arvot

Tyypillisten tauteja aiheuttavien bakteerien atsitromysiiniherkkyyden raja-arvot:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) raja-arvot

| Taudinaiheuttaja | MIC-raja-arvot (mg/l) | |
|--|-----------------------|--------------------|
| | Herkkä (mg/l) | Resistentti (mg/l) |
| <i>Staphylococcus spp.</i> | ≤ 1 | > 2 |
| <i>Streptococcus spp.</i> (ryhmä A, B, C, G) | ≤ 0,25 | > 0,5 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | ≤ 0,25 | > 0,5 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | ≤ 0,12 | > 4 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | ≤ 0,25 | > 0,5 |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | ≤ 0,25 | > 0,5 |

Herkkyys

Tietyn lajin hankinnainen resistenssi voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten tieto paikallisesta resistenssitilanteesta on tarpeen, etenkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Asiantuntija-apuun pitää tarvittaessa turvautua, jos paikallinen resistenssitilanne on sellainen, että hoidon teho on ainakin jonkin tyyppisten infektioiden osalta kyseenalainen.

Herkkyystaulukko

| |
|--|
| Yleisesti herkät lajit |
| Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit |
| <i>Mycobacterium avium</i> ^o |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> ¹ |
| Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit |
| <i>Haemophilus influenzae</i> ^s |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> ^o |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> |
| Muut mikro-organismit |
| <i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> ^o |
| <i>Legionella spp.</i> ^o |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o |
| Lajit, joilla hankinnainen resistenssi voi olla ongelma |
| Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (metisillinille herkkä) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (metisillinille resistentti) ⁺ |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> |
| Luonnostaan resistentit mikro-organismit |
| Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit |
| <i>Escherichia coli</i> |
| <i>Klebsiella spp.</i> |

Pseudomonas aeruginosa

- ° Julkaisujankohdalla ei ole saatavissa ajantasaisia tietoja. Kannan oletetaan keskeisessä kirjallisuudessa, vakiintuneissa työ- ja hoito-ohjeissa olevan herkkä.
- ¹ Resistenssin esiintyvyys joissakin tutkimuksissa $\geq 10\%$.
- [§] Laji on luonnostaan kohtalaisen herkkä (hankinnaisen resistenssimekanismin puuttuessa)
- ⁺ Resistenssin esiintyvyys yli 50 % vähintään yhdellä EU:n alueella.

Pediatriset potilaat

Lapsille tehtyjen tutkimusten arvioinnin perusteella atsitromysiiniä ei suositella malarian hoitoon lapsille, ei monoterapiana eikä yhdistettynä klorokiiniin, artemisiniiniin tai niiden johdoksiin, koska sitä ei voitu osoittaa vertailukelpoiseksi suositeltujen malarialääkkeiden kanssa komplisoitumattoman malarian hoidossa.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Biologinen hyötyosuus suun kautta otetun annoksen jälkeen on noin 37 %. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–3 tunnin kuluttua lääkevalmisteen ottamisen jälkeen. 500 mg:n kerta-annoksen jälkeen todettu keskimääräinen huippupitoisuus (C_{\max}) on noin 0,4 µg/ml.

Jakautuminen

Suun kautta otettu atsitromysiini jakautuu laajasti kaikkialle elimistöön. Farmakokineettiset tutkimukset ovat osoittaneet kudoksista mitattujen atsitromysiinipitoisuuksien olevan merkittävästi suuremmat (jopa 50-kertaisesti) kuin plasmasta mitatut, mikä viittaa siihen, että vaikuttava aine sitoutuu voimakkaasti kudoksiin. Pitoisuudet kohdekudoksissa, kuten keuhkoissa, nielurisoissa ja eturauhasessa, ylittävät MIC₉₀-arvon todennäköisille patogeeneille 500 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Eläinkokeissa todettiin suuria atsitromysiinipitoisuuksia syöjäsoluissa. Aktiivisen fagosytoosin aikana on myös havaittu suurempia atsitromysiinipitoisuuksia kuin inaktiivisen fagosytoosin aikana vapautuu. Eläinkokeissa todettiinkin tulehduspesäkkeissä suuria atsitromysiinipitoisuuksia. Atsitromysiinin sitoutuminen seerumin proteiineihin vaihtelee pitoisuuden mukaan (12 %:sta pitoisuudessa 0,5 mikrog/ml 52 %:iin saakka pitoisuudessa 0,05 mikrog/ml). Jakautumisen keskitilavuuden vakaassa tilassa (VVss) on laskettu olevan 31,1 l/kg.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Plasman terminaalisen eliminaation puoliintumisaika kuvastaa läheisesti 2–4 vuorokauden eliminaation puoliintumisaikaa kudoksissa. Noin 12 % laskimoon annetusta atsitromysiiniannoksesta erittyy muuttumattomana aineena virtsaan kolmen seuraavan vuorokauden aikana. Ihmisen sapesta on löydetty erityisen suuria pitoisuuksia muuttumatonta atsitromysiiniä. Sapessa havaittiin myös kymmenen metaboliittia, jotka muodostuivat N- ja O-demetylaation, desosamiinin ja aglykonirenkaiden hydroksylaation sekä kladinoosikonjugaatin hajoamisen kautta. Nestekromatografian ja mikrobiologisten analyysien tulosten vertailu on osoittanut, että atsitromysiinin metaboliitit eivät ole mikrobiologisesti aktiivisia.

Farmakokineetiikka erityisryhmissä:

Munuaisten vajaatoiminta

Kun lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus 10–80 ml/min) sairastaville tutkittaville annettiin suun kautta 1 g:n kerta-annos atsitromysiiniä, keskimääräinen C_{\max} suureni 5,1 % ja keskimääräinen AUC₀₋₁₂₀ suureni 4,2 % verrattuna normaaliin munuaisten toimintaan (GFR > 80 ml/min). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla keskimääräinen C_{\max} suureni 61 % ja keskimääräinen AUC₁₋₁₂₀ 33 % verrattuna normaaliin.

Maksan vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei havaittu viitteitä atsitromysiinin farmakokinetiikan merkittävästä muuttumisesta seerumissa verrattuna niihin, joiden maksa toimii normaalisti. Atsitromysiinin puhdistuma virtsassa näyttää tällä potilasryhmällä suurentuvan, mahdollisesti vähentyneen maksapuhdistuman kompensoimiseksi.

Iäkkäät potilaat

Atsitromysiinin farmakokinetiikka oli iäkkäillä miehillä samankaltainen kuin nuorilla aikuisilla, mutta iäkkäiden naisten plasmassa havaittiin suurempia huippupitoisuuksia (30–50 % tavallista suuremmat). Merkityksellistä kumuloitumista ei kuitenkaan havaittu.

Iäkkäillä (> 65-vuotiailla) vapaaehtoisilla havaittiin nuorempiin (< 40-vuotiaisiin) vapaaehtoisin verrattuna suurempia (29 %) AUC-arvoja aina 5 vuorokauden pituisen hoitajakson jälkeen. Näiden erojen ei kuitenkaan katsottu olevan kliinisesti oleellisia eikä annoksen muuttamista siksi suositella.

Pediatriset potilaat

Lääkkeen farmakokinetiikkaa on tutkittu 4 kuukauden – 15 vuoden ikäisillä lapsilla, jotka saivat kapseleita, rakeita tai suspensiota. Annostuksella 10 mg/kg ensimmäisenä hoitopäivänä ja 5 mg/kg päivinä 2–5 C_{max} oli hieman pienempi kuin vastaava arvo aikuisilla. Kolmen hoitopäivän jälkeen C_{max} oli 0,6–5 vuoden ikäisillä imeväisillä, pikkulapsilla ja lapsilla 224 mikrog/l ja 6–15-vuoden ikäisillä lapsilla ja nuorilla 383 mikrog/l. Vanhemmilta lapsilta ja nuorilta mitattu $t_{1/2}$ = 36 tuntia oli aikuisia koskevien arvojen rajoissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Suurilla annoksilla (40-kertaisiin annoksiin saakka hoitoannostukseen nähden) tehdyissä eläinkokeissa atsitromysiinin todettiin aiheuttaneen korjautuvaa fosfolipidoosia, johon ei tavallisesti liittynyt mitään havaittavia varsinaisia toksikologisia seuraamuksia.

Elektrofysiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että atsitromysiini pidentää QT-aikaa.

Karsinogeenisuus:

Karsinogeenisuutta ei ole selvitetty pitkäkestoisissa eläinkokeissa, koska lääke on tarkoitettu vain lyhytaikaishoitoon. Muissa tutkimuksissa ei ole havaittu viitteitä karsinogeenisuudesta.

Mutageenisuus:

In vivo- ja *in vitro* -testimalleissa ei havaittu näyttöä geeni- ja kromosomimutaatioiden mahdollisuudesta.

Lisääntymistoksisuus:

Atsitromysiinin vaikutuksia selvittäneissä hiiren ja rotan alkiotoksisuustutkimuksissa ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Kun rotille annettiin atsitromysiiniä 100 ja 200 mg/kg/vrk, sikiön luun muodostuminen ja emon painon nousu hidastuivat hieman. Rotilla tehdyissä peri- ja postnataalitutkimuksissa havaittiin lievää kehityksen hidastumista, kun atsitromysiiniä annettiin 50 mg/kg/vrk tai enemmän.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Esigelatinoitu tärkkelys (perunatärkkelys)
Natriumlauryylisulfaatti
Hypromelloosi (E464)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste, 250 mg tabletit

Hypromelloosi 5 cP (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 400

Kalvopäällyste, 500 mg tabletit

Makrogolipoly(vinyylialkoholi)-oksaskopolymeeri
Titaanidioksidi (E171)
Talkki
Glyserolimonokaprylokapraatti
Poly(vinyylialkoholi)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

250 mg

Läpipainopakkaus (läpinäkymätön valkoinen PVC/PVdC-kalvo, Alu-folio): kotelossa 4 tai 6 kalvopäällysteistä tablettia.

500 mg

Läpipainopakkaus (läpinäkymätön valkoinen PVC/PVdC-kalvo, Alu-folio): kotelossa 2, 3 tai 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

250 mg: 31571
500 mg: 31572

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9.5.2014
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 18.4.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.9.2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla www.fimea.fi.

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. LÄKEMEDELSFORM

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 följande bakterieinfektioner orsakade av mikroorganismer som är känsliga för azitromycin (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- akut bakteriell sinusit (korrekt diagnostiserad)
- akut bakteriell otitis media (korrekt diagnostiserad)
- faryngit, tonsillit
- akut försämring av kronisk bronkit (korrekt diagnostiserad)
- lätt till måttlig samhällsförvärd pneumoni
- infektioner i hud och mjukdelar av mild till måttlig svårighetsgrad, såsom follikulit, cellulit, erysipelas
- okomplicerad uretrit och cervicit orsakad av *Chlamydia trachomatis*.

Officiella riktlinjer för användning av antibiotika ska tas i beaktande.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Azithromycin Krka ska ges som en engångsdos dagligen. Behandlingslängden för de olika infektionssjukdomarna anges nedan.

Barn och ungdomar som väger mer än 45 kg, vuxna och äldre:

Den totala dosen är 1500 mg, administrerat som 500 mg en gång dagligen i 3 dagar. Alternativt kan samma totaldos (1500 mg) administreras under 5 dagar med 500 mg som engångsdos dag 1 och 250 mg en gång dagligen dag 2 till 5.

Vid okomplicerad uretrit och cervicit orsakad av *Chlamydia trachomatis* är dosen 1000 mg som en peroral engångsdos.

Barn och ungdomar som väger mindre än 45 kg:

Azithromycin Krka tabletter är inte lämpliga för patienter som väger mindre än 45 kg. Det finns andra doseringsformer för den här patientgruppen.

Äldre:

Äldre kan ta samma dos som vuxna. Eftersom äldre patienter kan vara patienter med pågående proarytmiska tillstånd, rekommenderas en viss försiktighet på grund av risken för att utveckla hjärtarytmi och torsades de pointes (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Dosjustering är inte nödvändig till patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 10–80 ml/min) (se avsnitt 4.4).

Försiktighet ska iakttas då azitromycin administreras till patienter med svår njurinsufficiens (GFR < 10 ml/min) (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Dosjustering är inte nödvändig till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A eller B). Eftersom azitromycin metaboliseras i levern och utsöndras i gallan, bör azitromycin användas med försiktighet hos patienter med signifikant leversjukdom. Inga studier på behandling av sådana patienter med azitromycin har utförts (se avsnitt 4.4).

Administreringsätt

Tabletterna kan tas med eller utan mat. Tabletterna ska tas med vatten.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot azitromycin, erytromycin, annan makrolid eller ketolidantibiotika eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Som med erytromycin och andra makrolider så har sällsynta allvarliga allergiska reaktioner inklusive 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) rapporterats. Vissa av dessa reaktioner på azitromycin resulterade i återkommande symtom och krävde en längre period av 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.

Levertoxicitet

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.

Onormal leverfunktion, hepatit, kolestatisk hepatit, levernekros samt leversvikt har rapporterats, i vissa fall med dödlig utgång.

I händelse av tecken och symptom på leverdysfunktion, såsom snabb utveckling av asteni med gulsot, mörk urin, blödningsbenägenhet eller hepatisk encefalopati bör leverfunktionstester/undersökningar genomföras omedelbart. Azitromycinbehandling ska avbrytas om leverdysfunktion uppstår.

Infantil hypertrofisk pylorusstenos (IHPS)

Infantil hypertrofisk pylorusstenos (IHPS) har rapporterats hos nyfödda upp till en ålder av 42 dagar efter behandling med azitromycin. Föräldrar och vårdgivare bör informeras om att kontakta läkare om kräkning eller irritabilitet uppstår vid matning.

Ergotaminderivat

Ergotism kan induceras genom samtidig användning av ergotaminderivat och makrolidantibiotika. Det finns inga kända data angående risken för interaktion mellan ergotamin och azitromycin. På grund av risken för utveckling av ergotism, bör inte azitromycin och ergotaminderivat kombineras.

Superinfektioner

Som för alla antibiotika, bör man vara uppmärksam på eventuella tecken på superinfektioner orsakade av icke-känsliga mikroorganismer, inklusive svampar.

Clostridioides difficile-associerad diarré

Clostridioides difficile-associerad diarré (CDAD) har rapporterats i samband med användning av så gott som alla antibakteriella läkemedel, inklusive azitromycin, och kan variera i svårighetsgrad från lindrig diarré till livshotande kolit. Behandling med antibakteriella läkemedel påverkar den normala tjocktarmsfloran, vilket leder till överväxt av *C. difficile*.

C. difficile syntetiserar toxin A och toxin B vilka bidrar till uppkomsten av CDAD. Stammar av *C. difficile* som syntetiserar hypertoxin leder till ökad dödlighet och sjuklighet, då dessa infektioner kan vara refraktära mot antimikrobiell behandling; kolektomi kan vara indicerad. Diagnosen CDAD måste övervägas hos alla patienter som får diarré efter användningen av antibiotika. En omsorgsfull anamnes är nödvändig, då CDAD har förekommit ännu efter mer än två månader efter administrering av antimikrobiella läkemedel.

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 10-80 ml/min). Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR <10 ml/min) har en 33 % ökning av den systemiska exponeringen av azitromycin observerats (se avsnitt 5.2).

Förlängd QT-intervall

Förlängd hjärtrepolarisation och QT-intervall, som medför risk för utveckling av hjärtarytmi och torsades de pointes, har setts vid behandling med andra makrolider inklusive azitromycin (se avsnitt 4.8). Därför, då följande situationer kan leda till en ökad risk för ventrikulär arytm (inklusive torsade de pointes), som kan leda till hjärtstillestånd (kan vara dödligt), bör azitromycin användas med försiktighet

hos patienter med pågående proarytmiska tillstånd (särskilt kvinnor och äldre patienter) såsom patienter:

- med medfödd eller dokumenterad QT-förlängning
- med andra aktiva substanser som förlänger QT-intervallet såsom antiarytmika klass IA (kinidin och prokainamid) och III (dofetilid, amiodaron och sotalol), cisaprid och terfenadin; antipsykotika t.ex. pimozid, antidepressiva som citalopram och fluorokinoloner såsom moxifloxacin och levofloxacin; och klorokin eller hydroxiklorokin
- med elektrolytstörningar, särskilt vid hypokalemi och hypomagnesemi
- med kliniskt relevant bradykardi, hjärtarytmi eller svår hjärtinsufficiens
- äldre patienter: äldre patienter kan vara känsligare för läkemedelsassocierade effekter på QT-intervallet.

Myasthenia gravis

Symtomexacerbation av myasthenia gravis och insjuknande i myasthenia gravis har rapporterats hos patienter som har fått behandling med azitromycin (se avsnitt 4.8).

Streptokockinfektion

Penicillin är ofta förstahandsval för behandling av faryngit/tonsillit orsakade av *Streptococcus pyogenes* och även som profylax mot akut reumatisk feber. Azitromycin är generellt sett effektivt mot streptokocker i orofarynx, men det finns inga tillgängliga data som påvisar effekten av azitromycin som profylax mot akut reumatisk feber.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för förebyggande eller behandling av MAC (*Mycobacterium Avium Complex*) hos barn har inte fastställts.

Azitromycin är inte lämplig för behandling av allvarliga infektioner där det snabbt behövs hög koncentration av ett antibiotikum i blodet.

Följande bör beaktas innan förskrivning av azitromycin:

Vid val av azitromycin som behandling av en enskild patient bör man ta hänsyn till lämpligheten av att använda makrolid antibiotika baserat på korrekt diagnos för att säkerställa infektionens bakteriella etiologi i de godkända indikationerna och prevalensen av resistens mot azitromycin eller andra makrolider.

I områden med hög förekomst av erytromycin A-resistens, är det särskilt viktigt att ta i beaktande utvecklingen av känslighetsmönster för azitromycin och andra antibiotika.

Som med andra makrolider, har det rapporterats en hög resistensgrad hos *Streptococcus pneumoniae* för azitromycin i vissa europeiska länder (se avsnitt 5.1). Detta bör tas i beaktning när infektioner orsakade av *Streptococcus pneumoniae* behandlas.

Vid bakteriell faryngit rekommenderas användning av azitromycin endast i de fall där förstahandsbehandling med betalaktamer inte är möjlig.

Hud- och mjukdelsinfektioner:

Den vanligaste smittoorsaken vid infektioner i mjukdelar är *Staphylococcus aureus*. Dessa är ofta resistenta mot azitromycin. Därför bör resistensbestämning utföras före behandling av mjukdelsinfektioner med azitromycin.

Infekterade brännskador:

Azitromycin är inte indicerat för behandling av infekterade brännskador.

Sexuellt överförda sjukdomar:

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

Neurologiska eller psykiska störningar:

Azitromycin bör administreras med försiktighet till patienter med neurologiska eller psykiska störningar.

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

Antacida: I en farmakokinetisk studie angående effekten av samtidig administrering av antacida och azitromycin sågs ingen effekt på den totala biotillgängligheten även om maximala serumnivåer minskades med cirka 25 %. Patienter som behandlas med både azitromycin och antacida ska inte ta läkemedlen vid samma tillfälle. Samtidig administrering av azitromycin depotgranulat för oral suspension och en 20 mg enkeldos av co-magaldrox (aluminiumhydroxid och magnesiumhydroxid) påverkade inte hastighet och omfattning av azitromycinabsorptionen. Azitromycin bör tas minst en timme före eller två timmar efter ett antacidum.

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 (Dideoxyinosin): 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: Samtidig administrering av makrolidantibiotika, inklusive azitromycin, med P-gp-substrat såsom digoxin och kolkicin, har rapporterats resultera i ökade serumkoncentrationer av P-gp-substratet. Om azitromycin och P-gp-substrat såsom digoxin administreras samtidigt måste risken för förhöjd koncentration av digoxin i serum beaktas. Klinisk övervakning och eventuellt mätning av digoxinnivåerna i serum är nödvändigt, under och efter behandling med azitromycin.

Zidovudin: Engångsadministrering av 1000 mg azitromycin och upprepad administrering av 600 mg eller 1200 mg azitromycin hade endast liten effekt på plasmakinetiken eller den renala utsöndringen av zidovudin eller dess glukuronidmetabolit. Administrering av azitromycin ökade emellertid koncentrationerna av fosforylerad zidovudin, den kliniskt aktiva metaboliten, i perifera mononukleära blodceller. Den kliniska betydelsen av denna upptäckt är oklar, men det kan vara till fördel för patienterna.

Azitromycin har inga signifikanta 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.

Ergotaminderivat: Samtidig användning av azitromycin och ergotaminderivat rekommenderas inte, då det finns en teoretisk möjlighet för ergotism (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska studier har utförts mellan azitromycin och följande läkemedel kända för att genomgå betydande cytokrom P450-medierad metabolism.

Astemizol, alfentanil: Det finns inga kända data avseende interaktion med astemizol eller alfentanil. Försiktighet krävs vid samtidig användning av dessa läkemedel och azitromycin eftersom ökad effekt vid samtidig användning av makrolidantibiotikumet erytromycin har beskrivits.

Atorvastatin: Samtidig administrering av atorvastatin (10 mg dagligen) och azitromycin (500 mg dagligen) påverkade inte plasmakoncentrationen av atorvastatin (baserat på ett HMG-CoA-reduktas inhibitionstest). Fall av rabdomyolys hos patienter som får azitromycin med statiner har rapporterats efter marknadsföring.

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

Cisaprid: Cisaprid metaboliseras i levern av enzym CYP3A4. Eftersom makrolider hämmar detta enzym kan samtidig administrering av cisaprid orsaka ökad förlängning av QT-intervallet, ventrikulära arytmier och *torsades de pointes*.

Cimetidin: I en farmakokinetisk studie för att undersöka effekterna på farmakokinetiken för azitromycin av en engångsdos av cimetidin (given 2 timmar före azitromycin), sågs ingen förändring av farmakokinetiken för azitromycin.

Orala antikoagulantia av kumarintyp: I en farmakokinetisk interaktionsstudie ändrade azitromycin inte den antikoagulerande effekten av en 15 mg engångsdos av warfarin administrerat till friska frivilliga. Det finns rapporter mottagna efter lansering om förstärkt antikoagulationseffekt efter samtidig administrering av azitromycin och orala antikoagulantia av kumarintyp. Trots att inget orsakssamband har fastställts bör noggrann kontroll av protrombintiden övervägas när azitromycin ges till patienter som får antikoagulantia av kumarintyp

Ciklosporin: I en farmakokinetisk studie med friska frivilliga som var administrerade en peroral dos på 500 mg/dag azitromycin i 3 dagar och därefter administrerade en peroral engångsdos på 10 mg/kg ciklosporin, var de resulterande C_{max} och AUC_{0-5} för ciklosporin signifikant förhöjda. Följaktligen bör försiktighet iaktas innan man överväger samtidig administrering av dessa läkemedel. Om kombinationsbehandling av dessa läkemedel anses nödvändig ska nivåerna av ciklosporin kontrolleras noggrant och dosen justeras i enlighet med detta.

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

Flukonazol: Samtidig administrering av en engångsdos på 1200 mg azitromycin förändrade inte farmakokinetiken för en engångsdos på 800 mg flukonazol. Total exponering och halveringstid för azitromycin var oförändrade vid samtidig administrering av flukonazol även om en kliniskt icke-signifikant minskning i C_{max} (18 %) för azitromycin observerades.

Indinavir: Samtidig administrering av en engångsdos på 1200 mg azitromycin hade ingen statistiskt signifikant effekt på farmakokinetiken för indinavir, när 800 mg indinavir gavs tre gånger dagligen under 5 dagar.

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

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

Nelfinavir: Samtidig administrering av 1200 mg azitromycin och steady-state nelfinavir (750 mg 3 gånger dagligen) resulterade i ökad koncentration av azitromycin. Inga kliniskt relevanta biverkningar observerades och ingen dosjustering krävs.

Rifabutin: Samtidig administrering av azitromycin och rifabutin påverkade inte serumkoncentrationerna för någon av de aktiva substanserna.

Neutropeni observerades hos de personer som erhöll samtidig behandling med azitromycin och rifabutin. Även om neutropeni har förknippats med användning av rifabutin har ett orsakssamband till kombinationen med azitromycin inte fastställts (se avsnitt 4.8).

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

Terfenadin: Farmakokinetiska studier har inte rapporterat några belägg för någon interaktion mellan azitromycin och terfenadin. Ett fåtal fall har rapporterats där risken för en sådan interaktion inte helt kunnat uteslutas men några bevis föreligger inte.

Teofyllin: Det finns inga belägg för någon klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion mellan azitromycin och teofyllin vid samtidig administrering till friska frivilliga. Eftersom interaktioner mellan andra makrolider och teofyllin rapporterats, ska man vara uppmärksam på tecken på ökade teofyllinnivåer.

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

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

Substanser som förlänger QT-intervallet: Azitromycin ska inte administreras samtidigt med andra aktiva substanser som förlänger QT-intervallet t.ex. hydroxiklorokin eller klorokin (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användning av azitromycin på gravida kvinnor. Reproduktionstoxikologistudier på djur visar passage genom placenta men inga teratogena effekter observerades (se avsnitt 5.3). Säkerheten vid behandling med azitromycin under graviditet har inte fastställts. Därför bör azitromycin endast användas under graviditet om nyttan överväger riskerna.

Amning

Azitromycin passerar över i human bröstmjolk. Den begränsade information som finns tillgänglig från publicerad litteratur indikerar att azitromycin återfinns i human bröstmjolk vid en uppskattad högsta daglig mediansdos på 0,1 till 0,7 mg/kg/dag. Inga allvarliga biverkningar av azitromycin på de ammande barnen observerades. Ett beslut ska fattas ifall amningen ska avbrytas eller om azitromycinbehandlingen ska avbrytas/avstås. Amningens nytta för barnet och nyttan av behandlingen för modern ska tas i beaktande.

Fertilitet

I studier på råttor noterades nedsatt fertilitet efter administrering av azitromycin. Relevansen av dessa fynd för människa är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inget tyder på att azitromycin skulle påverka patienters förmåga att framföra fordon och använda maskiner. På grund av förekomsten av biverkningar (se avsnitt 4.8) kan dock reaktionsförmågan påverkas, och förmågan att aktivt delta i trafiken eller använda maskiner kan försämrast.

4.8 Biverkningar

Tabellen nedan listar biverkningar som identifierats genom erfarenhet från kliniska prövningar och efter marknadsintroduktion, efter organsystem och frekvens. Frekvensen definieras enligt följande konvention:

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna presenterade i fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar, möjligen eller troligen relaterade till azitromycin, baserat på erfarenhet från kliniska prövningar och efter marknadsintroduktion:

| | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Sällsynta | Ingen känd frekvens |
|--------------------------------------|----------------|---------|---|-----------|---|
| Infektioner och infestationer | | | Candidiasis, vaginal infektion, lunginflammation, svampinfektion, bakterieinfektion, faryngit, gastroenterit, andningsbesvär, rinit, oral candida-infektion | | Pseudo-membranös kolit (se avsnitt 4.4) |
| Blodet och lymfsystemet | | | Leukopeni, neutropeni eosinofili | | Trombocytopeni, hemolytisk anemi |
| Immunsystemet | | | Angioödem, överkänslighet | | Anafylaktisk reaktion (se avsnitt 4.4) |
| Metabolism och nutrition | | | Anorexi | | |
| Psykiska | | | Nervositet, | Agitation | Aggression, |

| | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Sällsynta | Ingen känd frekvens |
|--|----------------|-----------|---------------------------------------|-----------|---|
| störningar | | | insomni | | ångest, delirium, hallucinationer |
| Centrala och perifera nervsystemet | | Huvudvärk | Yrsel, somnolens, dysgeusi, parestesi | | Synkope, krampanfall, hypoestesi, psykomotorisk hyperaktivitet, anosmi, ageusi, parosmi, myasthenia gravis (se avsnitt 4.4) |
| Ögon | | | Synnedsättning | | |
| Öron och balansorgan | | | Öronsjukdomar, vertigo | | Hörselnedsättning inkluderande dövhet och/eller tinnitus |
| Hjärtat | | | Hjärtklappningar | | <i>Torsades de pointes</i> (se avsnitt 4.4), arytmier (se avsnitt 4.4) inklusive ventrikulär takykardi, elektrokardiogram QT-förlängning (se avsnitt 4.4) |
| Blodkärl | | | Värmevallningar | | Hypotension |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | | | Dyspné, näsblod | | |

| | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Sällsynta | Ingen känd frekvens |
|---|----------------|-----------------------------------|--|--|--|
| Magtarmkanalen | Diarré | Kräkningar, buksmärta, illamående | Förstopning, flatulens, dyspepsi, gastrit, dysfagi, utspänd buk, muntorrhet, rapningar, munsår, hyper-salivation | | Pankreatit, missfärgning av tungan |
| Lever och gallvägar | | | | Onormal leverfunktion, kolestatisk gulsot | Leversvikt (som i sällsynta fall har lett till döden) (se avsnitt 4.4), fulminant hepatit, levernekros |
| Hud och subkutan vävnad | | | Hudutslag, pruritus, urtikaria, dermatit, torr hud, hyperhidros | Ljus-känslighetsreaktion, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (Se avsnitt 4.4) | Stevens-Johnsons syndrom, Toxisk epidermal nekrolys, <i>erytema multiforme</i> |
| Muskulo-skeletala systemet och bindväv | | | Artros, myalgi, ryggsmärta, nacksmärta | | Artralgi |
| Njurar och urinvägar | | | Dysuri, njursmärta | | Akut njursvikt, interstitiell nefrit |
| Reproduktionsorgan och | | | Metrorragi, testikulär | | |

| | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Sällsynta | Ingen känd frekvens |
|--|----------------|---|--|-----------|---------------------|
| bröstkörtel | | | dysfunktion | | |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | | | Ödem, asteni, sjukdomskänsla, trötthet, ansiktsödem, bröstsmärta, feber, smärta, perifert ödem | | |
| Undersökningar | | Minskat lymfocytal, ökat antal eosinofiler, sänkt bikarbonathalt i blodet, ökat antal basofiler, ökat antal monocyter, ökat antal neutrofiler | Förhöjda blodnivåer av: ASAT, ALAT, bilirubin, urea, kreatinin; onormalt blodkalium, alkaliska fosfataser i blodet ökar, ökat klorid, ökat glukos, ökat antal trombocyter, sänkt hematokrit, ökat bikarbonat, onormalt natrium | | |

Biverkningar med möjligt eller sannolikt samband med profylax och behandling mot *Mycobacterium avium* baseras på erfarenhet från kliniska prövningar samt uppföljningsstudier efter marknadsintroduktion. Dessa biverkningar skiljer sig från de som rapporterats för formuleringar med direkt frisättning eller formuleringar med förlängd frisättning, antingen i typ eller i frekvens:

| | Mycket vanliga (≥1/10) | Vanliga (≥1/100 till <1/10) | Mindre vanliga (≥1/1000 till < 1/100) |
|------------------------------------|------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Metabolism och nutrition | | Anorexi | |
| Centrala och perifera nervsystemet | | Yrsel, huvudvärk, parestesi, dysgeusi | Hypoestesi |
| Ögon | | Synnedstättning | |
| Öron och balansorgan | | Dövhet | Försämrad hörsel, tinnitus |

| | Mycket vanliga (≥1/10) | Vanliga (≥1/100 till <1/10) | Mindre vanliga (≥1/1000 till < 1/100) |
|---|--|---|---|
| Hjärtat | | | Hjärtklappning |
| Magtarmkanalen | Diarré, buksmärtor, illamående, flatulens, bukbesvär, lös avföring | | |
| Lever och gallvägar | | | Hepatit |
| Hud och subkutan vävnad | | Hudutslag, klåda | Stevens-Johnsons syndrom, fotosensitivetsreaktion |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | | Artralgi | |
| 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 till;

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Biverkningar som upplevts vid högre doser än de som rekommenderats var liknande de som ses vid normala doser. Typiska symtom vid överdos av makrolidantibiotika inkluderar reversibel hörselnedsättning, kraftigt illamående, kräkningar och diarré.

Behandling

I händelse av överdosering är generell symtomatisk behandling och stödjande åtgärder indicerade.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Azitromycin Krka är ett makrolidantibiotikum som tillhör gruppen azalider. Molekylen är uppbyggd genom tillägg av en kväveatom till laktoringen hos erytromycin A. Azitromycins verkningsmekanism är hämning av proteinsyntesen hos bakterier genom bindning till ribosomens 50S-subenhet och därmed förhindrande av translokationen av peptider.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt samband:

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

Resistensmekanism:

Resistens hos grampositiva organismer mot makrolider uppstår vanligtvis till följd av en modifiering av det antimikrobiella bindningsstället. Resistensstypen m1SB (se nedan), som kan vara konstitutiv hos stafylokokker eller inducerad hos stafylokokker och streptokocker efter exponering av vissa makrolider, är medierad av olika förvärvade gener (*erm* familjen) som kodar för metylaser riktade mot peptidyltransferascentret på 23S ribosomalt RNA.

Metylering hämmar bindning av antibiotika till ribosomen och ger upphov till korsresistens för makrolider (alla makrolider om konstitutiva), linkosamider och typ B streptograminer men inte typ A streptograminer. Mindre vanliga resistensmekanismer inkluderar förändring av antibiotikumet genom inaktivering av enzymer såsom esteraser och aktiv efflux av antibiotikumet från bakterien.

Resistens mot makrolider hos gramnegativa organismer kan bero på dålig penetration av cellväggen för antibiotikumet. Gramnegativa organismer kan vara känsliga mot makrolider med bättre penetrationsförmåga.

Gramnegativa organismer kan även producera ribosomalt metylas eller makrolid-inaktiverande enzymer.

Brytpunkter

Brytpunkter för azitromycins känslighet hos typiska bakteriella patogener:

EUCAST (Europeiska kommittén för resistensbestämning)

| Patogen | MIC brytpunkt (mg/L) | |
|--|----------------------|------------------|
| | Mottaglighet (mg/L) | Resistens (mg/L) |
| <i>Staphylococcus spp.</i> | ≤ 1 | > 2 |
| <i>Streptococcus spp.</i> (Grupp A, B, C, G) | ≤ 0,25 | > 0,5 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | ≤ 0,25 | > 0,5 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | ≤ 0,12 | > 4 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | ≤ 0,25 | > 0,5 |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | ≤ 0,25 | > 0,5 |

Känslighet

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tiden för vissa arter och lokal information angående resistens är önskvärd, i synnerhet vid behandling av allvarliga infektioner. Om nödvändigt bör expertråd inhämtas då den lokala prevalensen för resistens är sådan att användbarheten av läkemedlet kan ifrågasättas för vissa typer av infektioner.

Känslighetstabell

| |
|----------------------------------|
| Vanligtvis känsliga arter |
| Aeroba grampositiva |

| |
|---|
| <i>Mycobacterium avium</i> [°] |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> ¹ |
| Aeroba gramnegativa |
| <i>Haemophilus influenzae</i> [§] |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> [°] |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> |
| Övriga mikroorganismer |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i> [°] |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> [°] |
| <i>Legionella spp.</i> [°] |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°] |
| Arter där förvärvad resistens kan vara ett problem |
| Aeroba grampositiva |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinkänsliga) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinresistent) ⁺ |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> |
| Naturligt resistent arter |
| Aeroba gramnegativa |
| <i>Escherichia coli</i> . |
| <i>Klebsiella spp.</i> |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |

[°] Inga uppdaterade data fanns tillgängliga vid publicering av tabell. Primär litteratur, vetenskaplig standardlitteratur och terapeutiska rekommendationer antar känslighet.

¹ Resistensnivå $\geq 10\%$ i vissa studier.

[§] Arter som visar naturlig intermediär känslighet (vid avsaknad av förvärvad resistensmekanism).

⁺ Resistensnivåer högre än 50 % har observerats i minst en region inom EU.

Pediatrisk population

Efter utvärdering av studier utförda på barn rekommenderas inte användning 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 ("noninferiority") 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. C_{\max} efter en engångsdos på 500 mg var ca 0,4 µg/l.

Distribution

Efter oral administrering distribueras azitromycin i hela kroppen. Farmakokinetiska studier har visat klart högre azitromycinhalter i vävnaderna än i plasma (upp till 50 gånger den maximala observerade koncentrationen i plasma). Detta indikerar att substansen är bunden till vävnad i avsevärda kvantiteter. Koncentrationer i målvävnad, som lungor, tonsiller och prostata är högre än MIC90 av de vanligaste förekommande patogenerna efter en enkeldos på 500 mg.

I experimentella *in vitro* och *in vivo* studier ackumuleras azitromycin i fagocyterna. Frisläppandet stimuleras av aktiv fagocytos. I djurstudier verkar denna process bidra till ackumulering av azitromycin i vävnad.

Proteinbindningen av azitromycin i serum varierar beroende på koncentration, från 12 % vid 0,5 µg/ml upp till 52 % vid 0,05 µg/ml. Distributionsvolymen vid steady-state (VV_{ss}) är 31,1 L/kg.

Metabolism och eliminering

Terminal halveringstid för elimination i plasma följer halveringstiden i vävnad, 2-4 dagar. Ca 12 % av en intravenöst given dos utsöndras i urinen i oförändrad form under en period på 3 dagar. Utsöndring av azitromycin via gallan, huvudsakligen i oförändrad form, är en betydande elimineringsväg. Tio metaboliter identifierades i galla, bildade genom N- och O-demetylering, hydroxylering av desosamin- och aglykonringarna och genom delning av kladinokonjugat. Jämförelser av resultat från vätskekromatografi och mikrobiella analyser har visat att metaboliterna är mikrobiologiskt inaktiva.

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 lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtreringshastighet 10-80 ml/min) jämfört med normal njurfunktion (GFR >80 ml/min). Hos personer med kraftigt nedsatt njurfunktion, ökade genomsnittligt C_{max} och AUC_{0-120} med 61 % respektive 35 % jämfört med normala värden.

Leverinsufficiens

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

Äldre

Farmakokinetiken för azitromycin hos äldre liknade den för yngre vuxna. Även om högre maximala koncentrationer (ökning med 30-50 %) observerades hos äldre kvinnor, inträffade ingen signifikant ackumulering.

Hos äldre frivilliga försökspersoner (> 65 år) observerades alltid högre AUC-värden (29 %) efter en 5-dagars behandling än hos yngre frivilliga (< 40 år). Dessa skillnader bedöms inte som kliniskt relevanta och dosjustering rekommenderas ej.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken har studerats hos barn mellan 4 månader och 15 år vilka intagit 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 barn 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, där man givit den aktiva substansen i doser som var 40 gånger högre än terapeutiska doser, har azitromycin noterats orsaka reversibel fosfolipidos, men i allmänhet utan märkbara toxikologiska följder.

Elektrofysiologiska studier har visat att azitromycin förlänger QT-intervallet.

Karcinogenicitet:

Långtidsstudier på djur har inte genomförts för att utvärdera karcinogeniciteten eftersom läkemedlet endast är avsett för korttidsbehandling. Inga tecken på karcinogen aktivitet har observerats i andra studier.

Mutagenicitet:

Azitromycin har inte visat någon potential för gen- eller kromosommutationer i *in vivo* och *in vitro* modeller.

Reproduktionseffekter:

Inga teratogena effekter observerades i embryotoxicitetsstudier på möss och råttor efter oral administrering av azitromycin. Hos råtta ledde azitromycindoser på 100 och 200 mg/kg kroppsvikt/dag till lätta retardationer i fetal benbildning och viktökning hos moderdjuret. I peri- och postnatale studier på råtta observerades lätta retardationer efter behandling med azitromycin 50 mg/kg kroppsvikt/dag och mer.

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
Glycerolmonokaprylkaprat
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: 31571

500 mg: 31572

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 9.5.2014

Datum för förnyat godkännande: 18.4.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.9.2022

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea www.fimea.fi.