

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Azithromycin STADA 250 mg, kalvopäällysteinen tabletti

Azithromycin STADA 500 mg, kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

250 mg kalvopäällysteinen tabletti:

1 kalvopäällysteinen tabletti sisältää atsitromysiini-monohydraattia määrän, joka vastaa 250 mg atsitromysiiniä.

500 mg kalvopäällysteinen tabletti:

1 kalvopäällysteinen tabletti sisältää atsitromysiini-monohydraattia määrän, joka vastaa 500 mg atsitromysiiniä.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,04 mg lesitiiniä (soijasta).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

250 mg kalvopäällysteinen tabletti: valkoinen tai melkein valkoinen, soikea, kalvopäällysteinen, sileä molemmin puolin.

500 mg kalvopäällysteinen tabletti: valkoinen tai melkein valkoinen, soikea ja kalvopäällysteinen.

Tabletin toisella puolella on syvä jakouurre ja sen toisella puolella ns. tavallinen jakouurre.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Azithromycin STADA on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon tilanteissa, joissa tauti on atsitromysiinille herkkien mikrobien aiheuttama (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- akuutti bakteerien aiheuttama (asianmukaisesti diagnosoitu) sinuiitti
- bakteerien aiheuttama akuutti (asianmukaisesti diagnosoitu) välikorvatulehdus
- faryngiitti, tonsilliitti
- kroonisen (asianmukaisesti diagnosoidun) bronkiitin akuutti paheneminen
- lievä tai kohtalaisen vaikea keuhkokuume (ei sairaalainfektio)
- ihon ja pehmytkudosten infektiot
- komplisoitumattomat *Chlamydia trachomatis* aiheuttamat virtsaputken tai kohdunkaulan tulehdukset.

Viralliset paikalliset ohjeet on otettava huomioon, esim. antibioottien oikeaa käyttöä ja määräämistä koskevat kansalliset suositukset.

Atsitromysiiniä ei pidä käyttää ensisijaisena lääkkeenä infektioiden empiirisessä hoidossa sellaisilla alueilla, joilla resistenttien isolaattien esiintyvyys on 10 % tai enemmän.

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Komplisoitumattomissa *Chlamydia trachomatiksen* aiheuttamissa virtsaputken- ja kohdunkaulan infektioissa annos on 1000 mg kerta-annoksena suun kautta.

Kaikissa muissa käyttöaiheissa kokonaisannos on 1500 mg, joka otetaan 500 mg:n päivittäisinä annoksina kolmena peräkkäisenä päivänä. Sama kokonaisannos (1500 mg) voidaan vaihtoehtoisesti ottaa myös viitenä peräkkäisenä päivänä, jolloin ensimmäisenä päivänä otetaan 500 mg ja seuraavina neljänä päivänä 250 mg.

Iäkkäät

Iäkkäille potilaille käytetään samaa annosta kuin aikuisille. Koska iäkkäillä potilailla saattaa olla rytmihäiriöitä aiheuttavia sairauksia, valmisteen käytössä suositellaan erityistä varovaisuutta sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian kehittymisen riskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Annostusta ei ole tarpeen muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Azithromycin STADA -tabletteja saa antaa vain yli 45 kiloa painaville lapsille käyttäen aikuisten tavanomaista annostusta. Alle 45 kiloa painaville lapsille voidaan käyttää muuta atsitromysiinin annosmuotoa, esim. suspensiota.

Antotapa

Suun kautta.

Azithromycin STADA on annettava päivittäisenä kerta-annoksena. Tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, erytromysiinille tai jollekin toiselle makrolidi- tai ketolidiryhmän antibiootille, soijalle, maapähkinälle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuten erytromysiinistä ja muista makrolideista, myös tästä lääkeaineesta on ilmoitettu vakavia allergisia reaktioita mukaan lukien angioneuroottista edeemaa ja anafylaksiaa (harvoin kuolemaan johtava), dermatologisia reaktioita, kuten akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä (harvoin kuolemaan johtava) ja lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilista yliherkkyysoireyhtymää (DRESS). Jotkut näistä atsitromysiinin aiheuttamista reaktioista ovat aiheuttaneet uusiutuvia oireita ja vaatineet pidemmän seuranta- ja hoitojakson.

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, sitä tulee käyttää varoen potilailla, joilla on vakava maksasairaus. On raportoitu tapauksia, joissa atsitromysiinin käyttö fulminantin maksatulehduksen yhteydessä on johtanut hengenvaaralliseen maksan vajaatoimintaan (ks. kohta 4.8). Joillakin näistä potilaista on ollut jokin maksasairaus jo ennestään tai he ovat käyttäneet muita maksatoksisia valmisteita.

Maksakokeet ja -tutkimukset tulisi heti tehdä tapauksissa, joissa ilmenee merkkejä maksan toimintahäiriöstä, kuten esim. nopeasti kehittyvää voimattomuutta, johon liittyy keltaisuutta, tummavirtsaisuutta, verenvuototaipumusta tai hepaattista enkefalopatiaa. Atsitromysiinin anto on keskeytettävä, jos maksan toimintahäiriöitä on kehittynyt.

Potilailla, jotka ovat saaneet ergotamiinijohdannaisia samanaikaisesti joidenkin makrolidien kanssa, on havaittu ergotismia. Torajyvän ja atsitromysiinin välisestä mahdollisesta yhteisvaikutuksesta ei ole tietoa. Koska ergotismin mahdollisuus on teoriassa olemassa, atsitromysiiniä ja ergotamiinijohdannaisia ei tulisi käyttää samanaikaisesti.

Kuten kaikkien antibiootivalmisteiden kohdalla, potilaan tilannetta suositellaan seurattavaksi mahdollisten vastustuskykyisten mikrobien, mukaan lukien sienten, aiheuttamien superinfektioiden merkkien varalta.

Clostridium difficile –bakteerin aiheuttamaa ripulia (CDAD) on raportoitu lähes kaikkien antibioottien, mukaan lukien atsitromysiinin, käytön yhteydessä, ja ripulin vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Antibiootihoidot muuttavat koolonin normaaliflooraa, mikä voi johtaa *C. difficile*:n liikakasvuun.

C. difficile tuottaa toksiineja A ja B, mikä edesauttaa CDAD:n kehittymistä. Hypertoksiineja tuottavat *C. difficile* –kannat lisäävät sairastuneisuutta ja kuolleisuutta, sillä nämä infektiot voivat olla huonosti antibioottilaitteeseen reagoivia ja saattavat vaatia kolektomian. CDAD:n mahdollisuus tulee ottaa huomioon kaikilla potilailla, joilla on antibioottilaitteiden jälkeinen ripuli. Sairaushistorian huolellinen tarkastelu on välttämätöntä, sillä CDAD:ta on raportoitu yli kahden kuukauden kuluttua antibioottilaitteiden käytön jälkeen.

Pseudomembranoottista koliittia on raportoitu makrolidiantibioottien käytön yhteydessä. Tämä on otettava huomioon niiden potilaiden kohdalla, jotka sairastuvat ripuliin atsitromysiinihoidon aloittamisen jälkeen. Jos atsitromysiini aiheuttaa pseudomembranoottista koliittia, peristaltiikkaa vähentävät lääkkeet ovat vasta-aiheisia.

Edellä mainittujen indikaatioiden hoitamisen yhteydessä ei ole tietoja atsitromysiinin turvallisuudesta ja tehokkuudesta pitkäaikaisessa käytössä. Tiheästi toistuvien infektioiden ilmaantuessa on harkittava hoitoa jollain toisella antibiootilla.

Käyttö munuaisten vajaatoiminnassa: Annostusta ei ole tarpeen muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR 10-80 ml/min). Varovaisuutta on syytä noudattaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR < 10 ml/min) sairastavilla potilailla, koska 33 % kasvu atsitromysiinin systeemisessä altistuksessa on havaittu (ks. kohta 5.2).

Sydämen repolarisaatio- ja QT-ajan pidentymistä ja täten sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian riskin suurentumista on havaittu muiden makrolidien käytön yhteydessä, atsitromysiini mukaan lukien (ks. kohta 4.8). Näin ollen, koska seuraavat tilanteet saattavat lisätä mahdollisesti sydämen pysähdykseen johtavien kammioperäisten rytmihäiriöiden (kuten kääntyvien kärkien takykardian) riskiä, atsitromysiiniä on käytettävä varoen potilaille (erityisesti naisille ja iäkkäille potilaille), joilla on rytmihäiriöitä aiheuttavia sairauksia, kuten potilaille,

- joilla on todettu synnynnäinen tai hankinnainen QT-ajan pidentymä
- jotka parhaillaan saavat muita lääkkeitä, joiden tiedetään aiheuttavan QT-ajan pidentymistä, kuten luokan IA rytmihäiriölääkkeitä kinidiiniä ja prokainiamidia) ja luokan III rytmihäiriölääkkeitä

(dofetilidia, amiodaronia ja sotalolia), sisapridia ja terfenadiinia, psykoosilääkkeitä, kuten pimotsidia, masennuslääkkeitä, kuten sitalopraamia, ja fluorokinoloneja, kuten moksifloksasiinia ja levofloksasiinia

- joilla on elektrolyyttitasapainohäiriöitä, etenkin hypokaleemiaa tai hypomagneemiaa
- joilla on kliinisesti merkittävää bradykardiaa, sydämen rytmihäiriöitä tai vaikea sydämen vajaatoiminta.

On raportoitu, että atsitromysiiniä saavilla myasthenia gravista sairastavilla potilailla taudin oireet voivat vaikeutua ja myasthenia syndrooma voi alkaa uudelleen (ks. kohta 4.8).

MAC:n (*Mycobacterium avium* -kompleksi) hoidossa ja ehkäisyssä lapsilla ei Azithromycin STADA:n turvallisuutta ja tehoa ole osoitettu.

Atsitromysiini ei ole ensisijainen hoito *Streptococcus pyogenesin* aiheuttamiin faryngiitteihin ja tonsilliitteihin. Ensisijainen hoito näihin indikaatioihin ja reumakuumeen ennaltaehkäisyyn on penisilliini.

Keuhkokuume

Johtuen esiin tulleesta *Stafylococcus pneumoniaen* resistenssistä makrolideja vastaan atsitromysiini ei ole avohoidossa ensisijainen lääke keuhkokuumeen hoidossa. Sairaaloissa atsitromysiiniä tulisi käyttää keuhkokuumeen hoidossa vain yhdessä muiden asianmukaisten antibioottien kanssa.

Iho- ja pehmytkudosinfektiot

Pääasiallinen pehmytkudosinfektioiden aiheuttaja *Stafylococcus aureus* on usein resistentti atsitromysiinille. Siksi herkkyysmääritys tulisi suorittaa ennen kuin pehmytkudosinfektion hoito atsitromysiinillä aloitetaan.

Sinuiitti

Atsitromysiini ei ole usein ensisijainen lääke sinuiitin hoidossa.

Akuutti välikorvatulehdus

Atsitromysiini ei ole usein ensisijainen lääke akuutin välikorvatulehduksen hoidossa.

Jos kyseessä on sukupuoliteitse tarttunut infektio, samanaikainen *T.palladiumin* aiheuttama infektio tulee poissulkea.

Atsitromysiiniä tulee käyttää varoen potilaille, joilla on neurologisia tai psykiatrisia häiriöitä.

Protrombiiniajan seurantatiheyteen tulee kiinnittää huomiota oraalisten antikoagulanttien samanaikaisen käytön yhteydessä (ks. kohta 4.5).

Atsitromysiini ei ole indikoitu tulehtuneiden palovammojen hoitoon.

Azithromycin STADA kalvopäällysteiset tabletit eivät sovi vaikeiden, nopeasti veren suurta antibioottipitoisuutta vaativien infektioiden hoitoon.

Makrolidien ristiresistenssistä johtuen alueilla, joissa esiintyy paljon erytromysiiniresistenssiä, on erityisen tärkeää ottaa huomioon atsitromysiinille tai muille antibiooteille altistuminen (ks. kohta 5.1)

Pitkäaikaiskäyttö

Atsitromysiinin turvallisuudesta tai tehosta ei ole kokemusta mainituissa indikaatioissa. Nopeasti uusiutuvissa infektioiden hoidossa hoitoa toisella antibiootilla tulisi harkita.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan

”natriumiton”.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Antasidit

Farmakokineettisissä tutkimuksissa antasidien ja atsitromysiinin yhteiskäytön ei havaittu vaikuttavan biologiseen kokonaishyötyosuuteen, vaikka seerumin huippupitoisuudet laskivat noin 25 %. Potilaiden, jotka saavat sekä atsitromysiiniä että antasideja, ei tulisi ottaa lääkkeitä samanaikaisesti. Atsitromysiini tulee ottaa vähintään tuntia ennen antasidia tai kaksi tuntia antasidin ottamisen jälkeen.

Setiritsiini

Terveillä vapaaehtoisilla tutkittaessa 5 päivää kestävä atsitromysiinin ja 20 mg setiritsiinin samanaikainen annostelu ei vakaan tilan pitoisuudessa (steady-state) aiheuttanut farmakokineettiseen yhteisvaikutukseen ja merkittäviä muutoksia QT-ajassa ei havaittu.

Didanosiini

Verrattuna lumelääkkeeseen päivittäisillä 1200 mg:n atsitromysiiniannoksilla ja 400 mg didanosiiiniannoksilla ei näyttänyt olevan vaikutusta didanosiiinin farmakokinetiikkaan tutkituilla kuudella HIV-positiivisella potilaalla.

Digoksiini ja kolkisiini

Makrolidiantibioottien (atsitromysiini mukaan lukien) ja P-glykoproteiinin substraattien (kuten digoksiini ja kolkisiini) samanaikaisen käytön on raportoitu johtaneen P-glykoproteiinisubstraatin pitoisuuden nousuun seerumissa. Tämä tulee ottaa huomioon, jos atsitromysiiniä annetaan samanaikaisesti P-glykoproteiinisubstraatin kuten digoksiinin kanssa. Kliininen seuranta sekä mahdollisesti seerumin digoksiinipitoisuuden seuranta on tarpeen atsitromysiinihoidon aikana ja sen lopettamisen jälkeen.

Tsidovudiini

Atsitromysiinin 1000 mg:n kerta-annokset tai toistuvat 600 mg:n tai 1200 mg:n annokset eivät vaikuttaneet tsidovudiinin tai sen glukuronidimetaboliitin farmakokinetiikkaan plasmassa tai munuaiserytykseen. Atsitromysiini nosti kuitenkin fosforyloidun tsidovudiinin, kliinisesti aktiivisen metaboliitin, pitoisuuksia ääreisverenkierron mononukleaarisoluisissa. Tämän tiedon kliininen merkitys on epäselvä, mutta se saattaa hyödyttää potilaita.

Atsitromysiinillä ei ole merkittävästi yhteisvaikutuksia maksan sytokromi P450 systeemin kanssa. Sillä uskotaan olevan samanlaisia farmakokineettisiä lääkeaine-yhteisvaikutuksia kuin erytromysiinillä ja makrolideilla. Atsitromysiini ei indusoi maksan sytokromi P450 entsyymejä eikä inaktiivaatiota sytokromi-metaboliitti-kompleksin kautta tapahdu.

Torajyväalkaloidit

Torajyväalkaloidien ja joidenkin makrolidiryhmän antibioottien samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa ergotismia. Torajyväalkaloidien ja atsitromysiinin välisistä yhteisvaikutuksista ei ole tietoa. Ergotismin kehittymisen mahdollisuus on olemassa, joten atsitromysiiniä ja torajyväalkaloideja ei tule ottaa samanaikaisesti.

Farmakokineettisiä tutkimuksia on tehty atsitromysiinin ja seuraavien merkittävässä määrin sytokromi P450-entsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden välillä.

Atorvastatiini: Atorvastatiinin (10 mg päivässä) ja atsitromysiinin (500 mg päivässä) yhteiskäyttö ei muuttanut atorvastatiinin plasmapitoisuuksia (HMG CoA-reduktaasi-inhibiitotestiin perustuen). Myyntiintulon jälkeen on kuitenkin raportoitu rbdomyolyyssia potilailla, jotka ovat saaneet atsitromysiiniä samanaikaisesti statiinien kanssa.

Karbamatsepiini: Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä interaktiotutkimuksessa

karbamatsepiinin tai sen aktiivisten metaboliittien plasmapitoisuuksissa ei havaittu merkittävää muutosta potilaiden käyttäessä samanaikaisesti atsitromysiiniä.

Simetidiini: Farmakokineettisessä tutkimuksessa selvitettiin 2 tuntia ennen atsitromysiiniä annosteltavat simetidiinin yksittäisannoksen vaikutusta atsitromysiinin farmakokinetiikkaan. Muutosta farmakokinetiikassa ei havaittu.

Kumariininkaltaiset oraaliset antikoagulantit: Farmakokineettisessä interaktiotutkimuksessa atsitromysiini ei muuttanut varfariinin 15 mg yksittäisannoksen antikoagulanttivaikutusta terveillä vapaaehtoisilla. Kauppaantuonnin jälkeisenä aikana on raportoitu atsitromysiinin ja kumariininkaltaisten oraalisten antikoagulanttien samanaikaisesta käytöstä seurannutta lisääntynyttä antikoagulaatiota. Vaikka syyperäistä yhteyttä ei ole löydetty, protrombiiniajan seurantatiheyteen tulee kiinnittää huomiota potilaan käyttäessä samanaikaisesti atsitromysiiniä ja kumariininkaltaisia oraalisia antikoagulantteja.

Siklosporiini: Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa annettiin oraalisesti 500 mg atsitromysiiniä päivässä 3 päivän ajan ja sitten 10 mg/kg yksittäisannos siklosporiinia. Tutkimuksessa havaittiin siklosporiinin C_{\max} ja AUC_{0-5} -arvojen nousseen merkittävästi. Tästä johtuen varovaisuutta tulee noudattaa, jos näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti. Jos yhteiskäyttö katsotaan aiheelliseksi, tulee siklosporiinin pitoisuuksia seurata ja annos sovittaa sen mukaisesti.

Efavirensi: Atsitromysiinin 600 mg yksittäisannoksen ja efavirensin 400 mg päivässä 7 päivän ajan annostelu ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä interaktioita.

Flukonatsoli

Yhtäaikaan annettu atsitromysiinin 1200 mg kerta-annos ei muuttanut 800 mg kerta-annoksena annetun flukonatsolin farmakokinetiikkaa. Kokonaisaltistus atsitromysiinille ja atsitromysiinin puoliintumisaika pysyivät muuttumattomina flukonatsolin kanssa yhtä aikaa otettuna. Atsitromysiinin huippupitoisuus (C_{\max}) kuitenkin pieneni, mutta muutos oli kliinisesti merkityksetön (18%).

Indinaviiri

1200 mg kerta-annos atsitromysiiniä ei vaikuttanut merkittävästi indinaviirin farmakokinetiikkaan. Indinaviiria annosteltiin 800 mg 3 kertaa päivässä 5 päivän ajan.

Metyliprednisoloni

Terveillä vapaaehtoisille tehdyssä farmakokineettisessä interaktiotutkimuksessa atsitromysiinillä ei ollut vaikutusta metyyprednisolonin farmakokinetiikkaan.

Midatsolaami

Terveille vapaaehtoisille annettaessa 500 mg atsitromysiiniä päivässä 3 päivää ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia midatsolaamin 15 mg kerta-annoksen farmakokinetiikassa ja farmakodynamiikassa.

Nelfinaviiri

Atsitromysiinin 1200 mg kerta-annos yhdessä vakaan tilan nelfinaviirin (750 mg 3 kertaa päivässä) kanssa johti atsitromysiinikonsentraation nousuun. Kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia ei havaittu ja annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.

Rifabutiini

Atsitromysiinin ja rifabutiinin samanaikainen anto ei vaikuttanut kummankaan lääkkeen pitoisuuksiin seerumissa. Neutropeniaa havaittiin potilailla, joita hoidettiin samanaikaisesti atsitromysiinillä ja rifabutiinilla. Vaikka neutropeniaa on yhdistetty rifabutiinin käyttöön, syy-yhteyttä samanaikaiseen atsitromysiinin käyttöön ei ole voitu vahvistaa (ks. kohta 4.8).

Sildenafil

Normaaleilla ja terveillä vapaaehtoisilla miehillä ei havaittu atsitromysiinin (500 mg päivässä 3 päivää) vaikuttavan sildenafilin tai sen päämetaboliittien AUC ja C_{max} -arvoihin.

Terfenadiini

Farmakokineettisissä tutkimuksissa ei ole havaittu merkkejä atsitromysiinin ja terfenadiinin välisistä yhteisvaikutuksista. Harvoissa tapauksissa yhteisvaikutuksen mahdollisuutta ei ole voitu täysin sulkea pois. Todisteita siitä, että tällainen yhteisvaikutus olisi tapahtunut ei tosin myöskään ollut.

Teofylliini

Farmakokineettisissä tutkimuksissa terveillä vapaaehtoisilla ei ole havaittu interaktiota atsitromysiinin ja teofylliinin välillä samanaikaisen käytön yhteydessä. Koska muiden makrolidien ja teofylliinin välillä on raportoitu yhteisvaikutuksia, varovaisuutta on noudatettava jos teofylliinipitoisuus nousee.

Triatsolaami

14 terveelle vapaaehtoiselle annettiin 1. päivänä 500 mg atsitromysiiniä, 2. päivänä 250 mg atsitromysiiniä ja 0,125 mg triatsolaamia. Merkittävää vaikutusta triatsolaamin farmakokineettiin muuttujiin ei havaittu verrattuna triatsolaamin antamiseen yhdessä plasebon kanssa.

Trimetopriimi/sulfametoksatsoli

Kun trimetopriimi/sulfametoksatsoliyhdistelmää (160 mg/800 mg) annettiin 7 päivän ajan ja seitsemäntenä hoitopäivänä 1200 mg annos atsitromysiiniä, atsitromysiini ei vaikuttanut merkittävästi trimetopriimin eikä sulfametoksatsolin huippupitoisuuteen veressä, kokonaisaltistukseen näille aineille eikä näiden virtsaan erittymiseen. Atsitromysiinipitoisuudet seerumissa vastasivat muissa tutkimuksissa mitattuja pitoisuuksia.

Sisapridi

Sisapridi metaboloituu maksassa CYP3A4-entsyymien kautta. Koska makrolidit inhiboivat tämän entsyymien toimintaa, samanaikainen käyttö sisapridin kanssa saattaa aiheuttaa QT-välin pidentymistä, kammioperäisiä rytmihäiriöitä ja kääntyvien kärkien takykardiaa.

Astemitsoli, alfentaniili

Atsitromysiinin mahdollisista yhteisvaikutuksista astemitsolin ja alfentaniilin kanssa ei ole tietoja. Näiden lääkkeiden ja atsitromysiinin yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta, koska niiden vaikutus voimistuu yhteiskäytössä makrolidiantibiootti erytromysiinin kanssa.

Proteaasi-inhibiittorit

1200 mg kerta-annos atsitromysiiniä ei vaikuttanut merkittävästi indinaviirin farmakokinetiikkaan. Indinaviiria annosteltiin 800 mg 3 kertaa päivässä 5 päivän ajan.

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittäviä tietoja atsitromysiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläimillä tehdyissä lisääntymistoksisuuskokeissa atsitromysiinin osoitettiin läpäisevän istukan, mutta teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu. Atsitromysiinin turvallisuutta ei ole varmistettu raskauden aikaisen käytön osalta. Siksi atsitromysiiniä tulee raskauden aikana käyttää vain, jos saavutettavat hyödyt ovat suuremmat kuin riskit.

Imetys

Atsitromysiinin on raportoitu erittyvän äidinmaitoon, mutta atsitromysiinin äidinmaitoon erittymisen farmakokinetiikan kuvaamiseksi ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia imettävillä naisilla. Atsitromysiiniä ei pidä käyttää imetyksen aikana, paitsi jos lääkäri arvioi saavutettavat hyödyt suuremmiksi kuin mahdolliset imeväiseen kohdistuvat haitat.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa atsitromysiinin annon jälkeen todettiin tiineyden vähentymistä. Tämän löydöksen merkitystä ihmisille ei tiedetä.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Atsitromysiinin vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty tutkimuksia. Kuitenkin haittavaikutusten, kuten huimauksen ja kouristusten, mahdollisuus on huomioitava tämääntapaisia tehtäviä suoritettaessa.

4.8. Haittavaikutukset

Alla olevassa taulukossa on lueteltu haittavaikutukset kliinisistä kokeista kauppaantuonnin jälkeiseen seurantaan asti elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden mukaisesti. Kauppaantuonnin jälkeen ilmenneet haittavaikutukset on kursivoitu. Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden mukaan seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000, < 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Jokaisessa luokassa haittavaikutukset on lueteltu vähenevän vakavuuden mukaan.

Atsitromysiinin käyttöön mahdollisesti tai luultavasti liittyvät haittavaikutukset kliinisten kokeiden ja kauppaantuonnin jälkeisen seurannan perusteella:

| Elinjärjestelmäluokitus | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen | Hyvin harvinainen | Tuntematon |
|--------------------------------------|---------------|---|---|-------------|-------------------|---|
| Infektiot | | | Kandidaasi, suun kandidaasi, emätintulehdus, keuhkokuume, sienitulehdus, bakteeritartunta, nielutulehdus, gastroenteriitti, hengityselinsairaus, nuha | | | Pseudomembraanoottinen koliitti (ks. 4.4.) |
| Veri- ja imukudos | | | Leukopenia, neutropenia, eosinofilia | | | Trombosytopenia, hemolyttinen anemia |
| Immuunijärjestelmä | | | Angioedeema, yliherkkyys | | | Anafylaksia (ks.4.4) |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | Anoreksia | | | | |
| Psyykkiset häiriöt | | | Hermostuneisuus | Agitaatio | | Aggressiivisuus, ahdistuneisuus, delirium, hallusinaatiot |
| Hermosto | | Huimaus, päänsärky, parestesiat, makuaistin häiriöt | Heikentynyt tunto, uneliaisuus, unettomuus | | | Heitehuimaus, kouristukset, psykomotorinen yliaktiivisuus, haju- tai makuaistin muutos, myasthenia gravis (ks. 4.4) |
| Silmät | | Näköaistin heikkeneminen | | | | |
| Kuulo ja tasapainoelin | | Kuurous | Kuulon heikkeneminen, tinnitus, | | | |

| | | | | | | |
|--|---|---|--|---|--|--|
| | | | asentohuimaus, korvasairaus | | | |
| Sydän | | | Sydämentykytytys | | | Kääntyvien kärkien kammiotakykardia (ks. 4.4), rytmihäiriöt (ks.4.4) mukaanlukien kammiotakykardia, EKG:ssä todettu QT-ajan pidentyminen (ks. kohta 4.4) |
| Verisuonisto | | | Kuumat aallot | | | Hypotensio |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | | Hengenahdistus, nenäverenvuoto | | | |
| Ruuansulatuselimistö | Ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ilmavaivat | Oksentelu, ruuansulatushäiriöt | Mahatulehdus, ummetus, nielemishäiriö, mahan pingottuneisuus, suun kuivuus, röyhtäily, suun haavaumat, syljen liikaeritys | | | Haimatulehdus, kielen värjäytyminen |
| Maksa ja sappi | | | Maksatulehdus | Epänormaalia maksan toimintaa, kolestaattinen ikterus | | Maksan vajaatoiminta (ks. 4.4)**; vaikeaoireinen maksatulehdus, maksakuolio |
| Iho ja ihonalainen kudος | | Ihottuma, kutina | Stevens-Johnsonin oireyhtymä, valoherkkyys, urtikaria, dermatiitti, kuiva iho, liikkahikoilu | Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) | Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen yliherkkyys-oireyhtymä (DRESS) | Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, monimuotoinen punavihoittuma |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | Nivelkivut | Nivelrikko, lihaskipu, selkäkipu, niskakipu | | | |
| Munuaiset ja virtsatiet | | | Dysuria, munuaiskipu | | | Akuutti munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinfriitti |
| Sukupuolielimet ja rinnat | | | Metrorragia, kivesten häiriöt | | | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | Kipu pistoskohdassa,* tulehdus pistoskohdassa,* väsymys | Rintakipu, turvotus, huonovointisuus, voimattomuus, kasvojen turvotus, kuume, kipu, perifeerinen turvotus | | | |
| Tutkimukset | | Lymfosyyttien väheneminen, eosinofiilien lisääntyminen, veren bikarbonaatin väheneminen, basofiilien lisääntyminen, monosyyttien lisääntyminen, | Aspartaattiaminotransferaasien lisääntyminen, alaniiniaminotransferaasien lisääntyminen, veren bilirubiinin, urean, kreatiniinin, kaliumin | | | |

| | | | | | | |
|------------------------------|--|-----------------------------|--|--|--|--|
| | | neutrofiilien lisääntyminen | lisääntyminen, veren alkalisen fosfataasin lisääntyminen, kloridin lisääntyminen, glukoosin lisääntyminen, trombosyyttien lisääntyminen, hematokriitin väheneminen, bikarbonaattien lisääntyminen, epänormaali natrium | | | |
| Vammat ja myrkytykset | | | Toimenpiteen jälkeiset komplikaatiot | | | |

*koskee vain jauhetta infuusioliuosta varten

**joka on harvoin johtanut kuolemaan

Azithromycin STADA kalvopäällysteiset tabletit sisältävät soijalesitiiniä, joka saattaa hyvin harvoin aiheuttaa allergisia reaktioita.

Kliinisiin tutkimuksiin ja myyntiintulon jälkeiseen seurantaan perustuvat Mycobacterium avium -kompleksin ehkäisyyn ja hoitoon mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvät haittavaikutukset. Nämä haittavaikutukset eroavat joko tyypiltään tai esiintyvyydeltään niistä, joita on raportoitu välittömästi tai hitaasti lääkettä vapauttavilla lääkemuo-doilla:

| | Hyvin yleinen ($\geq 1/10$) | Yleinen ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$) | Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$ ja $< 1/100$) |
|--|--|---|--|
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | Ruokahaluttomuus | |
| Hermosto | | Huimaus, päänsärky, parestesiat, makuaistin häiriöt | Hypestesia |
| Silmät | | Näköaistin heikkeneminen | |
| Kuulo ja tasapainoelin | | Kuurous | Kuulon heikkeneminen, tinnitus |
| Sydän | | | Sydämentykytys |
| Ruuansulatuselimistö | Ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ilmavaivat, epämiellyttävät tuntemukset vatsassa, löysät ulosteet | | |
| Maksa ja sappi | | | Maksatulehdus |
| Iho ja ihonalainen kudos | | Ihottuma, kutina | Stevens-Johnsonin oireyhtymä, valoherkkyys |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | Nivelkivut | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | Väsytys | Voimattomuus, huonovointisuus |

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 yliannostustapausten tunnusomaiset oireet olivat korjautuva kuulon menetys, voimakas pahoinvointi, oksentaminen ja ripuli.

Hoito

Yliannostustapauksissa mahahuuhdeltu sekä yleiset oireenmukaiset ja elintoimintoja tukevat toimenpiteet ovat tarpeellisia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Atsitromysiini on atsalidien ryhmään kuuluva makrolidiantibiootti. Atsitromysiini estää proteiinisynteesiä bakteereissa sitoutumalla ribosomaaliseen 50S-alayksikköön ja estäen peptidiketjujen translokaation ribosomissa. Atsitromysiini on tavallisesti bakteriostaattinen, mutta voi olla suurilla konsentraatioilla bakterisidinen tiettyjä mikro-organismeja vastaan. Atsitromysiini on aktiivinen monia grampositiivisia ja gramnegatiivisia aerobisia ja anaerobisia bakteereja sekä bakteeripatogeenia, kuten *Mycobacterium avium*-kompleksi, *Mycoplasma* spp., *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia* spp. ja *Campylobacter* spp, vastaan. Lisäksi atsitromysiini on aktiivinen alkueläinmikro-organismeja, kuten *Toxoplasma gondii*:ta vastaan.

Resistenssimekanismi

Kaksi useimmin esiintyvää makrolidien, atsitromysiini mukaan lukien, resistenssimekanismia ovat kohdealueen muuttuminen (useimmiten 23S rRNA:n metylaatio) ja aktiivinen ulosvirtaus (effluksi). Näiden resistenssimekanismien esiintyvyys vaihtelee lajista toiseen ja lajin sisällä, resistenssin yleisyys vaihtelee maantieteellisen sijainnin mukaan.

Tärkein ribosomaalinen muuttuminen, joka selittää makrolidien heikomman sitoutumisen, on 23S rRNA:n adeniinin posttranskriptionaalinen (N₆)-dimetylaatio nukleotidissa A2058 (*E. coli* -numerointijärjestelmä) *erm*-geenien (erytromysiiniribosomimetylaasigeeni) koodaamien metylaasien vaikutuksesta. Ribosomaalisesta muuttumisesta johtuu usein myös ristiresistenssi (MLS_B-fenotyyppi) muille antibiooteille, joiden ribosomien sitoutumiskohdat ovat osittain samoja kuin makrolidien (esim. linkosamidit (mukaan lukien klindamysiini) ja streptogramiini B:t, johon kuuluu esimerkiksi kinupristiiniin/dalfopristiiniin kinupristiiniiniosa). Eri *erm*-geenejä esiintyy eri bakteerilajeissa, erityisesti streptokokki- ja stafylokokki-lajeissa. Makrolidiherkkyteen voi vaikuttaa myös harvemmin esiintyvät mutaatiomuutokset nukleotideissa A2058 ja A2059, jossain muissa 23S rRNA:n kohdissa tai ribosomaalisten proteiinien L4 ja L22 suurissa alayksiköissä.

Ulosvirtauspumppuja esiintyy useilla lajeilla, mukaan lukien gramnegatiiviset lajit, kuten *Haemophilus influenzae* (joilla voi olla luontaisesti korkeammat MIC-arvot) ja stafylokokit. Streptokokki- ja enterokokki-lajeissa ulosvirtauspumppuja, jotka tunnistavat 14- ja 15-jäsenisiä makrolideja (kuten erytromysiini ja atsitromysiini), koodaavat *mef(A)*-geenit.

Raja-arvot

Atsitromysiiniherkkyyden raja-arvot tyypillisille bakteeripatogeeneille EUCASTin¹ mukaan:

| Patogeeni | MIC ² -raja-arvot (mg/l) | |
|---|-------------------------------------|-----------------|
| | Herkkä (S) | Resistentti (R) |
| <i>Staphylococcus</i> -lajit | ≤ 1 | > 2 |
| <i>Streptococcus</i> -ryhmät A, B, C ja G | ≤ 0,25 mg/l | > 0,5 mg/l |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | ≤ 0,25 mg/l | > 0,5 mg/l |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | ≤ 0,12 mg/l | > 4 mg/l |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | ≤ 0,25 mg/l | > 0,5 mg/l |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | ≤ 0,25 mg/l | > 0,5 mg/l |

¹ EUCAST = European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

² MIC = Minimal Inhibitory Concentration

Herkkyyks

Tietyn lajin hankittu resistenssi voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten tieto paikallisesta resistenssitilanteesta on tarpeen, etenkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Mikäli tarpeellista, asiantuntija-apuun tulee turvautua jos paikallinen resistenssitilanne on sellainen, että hoidon teho on ainakin tietyn tyypisissä infektioissa kyseenalainen.

Taulukko: Atsitromysiinin antibakteerinen vaikutuskirjo

| |
|--|
| Yleisesti herkät lajit |
| Gram-positiiviset aerobit |
| <i>Staphylococcus aureus</i> Metisilliiniherkät |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> Penisilliiniherkät |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> (Ryhmä A) |
| Gram-negatiiviset aerobit |
| <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> |
| <i>Legionella pneumophila</i> |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> |
| <i>Pasteurella multocida</i> |
| Anaerobit |
| <i>Clostridium perfringens</i> |
| <i>Fusobacterium spp.</i> |
| <i>Prevotella spp.</i> |
| <i>Porphyromonas spp.</i> |
| Muut mikro-organismit |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> |
| Lajit, joiden tapauksessa hankittu resistenssi voi olla ongelma |
| Gram-positiiviset aerobit |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> Penisilliinille kohtalaisen herkät Penisilliiniresistentit |
| Luonnostaan resistentit organismit |
| Gram-positiiviset aerobit |
| <i>Enterococcus faecalis</i> |

| |
|---------------------------------|
| Stafylokokit MRSA, MRSE* |
| Anaerobit |
| Bacteroides fragilis -ryhmä |

*Metisilliiniresistenteillä stafylokokeilla esiintyy hyvin paljon hankittua resistenssiä makrolideille, ja ne on mainittu tässä taulukossa, koska ne ovat harvoin herkkiä atsitromysiinille.

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Atsitromysiinin biologinen hyötyosuus on noin 37 % suun kautta otetun annoksen jälkeen. Plasman huippupitoisuus saavutetaan 2-3 tuntia lääkkeen ottamisesta (C_{max} oli noin 0,4 mg/ml suun kautta otetun 500 milligramman kerta-annoksen jälkeen).

Jakautuminen

Kineettiset tutkimukset ovat osoittaneet kudoksista mitattujen atsitromysiinipitoisuuksien olevan merkittävästi korkeammat (jopa 50-kertaisesti) kuin plasmasta mitatut. Tämä viittaa siihen, että lääkeaine sitoutuu voimakkaasti kudoksiin (vakaan tilan jakautumistilavuus on noin 31 l/kg). Pitoisuudet kohde-elimissä, kuten keuhkoissa, nielurisoissa ja eturauhasessa ylittävät MIC_{90} -arvon todennäköisille patogeeneille 500 milligramman kerta-annoksen jälkeen.

Kokeellisissa *in vitro*- ja *in vivo*-tutkimuksissa atsitromysiini kertyy syöjäsoluihin. Aktiivinen fagosytoosi stimuloi vapautumista. Eläinkokeissa tämä prosessi näyttää myötävaikuttavan atsitromysiinin akkumuloitumiseen kudoksiin.

Atsitromysiinin proteiineihin sitoutuminen vaihtelee riippuen lääkeaineen pitoisuuksista seerumissa (sitoutuminen vaihtelee 50 %:sta lääkeainepitoisuudella 0,05 mg/l 12 %:iin lääkeainepitoisuudella 0,5 mg/ml).

Eliminaatio

Plasmasta mitattu eliminaation puoliintumisaika on hyvin lähellä kudoksista mitattua puoliintumisaikaa, joka on 2-4 vuorokautta. Suonensisäisestä annoksesta noin 12 % erittyy muuttumattomana virtsaan kolmen päivän aikana, suurin osa ensimmäisten 24 tunnin aikana. Suurin osa atsitromysiinistä erittyy pääasiassa muuttumattomana sapen kautta.

Tunnetut metaboliitit, jotka muodostuvat N- ja O-demetylaation, desosamiini- ja aglykonirenkaiden hydroksylaation ja kladinoosikonjugaatin pilkkoutumisen kautta, ovat mikrobiologisesti inaktiiveja. Viiden päivän hoidon jälkeen iäkkäillä (> 65 vuotiailla) vapaaehtoisilla koehenkilöillä havaittiin hieman korkeampia (29 %) AUC-arvoja kuin nuoremmilla (< 45 vuotiailla), mutta ne eivät ole kliinisesti merkittäviä, eikä annoksen sovittamiseen ole tarvetta.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Munuaisten vajaatoiminta

Kun atsitromysiiniä annettiin suun kautta 1 g:n kerta-annos, keskimääräinen C_{max} suureni 5,1 % ja keskimääräinen AUC_{0-120} suureni 4,2 % lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus 10-80 ml/min) sairastavilla potilailla verrattuna henkilöihin, joilla on normaali munuaisten toiminta (GFR > 80 ml/min). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla keskimääräinen C_{max} suureni 61 % ja keskimääräinen AUC_{0-120} 35 % verrattuna normaaliin.

Maksan vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei havaittu merkkejä atsitromysiinin farmakokinetiikan merkittävästä muuttumisesta seerumissa verrattuna henkilöihin, joiden maksa toimii normaalisti. Tällaisilla maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla atsitromysiinin puhdistuma virtsassa näyttää suurentuvan, ehkä vähentyneen maksapuhdistuman kompensoimiseksi.

Vanhukset

Atsitromysiinin farmakokinetiikka oli iäkkäillä miehillä samanlaista kuin nuorilla aikuisilla, mutta

iäkkäillä naisilla havaittiin korkeampia huippupitoisuuksia (30-50 % tavallista suuremmat) plasmassa. Merkittävää akkumuloitumista ei kuitenkaan havaittu.

Imeväiset, leikki-ikäiset, lapset ja nuoret

Lääkkeen farmakokinetiikkaa on tutkittu 4 kk:n – 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 224 mikrog/l 0,6 – 5 vuoden ikäisillä lapsilla ja 383 mikrog/l 6 – 15 vuoden ikäisillä. Vanhemmilta lapsilta mitattu $t_{1/2} = 36$ tuntia oli aikuisten henkilöiden odotusarvojen rajoissa.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa, joissa käytetyt annokset olivat 40-kertaisia käytettyihin hoitoannoksiin verrattuna, atsitromysiinin todettiin aiheuttaneen palautuvaa fosfolipidoosia, johon tavallisesti ei liittynyt mitään havaittavia toksikologisia seuraamuksia. Ei ole todisteita siitä, että tällä olisi merkitystä tavalliselle atsitromysiinin käytölle ihmisellä.

Karsinogeenisuus

Pitkäaikaisia eläintutkimuksia ei ole tehty karsinogeenisten vaikutusten arvioimiseksi.

Mutageenisuus

Tavanomaisissa laboratoriotutkimuksissa (hiiren lymfoomatesti, ihmisen lymfosyyttien klastogeenisuustesti ja hiiren luuytimen klastogeenisuustesti) atsitromysiinillä ei ole ollut mutageenisia vaikutuksia.

Lisääntymistoksisuus

Hiiren ja rotan alkiotoksisuustutkimuksissa ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Kun rotille annettiin atsitromysiiniä 100 ja 200 mg/kg/vrk, sikiön luun muodostuminen ja emon painonnousu hidastuivat hieman. Rotilla tehdyissä peri- ja postnataalisissa tutkimuksissa lievää kehittymisen hidastumista havaittiin, kun atsitromysiiniä annettiin 50 mg/kg/vrk tai enemmän.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tablettiydin:

mikrokiteinen selluloosa
esigelatinoitu tärkkelys
natriumtärkkelysglykolaatti
kolloidinen vedetön piidioksidi
natriumlauryylisulfaatti
magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

polyvinyylialkoholi
titaanidioksidi (E 171)
talkki
soijalesitiini
ksantaanikumi

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3. Kesto aika

3 vuotta.

6.4. Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC/Alumiini-läpipainopakkaus.

Pakkauskoot:

250 mg: 4, 6, 12, 24, 50, 100 kalvopäällysteistä tablettia.

500 mg: 2, 3, 6, 12, 24, 30, 50, 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikki pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

250 mg: 18338

500 mg: 18339

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.1.2005

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.1.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.10.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Azithromycin STADA 250 mg, filmdragerade tabletter
Azithromycin STADA 500 mg, filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

250 mg filmdragerade tabletter:
1 filmdragerad tablett innehåller azitromycinmonohydrat motsvarande 250 mg azitromycin.

500 mg filmdragerade tabletter:
1 filmdragerad tablett innehåller azitromycinmonohydrat motsvarande 500 mg azitromycin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 0,04 mg sojalecitin.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett, filmdragerad

250 mg filmdragerade tabletter: vita till benvita avlånga filmdragerade tabletter, släta på båda sidorna.

500 mg filmdragerade tabletter: vita till benvita avlånga filmdragerade tabletter med en djup skåra på ena sidan och en normal skåra på den andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Azithromycin Stada är indicerat för behandling av infektioner orsakade av mikroorganismer känsliga för azitromycin (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- akut bakterieorsakad sinuit (korrekt diagnostiserad)
- bakterieorsakad akut otitis media (korrekt diagnostiserad)
- faryngit, tonsillit
- akut exacerbation av kronisk bronkit (korrekt diagnostiserad)
- mild till medelsvår lunginflammation (ej sjukhusinfektion)
- hud- och mjukdelsinfektioner
- okomplicerad uretit och cervicitit orsakad av *Chlamydia trachomatis*.

Officiella lokala riktlinjer ska beaktas, t.ex. nationella rekommendationer för korrekt användning och ordination av antibiotika.

Azitromycin ska inte användas som förstahandsläkemedel vid empirisk behandling av infektioner i områden där förekomsten av resistenta isolater är 10 % eller mer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

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

För alla andra indikationer är dosen 1500 mg, givet som 500 mg per dag tre dagar i sträck. Som ett alternativ kan samma totaldos (1500 mg) istället ges under en period på fem dagar med 500 mg dag ett och 250 mg dag två till fem.

Äldre

Samma doser som till vuxna patienter kan användas till äldre patienter. 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).

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändig till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Azithromycin Stada tabletter ska endast ges till barn som väger mer än 45 kg, då normal vuxen dos kan användas. För barn som väger mindre än 45 kg kan andra beredningsformer av azitromycin användas, t.ex. suspension.

Administreringsätt

Oral användning.

Azitromycin Stada ska ges en gång om dagen. Tabletterna kan tas med föda.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Eftersom levern är den huvudsakliga eliminationsvägen för azitromycin bör användning av azitromycin ske med försiktighet hos patienter med signifikant nedsatt leverfunktion. Fall av fulminant hepatit, vilket kan leda till livshotande leversvikt, har rapporterats med azitromycin (se avsnitt 4.8). Vissa patienter kan ha haft redan existerande leversjukdom eller kan ha tagit andra hepatotoxiska

läkemedel.

Vid tecken och symtom på leverdysfunktion, t.ex. snabb utveckling av asteni associerad med gulsot, mörk urin, blödningsbenägenhet eller hepatisk encefalopati, ska leverfunktionstest/undersökningar genomföras omedelbart. Administrering av azitromycin bör avbrytas om leverdysfunktion har uppstått.

Hos patienter som får ergotaminderivat har ergotism inducerats vid samtidig administrering av vissa makrolidantibiotika. Det finns inga uppgifter om risken för interaktion mellan ergotaminderivat och azitromycin. Azitromycin och ergotaminderivat bör dock inte administreras samtidigt på grund av den teoretiska risken för ergotism.

Som med alla antibiotiska beredningar, rekommenderas övervakning med avseende på tecken på superinfektion med icke-känsliga mikroorganismer, inklusive svamp.

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

C. difficile producerar toxin A och B vilka bidrar till utvecklingen av CDAD. Hypertoxin-producerande stammar av *C. difficile* orsakar ökad sjuklighet och dödlighet eftersom dessa infektioner kan vara behandlingsresistenta mot antimikrobiell behandling och kan kräva kolektomi. CDAD måste beaktas hos alla patienter som får diarré efter användning av antibiotika. Noggrann medicinsk uppföljning är nödvändig eftersom CDAD har rapporterats förekomma under två månader efter behandling med antibakteriella medel.

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

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

Nedsatt njurfunktion: Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 10-80 ml/min). Försiktighet rekommenderas hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (GFR <10 ml/min); en 33 %-ig ökning i den systemiska exponeringen av azitromycin observerades (se avsnitt 5.2).

Förlängd hjärtrepolarisation och förlängt QT-intervall, som medför risk för utveckling av hjärtarytmi och torsades de pointes, har setts vid behandling med andra makrolider inklusiv azitromycin (se avsnitt 4.8). Eftersom följande situationer kan leda till en ökad risk för ventrikulär arytm (inklusive torsades de pointes) som kan leda till hjärtstillestånd, bör azitromycin ges med försiktighet till patienter med pågående proarytmiska tillstånd (särskilt kvinnor och äldre patienter) och till patienter:

- med medfödd eller dokumenterad förvärvad QT-förlängning
- som samtidig får behandling med andra aktiva substanser som är kända för att förlänger QT-intervallet såsom antiarytmika i klass IA (kinidin och prokainamid) och klass III (dofetilid, amiodaron och sotalol), cisaprid och terfenadin, antipsykotiska medel t.ex. pimozid, antidepressiva medel som citalopram och fluorokinoloner såsom moxifloxacin och levofloxacin
- med elektrolytstörningar, särskilt vid hypokalemi och hypomagnesemi
- med kliniskt relevant bradykardi, hjärtarytmi och svår hjärtinsufficiens.

Försämring av symtom vid myastenia gravis och debut av myasthenia-syndrom har rapporterats hos patienter som får behandling med azitromycin (se avsnitt 4.8).

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

Azitromycin är inte förstahandsval vid behandling av faryngit och tonsillit orsakade av *Streptococcus pyogenes*. För detta och som profylax mot akut reumatisk feber är förstahandsvalet penicillin.

Pneumoni

På grund av den framväxande resistensen hos *Streptococcus pneumoniae* mot makrolider så är inte azitromycin förstahandsval vid samhällsförvärd pneumoni. Vid sjukhusförvärd pneumoni bör azitromycin endast användas i kombination med ytterligare lämpliga antibiotika.

Hud-och mjukdelinfektioner

Staphylococcus aureus (den mikroorganism som huvudsakligen orsakar mjukdelinfektioner), är ofta resistent mot azitromycin. Därför anses resistensbestämning vara en förutsättning inför behandling av mjukdelinfektioner med azitromycin.

Sinuit

Azitromycin är oftast inte förstahandsval vid behandling av sinuit.

Akut otitis media

Azitromycin är oftast inte förstahandsval vid behandling av akut otitis media.

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

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

Vid samtidig användning av orala antikoagulantia ska frekvensen för kontroll av protrombintid beaktas (se avsnitt 4.5).

Azitromycin är inte indicerat för behandling av infekterade brännskador.

Azitromycin Stada filmdragerade tabletter är inte lämpliga för behandling av allvarliga infektioner där det snabbt behövs hög koncentration av ett antibiotikum i blodet.

På grund av korsresistens bland makrolider är det särskilt viktigt att beakta exponeringen för azitromycin eller andra antibiotika i områden med hög förekomst av erytromycinresistens (se avsnitt 5.1).

Långvarig användning

Det finns ingen erfarenhet angående säkerhet och effekt av azitromycin vid nämnda indikationer. Vid snabbt återkommande infektioner bör behandling med ett annat antibiotikum övervägas.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antacida

I en farmakokinetisk studie som undersökte effekten av samtidig administrering av antacida med azitromycin sågs ingen effekt på den totala biotillgängligheten, även om maximala serumkoncentrationer minskade med cirka 25 %. Patienter som behandlas med både oralt azitromycin och antacida ska inte ta läkemedlen vid samma tillfälle. Azitromycin ska tas minst en timme före eller

två timmar efter intag av antacida.

Cetirizin

Samtidig administrering av en 5-dagars behandling med azitromycin och cetirizin 20 mg vid steady-state hos friska frivilliga, gav ingen farmakokinetisk interaktion och inga betydande förändringar i QT-intervallet.

Didanosin

Samtidig administrering av 1200 mg/dag azitromycin och 400 mg/dag didanosin till sex hiv-positiva patienter föreföll inte påverka steady-state farmakokinetiken för didanosin jämfört med placebo.

Digoxin och kolkicin

Samtidig administrering av markrolidantibiotika, 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

Engångsdoser på 1000 mg och upprepade doser på 1200 mg eller 600 mg av azitromycin hade ingen effekt på farmakokinetiken i plasma eller urinutsöndringen av zidovudin och dess glukuronid. 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 interagerar inte signifikant med det hepatiska cytokrom P450-systemet. Det tros inte genomgå farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner som ses med erytromycin och andra makrolider. Hepatisk cytokrom P450-induktion eller inaktivering via cytokrom-metabolitkomplex uppstår inte med azitromycin.

Ergotalkaloidderivat

Ergotalkaloidderivat och antibiotika som tillhör en viss makrolidgrupp kan orsaka ergotism. Det finns inga data om interaktioner mellan ergotalkaloidderivat och azitromycin. På grund av risken för ergotism rekommenderas inte samtidig användning av azitromycin och ergotalkaloidderivat.

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

Atorvastatin: Samtidig administrering av atorvastatin (10 mg dagligen) och azitromycin (500 mg dagligen) påverkade inte plasmakoncentrationen av atorvastatin (baserat på ett HMG-CoA-reduktas inhibitionstest). Emellertid har fall av rbdomyolys hos patienter som fått azitromycin samtidigt med statiner 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.

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 administrerades en 500 mg/dag oral dos azitromycin under 3 dagar följt av en 10 mg/kg oral engångsdos ciklosporin, resultatet blev en signifikant ökning av ciklosporins C_{\max} och AUC_{0-5} . Följaktligen bör försiktighet iakttas 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 azitromycin (1200 mg) och steady-state nelfinavir (750 mg 3 gånger dagligen) resulterade i ökade azitromycinkoncentrationer. Inga kliniskt signifikanta biverkningar observerades och ingen dosjustering krävdes.

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

Det finns inga tecken på kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion när azitromycin och teofyllin ges samtidigt till friska frivilliga. I sällsynta fall har möjligheten till interaktion inte helt kunnat uteslutas. Det finns dock inte heller bevis på att en sådan här interaktion skulle ha hänt.

Teofyllin

Farmakokinetiska studier på friska frivilliga uppvisade inte någon interaktion mellan azitromycin och teofyllin vid samtidig administrering. Eftersom interaktioner mellan andra makrolider och teofyllin

rapporterats, ska man vara uppmärksam på tecken på ökade teofyllinhalter.

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 1 200 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.

Cisaprid

Cisaprid metaboliseras i levern via enzymet CYP3A4. Eftersom makroliderna hämmar aktiviteten av detta enzym, kan samtidig användning med cisaprid orsaka QT-förlängning, kammararytmier och torsades de pointes.

Astemizol, alfentanil

Det finns inga data om eventuella interaktioner mellan azitromycin och astemizol och alfentanil. Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av dessa läkemedel och azitromycin, eftersom deras effekt ökar vid samtidig användning av makrolidantibiotikumet erytromycin.

Proteashämmare

En engångsdos på 1200 mg azitromycin hade ingen signifikant effekt på indinavirs farmakokinetik. Indinavir administrerades i doser på 800 mg 3 gånger dagligen i fem dagar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data gällande användning av azitromycin hos gravida kvinnor. Reproduktionsstudier med djur visar passage genom placenta, men inga teratogena effekter observerades. Säkerheten vid behandling med azitromycin under graviditet har inte fastställts. Därför bör azitromycin endast användas under graviditet om nyttan överväger risken.

Amning

Azitromycin har rapporterats att utsöndras i bröstmjolk, men det finns inga adekvata och välkontrollerade kliniska studier på ammande kvinnor som präglat farmakokinetiken för azitromycin utsöndras i bröstmjolk. Azitromycin ska endast användas under amning om läkaren bedömer att de eventuella fördelarna överväger de eventuella riskerna för det ammade barnet.

Fertilitet

I fertilitetstudier på råttor, noterades minskade dräktighetsfrekvenser efter administration av azitromycin. Relevansen av dessa fynd för människa är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga bevis som tyder på att azitromycin kan ha en effekt på patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Risken för biverkningar, såsom yrsel och krampanfall, ska dock beaktas vid utförande av sådana här uppgifter.

4.8 Biverkningar

Tabellen nedan listar biverkningar som identifierats genom erfarenhet från kliniska prövningar och efter marknadsintroduktion, efter organsystem och frekvens. Biverkningar rapporterade efter lansering

är inkluderade i kursiv stil. Frekvenser definieras enligt följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna presenterade i fallande allvarlighetsgrad.

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

| Systemorganklass | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Sällsynta | Mycket sällsynta | Ingen känd frekvens |
|---|----------------|---------------------------------------|---|-----------|------------------|--|
| Infektioner och infestationer | | | Candidiasis, oral candidiasis, vaginal infektion, lunginflammation, svampinfektion, bakterieinfektion, faryngit, gastroenterit, andningsbesvär, rinit | | | Pseudomembranös 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 störningar | | | Nervositet | Agitation | | Aggression, ångest, delirium, hallucinationer |
| Centrala och perifera nervsystemet | | Yrsel, huvudvärk, parestesi, dysgeusi | Hypoestesi, somnolens, insomni | | | Synkope, krampanfall, psykomotorisk hyperaktivitet, anosmi, ageusi, myasthenia gravis (se avsnitt 4.4) |
| Ögon | | Synned-sättning | | | | |
| Öron och balansorgan | | Dövhet | Hörselned-sättning, tinnitus, vertigo, öronsjukdom | | | |
| Hjärtat | | | Hjärtklapp-ningar | | | Torsades de pointes (se avsnitt 4.4), arytmier (se avsnitt 4.4) inklusive ventrikulär |

| Systemorganklass | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Sällsynta | Mycket sällsynta | Ingen känd frekvens |
|--|--|--|---|--|---|--|
| | | | | | | takykardi. Elektrokardiogram förlängt QT-intervall (se avsnitt 4.4) |
| Blodkärl | | | Värmevallningar | | | Hypotension |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | | | Dyspné, näsblod | | | |
| Magtarmkanalen | Diarré, buksmärta, illamående, flatulens | Kräkningar, dyspepsi | Gastrit, förstoppning, dysfagi, utspänd buk, muntorrhet, rapningar, munsår, hypersalivation | | | Pankreatit, missfärgning av tungan |
| Lever och gallvägar | | | Hepatit | Onormal leverfunktion, kolestatisk gulsot | | Leversvikt (se avsnitt 4.4)**, fulminant hepatit, levernekros |
| Hud och subkutan vävnad | | Hudutslag, pruritus | Stevens-Johnsons syndrom, ljuskänslighetsreaktion, urtikaria, dermatit, torr hud, hyperhidros | Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) | Läkemedel söverkänslighetssyndrom (DRESS) | Toxisk epidermal nekrolys, erytema multiforme |
| Muskuloskeletal systemet och bindväv | | Artralgi | Artros, myalgi, ryggsmärta, nacksmärta | | | |
| Njurar och urinvägar | | | Dysuri, njursmärta | | | Akut njursvikt, interstitiell nefrit |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | | | Metrorragi, testikulär störning | | | |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | | Smärta vid injektionsstället*, inflammation vid injektionsstället*, trötthet | Bröstsmärta, ödem, sjukdomskänsla, asteni, ansiktsödem, feber, smärta, perifert ödem | | | |
| Undersökningar | | Minskat lymfocytantal, ökat antal eosinofiler, sänkt bikarbonathalt i blodet, ökat | Förhöjda blodnivåer av: ASAT, ALAT, bilirubin, urea, kreatinin; ökat blodkalium, alkaliska fosfataser i | | | |

| Systemorganklass | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Sällsynta | Mycket sällsynta | Ingen känd frekvens |
|---------------------------------|----------------|---|---|-----------|------------------|---------------------|
| | | basofiler, ökat monocytter, ökade neutrofiler | blodet ökar, ökat klorid, ökat glukos, ökat trombocyter, sänkt hematokrit, ökad bikarbonat, onormal natrium | | | |
| Skador och förgiftningar | | | Komplikationer efter behandling | | | |

* endast för pulver till infusionsvätska, lösning

** som i sällsynta fall har lett till döden

Azithromycin Stada filmdragerade tabletter innehåller sojalecitin, vilket i mycket sällsynta fall kan orsaka allergiska reaktioner.

Biverkningar som möjligen eller troligen relaterade till Mycobacterium avium complex profylax och behandling baserad på erfarenhet från kliniska prövningar och efter marknadsföring. Dessa biverkningar skiljer sig från de som rapporterats med omedelbar frisättning eller förlängd frisättning, antingen i typ eller i frekvens:

| | Mycket vanliga (≥1/10) | Vanliga (≥1/100 till <1/10) | Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100) |
|--|---|---|--|
| Metabolism och nutrition | | Aptitlöshet | |
| Centrala och perifera nervsystemet | | Yrsel, huvudvärk, parestesi, smakförändringar | Hypestesi |
| Ögon | | Synnedstättning | |
| Öron och balansorgan | | Dövhet | Nedsatt hörsel, tinnitus |
| Hjärtat | | | Hjärtklappning |
| Magtarmkanalen | Diarré, buksmärtor, illamående, flatulens, obehaglig känsla i magen, lös avföring | | |
| Lever och gallvägar | | | Hepatit |
| Hud och subkutan vävnad | | Utslag, klåda | Stevens-Johnson syndrom, ljuskänslighetsreaktion |
| Muskuloskeletal systemet och bindväv | | Artralgi | |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | | Trötthet | Kraftlöshet, 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 på en överdos av makrolidantibiotika inkluderar övergående hörselbortfall, kraftigt illamående, kräkning och diarré.

Behandling

I händelse av överdos är magsköljning och symptomatisk behandling och stödjande åtgärder indikerade vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Azitromycin är en azalid ur makrolidklassen av antibiotika. Azitromycin hämmar proteinsyntesen i bakterier genom att binda till ribosomernas 50S-subenhet och därigenom förhindra peptidtranslokation. Azitromycin är vanligtvis bakteriostatiskt. I höga koncentrationer kan dock azitromycin ha baktericid effekt mot vissa mikroorganismer. Azitromycin fungerar mot många grampositiva och gramnegativa aeroba och anaeroba bakterier och bakteriella patogener såsom *Mycobacterium avium*-komplex, *Mycoplasma* spp., *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia* spp. och *Campylobacter* spp. Dessutom verkar azitromycin på protozoer såsom *Toxoplasma gondii*.

Resistensmekanism

De två vanligaste resistensmekanismerna mot makrolider, inklusive azitromycin, är förändring av målområdet (oftast genom metylering av 23S rRNA) och aktivt utflöde (efflux). Förekomsten av dessa resistensmekanismer varierar från art till art och även inom en art. Frekvensen av resistensen varierar med geografiskt läge.

Den viktigaste ribosomala modifieringen som bestämmer reducerad bindning av makrolider är post-transkriptionell (N₆)-demetylering av adenin vid nukleotid A2058 (*Escherichia coli* numreringsystem) av 23S rRNA med hjälp av metylaser kodade av *erm* (erytromycin ribosom metylas) gener. Ribosomala modifieringar bestämmer ofta korsresistens (MLS_B-fenotyp) till andra antibiotika, vars ribosomala bindningställen delvis överlappar makrolidernas: linkosamidernas (inklusive klindamycin), och streptogramin B (som exempelvis kinupristinkomponenten i kinupristin/dalfopristin). Olika *erm*-gener finns tillgängliga i olika bakteriearter, speciellt i streptokocker och stafylokocker. Känslighet mot makrolider kan också påverkas av mindre vanliga mutationsförändringar i nukleotiderna A2058 och A2059 och vid vissa andra positioner av 23S rRNA eller i de stora subenheternas ribosomala proteiner L4 och L22.

Effluxpumpar förekommer hos ett antal arter, inklusive gramnegativa, såsom *Haemophilus influenzae* (där de kan bestämma inneboende högre MIC) och stafylokocker. Hos streptokocker och enterokocker kodas en effluxpump av *mef*(A)-gener, som känner igen 14- och 15-ledade makrolider (som inkluderar erytromycin respektive azitromycin).

Brytpunkter

EUCAST¹ har fastställt brytpunkter för azitromycinkänsligheten för typiska bakterier:

| Mikroorganismer | MIC ² brytpunkter (mg/l) | |
|--|-------------------------------------|----------------|
| | Känsliga (S) | Resistenta (R) |
| <i>Staphylococcus</i> spp. | ≤1 mg/l | >2 mg/l |
| <i>Streptococcus</i> spp. (Grupp A, B, C, G) | ≤0,25 mg/l | >0,5 mg/l |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | ≤0,25 mg/l | >0,5 mg/l |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | ≤0,12 mg/l | >4 mg/l |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | ≤0,25 mg/l | >0,5 mg/l |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | ≤0,25 mg/l | >0,5 mg/l |

¹ EUCAST = European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

² MIC = Minimal Inhibitory Concentration

Känslighet

Prevalensen av förvärdad 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.

Tabell: Azitromycins antibakteriella spektrum

| |
|--|
| Vanligtvis känsliga arter |
| Grampositiva aerober |
| <i>Staphylococcus aureus</i> Meticillinkänsliga |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicillinkänsliga |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> (grupp A) |
| Gramnegativa aerober |
| <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> |
| <i>Legionella pneumophila</i> |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> |
| <i>Pasteurella multocida</i> |
| Anaerober |
| <i>Clostridium perfringens</i> |
| <i>Fusobacterium</i> spp. |
| <i>Prevotella</i> spp. |
| <i>Porphyromonas</i> spp. |
| Övriga mikroorganismer |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> |
| Arter där förvärdad resistens kan vara ett problem |
| Gram-positiiviset aerobit |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicillin – intermediär känslighet Penicillinresistenta |
| Naturligt resistenta organismer |
| Grampositiva aerober |
| <i>Enterococcus faecalis</i> Stafylokocker MRSA, MRSE* |
| Anaerober |
| Bacteroides fragilis-gruppen |

*Förvärdad resistens mot makrolider förekommer i hög grad hos meticillinresistenta stafylokocker, och dessa har nämnts i denna tabell, eftersom de sällan är känsliga för azitromycin.

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 peroral engångsdos på 500 mg var ca 0,4 mg/l).

Distribution

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

Koncentrationer i målvävnad såsom lunga, tonsill och prostata överskred MIC_{90} för troliga patogener efter en engångsdos 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 vävnaden.

I serum varierar proteinbindningen av azitromycin beroende på serumkoncentrationen från 50 % vid 0,05 mg/l till 12 % vid 0,5 mg/l.

Eliminering

Terminal halveringstid för elimination i plasma återspeglar i stort sett halveringstiden i vävnad, 2 till 4 dagar. Ca 12 % av en intravenöst given dos utsöndras i urinen i oförändrad form under en period på 3 dagar; majoriteten under de första 24 timmarna. Utsöndring av azitromycin via gallan, huvudsakligen i oförändrad form, är en betydande elimineringsväg.

De identifierade metaboliterna (bildade genom N- och O-demetylering, genom hydroxylering av desosamin- och aglykonringarna och genom delning av kladinoskonjugat) är mikrobiologiskt inaktiva. Efter fem dagars behandling sågs något högre (29 %) AUC-värden hos äldre frivilliga (>65 år) jämfört med hos yngre frivilliga (<45 år). Dessa skillnader anses emellertid inte vara kliniskt relevanta, därför rekommenderas ingen dosjustering.

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 män liknade den för yngre vuxna. För äldre kvinnor observerades högre maximala koncentrationer (ökning med 30–50%) dock sågs ingen signifikant ackumulering.

Spädbarn, småbarn, barn och ungdomar

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 dem mellan 6 och 15 år. Halveringstiden 36 timmar som uppmättes hos de äldre barnen låg inom det förväntade

intervallet för vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurstudier där de använda doserna var 40 gånger större jämfört med de använda terapeutiska doserna konstaterades att azitromycin orsakade reversibel fosfolipidos, men i allmänhet utan märkbara toxikologiska följder. Det finns inga belägg för att detta skulle ha betydelse vid normal användning av azitromycin hos människa.

Karcinogenicitet

Långtidsstudier på djur har inte genomförts för att utvärdera karcinogeniciteten.

Mutagenicitet

I sedvanliga laboratorieundersökningar (lymfomtest på mus, klastogenicitetstest på lymfocyter hos människa och klastogenicitetstest på benmärg hos mus) har azitromycin inte haft några mutagena effekter.

Reproduktionstoxicitet

I djurstudier av embryotoxiska effekter av substansen har ingen teratogen effekt observerades hos möss och råttor. Hos råttor ledde azitromycin doser på 100 och 200 mg/kg/dag till en mild fördröjning av benbildning hos foster och moderns viktökning. I peri- och postnatala studier på råttor observerades en mild utvecklingsstörning efter behandling med 50 mg/kg/dag azitromycin och ovan.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa
Pregelatiniserad majsstärkelse
Natriumstärkelseglykollat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Natriumlaurilsulfat
Magnesiumstearat

Dragering:

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E 171)
Talk
Sojalecitin
Xantangummi

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/Alu blister

Förpackningsstorlekar:

250 mg: 4, 6, 12, 24, 50 och 100 filmdragerade tabletter

500 mg: 2, 3, 6, 12, 24, 30, 50 och 100 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

250 mg: 18338

500 mg: 18339

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25.1.2005

Datum för den senaste förnyelsen: 25.1.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.10.2020