

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Azithromycin ratiopharm 250 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Azithromycin ratiopharm 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

250 mg tabletti:

Yksi tabletti sisältää atsitromysiiniidihydraattia määrän, joka vastaa 250 mg atsitromysiiniä.

500 mg tabletti:

Yksi tabletti sisältää atsitromysiiniidihydraattia määrän, joka vastaa 500 mg atsitromysiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

250 mg tabletti: Valkoinen, pitkulainen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”AI 250”.

500 mg tabletti: Vaaleansininen, pitkulainen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”AI 500” ja jakouurre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriksi puolikkaiksi.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Atsitromysiini on tarkoitettu seuraaviin atsitromysiinille herkkien mikro-organismien aiheuttamiin bakteeri-infektioihin (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- alahengitystieinfektiot: akuutti bronkiitti ja lievä tai kohtalaisen vaikea avohoitokeuhkokuume
- ylähengitystieinfektiot: sinuiitti ja faryngiitti/tonsilliitti
- akuutti välikorvatulehdus (*otitis media*)
- lievät tai kohtalaisen vaikeat iho- ja pehmytkudosinfektiot, kuten folikuliitti, selluliitti, *erysipelas*
- *Chlamydia trachomatiksen* aiheuttama komplisoitumaton virtsaputkitulehdus ja kohdunkaulan tulehdus.

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

Atsitromysiini ei ole ensisijainen hoitovaihtoehto alueilla, joissa resistenttien isolaattien osuus on yli 10 % (ks. kohta 5.1).

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Hoidon kesto eri indikaatioissa on seuraava.

#### *Yli 45 kg painavat pediatriiset potilaat sekä aikuiset*

Atsitromysiinin kokonaisannos on 1500 mg, joka jaetaan kolmelle päivälle (500 mg kerran vuorokaudessa). Vaihtoehtoisesti annos voidaan jakaa viidelle päivälle (500 mg kerta-annoksena ensimmäisenä päivänä ja tämän jälkeen 250 mg kerran vuorokaudessa).

*Chlamydia trachomatiksen* aiheuttamassa komplisoitumattomassa virtsaputkitulehduksessa ja kohdunkaulan tulehduksessa annos on 1000 mg suun kautta kerta-annoksena.

Sinuiitin hoidossa lääkettä voi käyttää aikuisille ja yli 16-vuotiaille nuorille.

#### *Pediatriiset potilaat (alle 45 kg painavat)*

Tabletteja ei ole indisoitu näille potilaille. Atsitromysiinin muita lääkemuotoja, esim. suspensioita voi käyttää.

#### *Iäkkäät potilaat*

Iäkkäiden potilaiden hoidossa suositellaan samoja annoksia kuin nuorempien aikuisten hoidossa. Koska iäkkäillä potilailla saattaa esiintyä proarytmisiä tiloja, suositellaan kuitenkin noudattamaan varovaisuutta rytmihäiriön tai kääntyvien kärkien takykardian kehittymisriskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

#### *Munuaisten vajaatoimintapotilaat*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (GFR 10–80 ml/min) (ks. kohta 4.4.)

#### *Maksan vajaatoimintapotilaat*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilas sairastaa lievää (Child-Pugh A) tai kohtalaista (Child-Pugh B) maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.4).

### Antotapa

Atsitromysiinitabletit otetaan päivittäin kerta-annoksena, jonka voi ottaa aterioista riippumatta.

## 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, erytromysiinille, mille tahansa makrolidi- tai ketolidiantibiootille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### *Allergiset reaktiot*

Kuten erytromysiinistä ja muista makrolideista, myös tästä lääkeaineesta on ilmoitettu vakavia allergisia reaktioita, kuten angioneuroottista edeemaa ja anafylaksia (harvoin kuolemaan johtava), lääkeainereaktioita, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS-oireyhtymä) sekä vakavia dermatologisia reaktioita, kuten akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä. Jotkin näistä atsitromysiinin aiheuttamista reaktioista ovat aiheuttaneet oireiden palaamisen ja vaatineet pidempää seuranta ja hoitoa.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (GFR 10–80 ml/min). Varovaisuus on suositeltavaa, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 10 ml/min), koska näillä potilailla on todettu systeemisen atsitromysiini-altistuksen lisääntymistä 33 %:lla (ks. kohta 5.2).

### *Maksan vajaatoiminta*

Atsitromysiini eliminoituu pääasiassa maksan kautta. Siksi varovaisuutta on noudatettava atsitromysiinin käytössä potilailla, joilla on jokin huomattava maksasairaus. Atsitromysiinin on raportoitu aiheuttaneen vaikeaoireista maksatulehdistusta, jonka aiheuttama maksan toimintahäiriö voi olla hengenvaarallinen (ks. kohta 4.8). Potilailla on voinut olla maksasairaus jo ennestään tai he ovat voineet käyttää muita maksatoksisia lääkevalmisteita.

Maksan toiminta tulee tutkia välittömästi, jos ilmenee merkkejä tai oireita maksan toimintahäiriöstä kuten nopeasti ilmenevää heikotusta, johon liittyy keltaisuutta, tummaa virtsaa, verenvuototaipumusta tai maksaenkefalopatiaa. Jos maksan toimintahäiriö ilmenee, atsitromysiinihoito on lopetettava.

### *Ergotalkaloidit ja atsitromysiini*

Ergotalkaloidijohdannaisia saavilla potilailla on todettu ergotismien kehittymistä, kun heille on annettu tiettyjä makrolidiantibiootteja. Mitään dataa mahdollisista ergot-alkaloidien ja atsitromysiinin välisistä interaktioista ei ole olemassa. Teoreettisen ergotismiriskin vuoksi atsitromysiiniä ja ergot-alkaloideja ei kuitenkaan tule käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

### *QT-ajan pitkittyminen*

Makrolidien, mukaan lukien atsitromysiinin, käytön yhteydessä on havaittu sydämen repolarisaation ja QT-ajan pitkittymistä, mihin liittyy sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian kehittymisriski (ks. kohta 4.8). Koska seuraavat tilanteet saattavat suurentaa kammioperäisten rytmihäiriöiden (myös kääntyvien kärkien takykardian) riskiä ja nämä rytmihäiriöt puolestaan voivat johtaa sydämenpysähdykseen, on atsitromysiinin käytössä syytä varovaisuuteen hoidettaessa potilaita, joilla on jokin proarytmien tila (koskee etenkin naisia ja iäkkäitä henkilöitä), eli potilaita:

- joilla on todettu perinnöllinen tai hankittu QT-ajan pidentymä
- jotka parhaillaan saavat hoitoa muilla QT-aikaa pidentävillä vaikuttavilla aineilla, kuten ryhmien IA (kinidiini ja prokaiiniamidi) ja III (dofetilidi, amiodaroni ja sotaloli) rytmihäiriölääkkeiden, sisapridin ja terfenadiinin, psykoosilääkkeiden (esim. pimotsidin), masennuslääkkeiden (esim. sitalopraamin) tai fluorokinolonien (esim. moksifloksasiinin ja levofloksasiinin) kanssa
- joilla on elektrolyyttihäiriöitä, etenkin hypokaleemiaa ja hypomagnesemiaa
- joilla on kliinisesti merkitsevä bradykardia, sydämen rytmihäiriöitä tai vaikea sydämen vajaatoiminta.

### **Atsitromysiiniä määrättäessä on huomioitava seuraavat seikat:**

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

Alueilla, joilla erytromysiini A resistenssiä esiintyy paljon, on erityisen tärkeää ottaa huomioon, että herkkyys atsitromysiinille ja muille antibiooteille vaihtelee.

### *Keuhkokuume*

Joissakin Euroopan maissa on todettu suurta *Streptococcus pneumoniaen* (> 30 %) resistenssiä atsitromysiinille ja muille makrolideille (ks. kohta 5.1). Tämä on otettava huomioon hoidettaessa *Streptococcus pneumoniae* -infektioita.

#### *Pehmytkudosinfektiot*

Pehmytkudosinfektioiden pääaiheuttaja *Staphylococcus aureus* on usein resistentti atsitromysiinille. Tämän vuoksi tulisi tehdä herkkyysmääritys ennen pehmytkudosinfektion hoitamista atsitromysiinillä.

#### *Faryngiitti/tonsilliitti*

Atsitromysiini ei ole ensisijainen hoito *Streptococcus pyogenes* -bakteerin aiheuttaman faryngiitin ja tonsilliitin hoidossa. Näiden sairauksien hoidossa ja akuutin reumakuumeen ehkäisemisessä penisilliini on ensisijainen hoito.

#### *Sinuiitti*

Atsitromysiini ei yleensä ole ensisijainen hoitovaihtoehto sinuiitin hoidossa.

#### *Akuutti välikorvatulehdus*

Atsitromysiini ei yleensä ole ensisijainen hoitovaihtoehto akuutin välikorvatulehduksen hoidossa.

#### *Infektoituneet palovammat*

Atsitromysiini ei ole tarkoitettu infektoituneiden palovammojen hoitoon.

#### *Sukupuolitaudit*

Sukupuolitautilien yhteydessä samanaikainen *T. pallidum* infektio tulee poissulkea.

#### *Superinfektiot*

Potilasta on tarkkailtava myös atsitromysiiniin reagoimattomien taudinaiheuttajien, kuten sienten, aiheuttamien superinfektioiden oireiden varalta. Superinfektion yhteydessä voi olla tarpeen keskeyttää atsitromysiinihoito ja ryhtyä tarvittaviin toimenpiteisiin.

#### *Neurologiset tai psyykkiset sairaudet*

Varovaisuutta on noudatettava, jos atsitromysiiniä annetaan neurologisesti tai psyykkisesti sairaille potilaille.

#### *Myasthenia gravis*

Atsitromysiiniä saaneilla potilailla on raportoitu *myasthenia graviksen* oireiden pahentumista ja myasteenisen oireyhtymän ilmaantumista uudelleen (ks. kohta 4.8).

#### *Clostridium difficile -ripuli*

Lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös atsitromysiinin, käytön yhteydessä on raportoitu *Clostridium difficile* -ripulia, jonka vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Hoito bakteerilääkkeillä muuttaa koolonin normaaliflooraa, mikä johtaa *C. difficile* liikakasvuun.

*C. difficile* tuottaa toksiineja A ja B, jotka vaikuttavat *Clostridium difficile* -ripulin kehittymiseen. Erittäin voimakkaita toksiineja tuottavat *C. difficile* -kannat lisäävät sairastuvuutta ja kuolleisuutta, koska tällaiset infektiot saattavat vastata huonosti mikrobilääkehoitoon ja vaatia kolektomian. *Clostridium difficile* -ripulin mahdollisuus on otettava huomioon aina, jos potilaalla ilmenee ripulia antibioottien käytön jälkeen. Tarkat esitiedot ovat tarpeen, koska *Clostridium difficile* -ripulia on ilmoitettu yli kahden kuukauden kuluttua bakteerilääkkeen annosta. Jos ilmenee atsitromysiinin aiheuttama pseudomembranoottinen koliitti, suolen toimintaa rauhoittavia lääkkeitä ei pidä käyttää.

#### *Pitkäaikainen käyttö*

Atsitromysiinin pitkäaikaiskäytön turvallisuudesta ja tehokkuudesta ei ole kokemusta mainittujen käyttöaiheiden yhteydessä. Jos ilmenee nopeasti toistuvia infektioita, on harkittava jonkin toisen antibiootin käyttöä.

*Mycobacterium avium* -kompleksi-infektiot (MAC) lapsilla

Atsitromysiinin turvallisuutta ja tehoa lasten *Mycobacterium avium* –kompleksi-infektioiden (MAC) ennaltaehkäisyssä tai hoidossa ei ole osoitettu.

*Apuaine: natrium*

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

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

*Antasidit*

Tutkittaessa samanaikaisesti annetun antasidin vaikutusta atsitromysiinin farmakokinetiikkaan biologisessa hyötyosuudessa ei havaittu kokonaismuutosta, vaikka seerumista mitatut atsitromysiinin huippupitoisuudet pienenivätkin noin 25 %. Potilaat, jotka saavat samanaikaista hoitoa atsitromysiinillä ja antasideilla, eivät saa ottaa näitä molempia lääkkeitä samaan kellonaikaan.

Atsitromysiini tulee ottaa vähintään tuntia ennen tai kaksi tuntia jälkeen antasidin ottamisen.

Oraaliluosta varten tarkoitettujen atsitromysiiniä sisältävien depotrakeiden samanaikainen anto aluminium- ja magnesiumhydroksidia sisältävän valmisteeseen (20 ml) kanssa ei vaikuttanut atsitromysiinin imeytymisnopeuteen tai imeytyneeseen lääkeainemäärään.

*Setiritsiini*

Terveillä vapaaehtoisilla viiden vuorokauden pituisen atsitromysiinikuurin anto samanaikaisesti 20 mg suuruisen setiritsiiniannoksen kanssa (vakaassa tilassa) ei aiheuttanut farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia eikä merkittäviä muutoksia QT-aikaan.

*Digoksiini ja kolkisiini (P-gp:n substraatit)*

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.

*Tsidovudiini*

Atsitromysiinin 1000 mg:n kerta-annokset ja 1200 mg:n tai 600 mg:n toistuvat annokset vaikuttivat vain vähän tsidovudiinin ja sen glukuronidimetaboliitin farmakokinetiikkaan plasmassa ja niiden erittymiseen virtsaan. Atsitromysiini kuitenkin nosti fosforyloidun tsidovudiinin, kliinisesti aktiivisen metaboliitin, pitoisuuksia ääreisverenkierron mononukleaarisoluisissa. Tämän havainnon kliininen merkitys on epäselvä, mutta siitä voi olla hyötyä potilaille.

*Didanosiiini/dideoksi-inosiini*

Kun kuudelle vapaaehtoiselle HIV-positiiviselle potilaalle annettiin päivittäin 1200 mg:n atsitromysiiniannoksia ja 400 mg:n didanosiiiniannoksia/päivä, didanosiiinin vakaan tilan farmakokinetiikkaan kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu verrattuna lumelääkkeeseen.

*Sytokromi P450*

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

*Ergotalkaloidit*

Teoreettisen ergotismiriskin vuoksi atsitromysiiniä ja ergotalkaloideja ei tule käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettisissä tutkimuksissa on selvitetty atsitromysiinin ja seuraavien, tunnetusti merkittävässä määrin sytokromi P450 -järjestelmän kautta metaboloituvien lääkeaineiden välisiä vaikutuksia.

#### *Atorvastatiini*

Atorvastatiinin (10 mg päivässä) ja atsitromysiinin (500 mg päivässä) samanaikaisella käytöllä ei ollut vaikutusta plasman atorvastatiinipitoisuuksiin (perustuen HMG-CoA-reduktaasin estovaikutuksen määritykseen). Markkinoille tulon jälkeen on kuitenkin raportoitu rabdomyolyytitapauksia sellaisilla potilailla, jotka samanaikaisesti saivat atsitromysiiniä ja statiineja.

#### *Karbamatsepiini*

Terveillä vapaaehtoisilla suoritettussa farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa ei havaittu merkittäviä muutoksia karbamatsepiinin tai sen aktiivisten metaboliittien pitoisuuksissa plasmassa, kun potilaat saivat samanaikaisesti atsitromysiiniä.

#### *Simetidiini*

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

#### *Kumariinin kaltaiset oraaliset antikoagulantit*

Terveillä vapaaehtoisilla suoritettussa farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa atsitromysiini ei muuttanut varfariinin 15 mg:n kerta-annoksen antikoagulanttivaikutusta. Atsitromysiinin ja kumariinin kaltaisten oraalisten antikoagulanttien samanaikaisen käytön yhteydessä on markkinoille tulon jälkeen raportoitu antikoagulaation voimistumista. Vaikka syy-seuraus -suhdetta ei ole vahvistettu, protrombiinajan seurantatiheyteen on kiinnitettävä huomioita, kun atsitromysiiniä käytetään yhdessä suun kautta otettavien kumariinantikoagulanttien kanssa.

#### *Siklosporiini*

Kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille 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  $AUC_{0-5}$  suurenivat merkittävästi. Siksi hoitotilannetta tulisi arvioida perusteellisesti ennen kuin näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti. Jos yhdistelmähoito katsotaan tarpeelliseksi, siklosporiinitasoja pitää seurata huolellisesti ja annostusta muuttaa sen mukaisesti.

#### *Efavirentsi*

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun atsitromysiiniä annettiin 600 mg:n kerta-annoksena ja efavirentsiä 400 mg päivittäin seitsemän päivän ajan.

#### *Flukonatsoli*

1200 mg:n kerta-annos atsitromysiiniä ei vaikuttanut samanaikaisesti annetun flukonatsolin (800 mg:n kerta-annos) farmakokinetiikkaan. Samanaikaisesti annetulla flukonatsolilla ei ollut vaikutusta atsitromysiinin kokonaisaltistukseen eikä puoliintumisaikaan. Kuitenkin atsitromysiinin  $C_{max}$ -arvossa havaittiin kliinisesti merkityksetön pienentyminen (18 %).

#### *Indinaviiri*

Atsitromysiinillä ei ollut tilastollisesti merkittävää vaikutusta indinaviirin farmakokinetiikkaan, kun atsitromysiiniä annettiin 1200 mg:n kerta-annoksena ja indinaviiria 800 mg kolme kertaa päivässä viiden päivän ajan.

#### *Metyyliprednisoloni*

Terveillä vapaaehtoisilla suoritettussa farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa atsitromysiinillä ei ollut merkittävää vaikutusta metyyliiprednisolonin farmakokinetiikkaan.

### *Midatsolaami*

Terveillä vapaaehtoisilla ei ilmennyt kliinisesti merkittäviä muutoksia midatsolaamin 15 mg:n kertaannoksen farmakokineetiikassa tai -dynamiikassa, kun samanaikaisesti annettiin atsitromysiiniä 500 mg päivässä kolmen päivän ajan.

### *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 lääkeaineen pitoisuuksiin seerumissa.

Samanaikaista atsitromysiini- ja rifabutinihoitoa saaneilla henkilöillä havaittiin neutropeniaa. Vaikka neutropenian kehittyminen on yhdistetty rifabutiinin käyttöön, syy-seuraussuhdetta samanaikaiseen atsitromysiinihoitoon ei ole vahvistettu (ks. kohta 4.8).

### *Sildenafilili*

Terveillä miespuolisilla vapaaehtoisilla suoritettussa tutkimuksessa atsitromysiinin (500 mg päivittäin kolmen päivän ajan) ei havaittu muuttavan sildenafiliin tai sen pääasiallisen veressä kiertävän metaboliitin AUC- ja  $C_{max}$ -arvoja.

### *Terfenadiini*

Farmakokineettisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu näyttöä atsitromysiinin ja terfenadiinin välisistä yhteisvaikutuksista.

Harvoissa raportoiduissa tapauksissa tällaisen yhteisvaikutuksen mahdollisuutta ei ole voitu täysin poissulkea; kuitenkin ei ole erityistä näyttöä yhteisvaikutuksestaan.

Atsitromysiini tulee antaa varoen annettaessa sitä yhdessä terfenadiinin kanssa.

### *Teofylliini*

Viitteitä kliinisesti merkittävistä farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista ei havaittu, kun atsitromysiiniä ja teofylliiniä annettiin samanaikaisesti terveille vapaaehtoisille.

### *Triatsolaami*

14 terveellä vapaaehtoisella suoritettussa tutkimuksessa samanaikaisesti annetulla atsitromysiinillä (500 mg päivänä 1 ja 250 mg päivänä 2) ei havaittu merkittävää vaikutusta päivänä 2 annetun 0,125 mg:n triatsolaamiannoksen farmakokineettiin muuttujiin verrattuna triatsolaamin ja lumelääkkeen yhdistelmään.

### *Trimetopriimi/sulfametoksatsoli*

Kun trimetopriimi/sulfametoksatsolia ja atsitromysiiniä annettiin yhdessä siten, että trimetopriimi/sulfametoksatsolia (160 mg/800 mg) annettiin seitsemän päivän ajan ja seitsemäntenä päivänä annettiin 1200 mg atsitromysiiniä, ei havaittu merkittäviä vaikutuksia trimetopriimin eikä sulfametoksatsolin huippupitoisuuksiin, kokonaisaltistukseen eikä erittymiseen virtsaan. Atsitromysiinin pitoisuudet seerumissa olivat samansuuruisia kuin muissa tutkimuksissa havaitut pitoisuudet.

### *Sisapridi*

Sisapridi metaboloituu maksassa CYP3A4-entsyymien vaikutuksesta. Koska makrolidit estävät tätä entsyymiä, samanaikainen sisapridin käyttö voi aiheuttaa QT-välin pitenemistä, kammioperäisiä rytmihäiriöitä ja kääntyvien kärkien takykardiaa.

### *Astemitsoli, alfentaniili*

Yhteisvaikutuksista astemitsolin ja alfentaniilin kanssa ei ole tietoa. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti atsitromysiinin kanssa, koska niiden vaikutuksen voimistumista on kuvattu makrolidiantibiootti erytromysiinin samanaikaisen käytön yhteydessä.

#### *QT-aikaa pidentävät lääkeaineet*

Atsitromysiiniä ei saa käyttää samanaikaisesti muiden QT-aikaa pidentävien lääkeaineiden kanssa (ks. kohta 4.4).

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### *Raskaus*

Ei ole olemassa riittäviä tietoja atsitromysiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläimillä suoritetuissa lisääntymistoksisuuskokeissa atsitromysiinin on osoitettu läpäisevän istukan, mutta minkäänlaisia teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu (ks. kohta 5.3). Atsitromysiinin raskaudenaikaisen käytön turvallisuutta ei kuitenkaan ole vahvistettu ihmisillä. Siksi atsitromysiiniä voi käyttää raskauden aikana vain tilanteissa, jolloin hyödyt ylittävät hoitoon liittyvät riskit.

#### *Imetys*

Atsitromysiinin on raportoitu erittyvän ihmisen rintamaitoon, mutta riittäviä ja hyvin kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia imettävillä naisilla ei ole tehty, joiden avulla atsitromysiinin ihmisen rintamaitoon erittymiseen liittyvää farmakokinetiikkaa olisi saatu selville. Koska monet aineet erittyvät rintamaitoon, atsitromysiiniä ei tulisi käyttää imettävien naisten hoidossa, ellei hoitava lääkäri katso siitä saatavan hyödyn oikeuttavan mahdolliset lapsen kohdistuvat riskit.

#### *Hedelmällisyys*

Rotilla suoritetuissa hedelmällisyystutkimuksissa tiineyksien määrän havaittiin vähentyneen atsitromysiinin annon jälkeen. Tämän löydöksen merkitystä ihmisille ei tunneta.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Azithromycin ratiopharmilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Haittavaikutusten, kuten huimauksen ja kouristusten, mahdollisuus on kuitenkin otettava huomioon.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksia esiintyi noin 13 prosentilla potilaista. Ruuansulatuskanavan häiriöitä esiintyi useimmin.

Alla olevassa haittavaikutusluettelossa esitetään kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen kertyneen kokemuksen perusteella tiedossa olevat haittavaikutukset elinryhmittäin ja esiintymistiheytensä mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.



elinjärjestelmä	hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )	yleinen ( $\geq 1/100$ , < $1/10$ )	melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ , < $1/100$ )	harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ , < $1/1\ 000$ )	hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )	yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<b>infektiot</b>			kandidaasi emätintulehdus pneumonia sieni-infektiot bakteerituleh- dukset faryngiitti gastroenteriitti hengityshäiriöt riniitti suun kandidaasi			pseudomem- branoottinen koliitti (ks. kohta 4.4)
<b>veri ja imukudos</b>			leukopenia neutropenia eosinofilia			trombosyto- penia hemolyyttinen anemia
<b>immuuni- järjestelmä</b>			angioedeema yliherkkyys			anafylaktinen reaktio (ks. kohta 4.4)
<b>aineenvaih- dunta ja ravitseminen</b>			ruokahalutto- muus			
<b>psykkiset häiriöt</b>			hermostunei- suus unettomuus	agitaatio depersonalii- saatio		aggressiivisuus ahdistuneisuus delirium hallusinaatiot
<b>hermosto</b>		päänsärky	huimaus uneliaisuus makuu- aistimusten muutokset parestesiat			synkopee kouristukset heikentynyt tunto (hypestesia) psikomotorinen yliaktiivisuus hajuaistin puuttuminen haistamisharha makuu- aistin puuttuminen myasthenia gravis (ks. kohta 4.4)
<b>silmät</b>			näön huononeminen			
<b>kuulo ja tasapainoelin</b>			korviin liittyvät häiriöt vertigo			heikentynyt kuulo (kuurous ja/tai tinnitus mukaan lukien)

<b>sydän</b>			sydämen- tykytykset			kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4) arytmiat mukaan lukien kammiotaky- kardia (ks. kohta 4.4) QT-ajan pidentyminen elektrokardio- grammissa (ks. kohta 4.4)
<b>verisuonisto</b>			kuumat aallot			hypotensio
<b>hengityseli- met, rintakehä ja välikarsina</b>			hengenahdistus nenäverenvuoto			
<b>ruoansulatus- elimistö</b>	ripuli	oksentelu vatsakivut pahoinvointi	ummetus ilmavaivat dyspepsia gastriitti nielemishäiriöt vatsan turvotus kuiva suu röyhtäily suun haavaumat liiallinen syljeneritys löysät ulosteet	hampaiden värjäytyminen		haimatulehdus kielen värjäytyminen
<b>maksa ja sappi</b>			hepatiitti	poikkeava maksan toiminta kolestaattinen ikterus		maksan vajaatoiminta, joka johtaa harvoin kuolemaan (ks. kohta 4.4) vaikeaoireinen (fulminantti) maksatulehdus maksakuolio
<b>iho ja ihonalainen kudos</b>			ihottuma kutina urtikaria dermatiitti kuiva iho liikahikoilu	valoyliherkkyys- reaktio akuutti yleistynyt eksantematoot- tinen pustuloosi (AGEP)	yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)	Stevens- Johnsonin oireyhtymä toksinen epidermaalinen nekrolyysi erythema multiforme makulopapulaa- rinen ihottuma

<b>luusto, lihakset ja sidekudos</b>			nivelrikko lihaskipu selkäkipu niskakipu			nivelkipu
<b>munuaiset ja virtsatiet</b>			dysuria munuaiskiput			akuutti munuaisten vajaatoiminta interstitiaali-nefriitti
<b>sukupuolielimet ja rinnat</b>			vaginiitti metrorragia kiveksiin liittyvät häiriöt			
<b>yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			turvotus voimattomuus huonovointisuus uupumus kasvojen turvotus rintakivut kuume kipu perifeerinen turvotus			
<b>tutkimukset</b>		pienentynyt veren lymfosyyttien määrä lisääntynyt eosinofiilien, basofiilien, monosyyttien ja neutrofiilien määrä veren bikarbonaattipitoisuuden lasku	kohonneet ASAT-, ALAT- ja AFOS- sekä verensokeriarvot veren bilirubiini-, urea, kreatiniini-, kloridi- ja bikarbonaattipitoisuuden nousu poikkeava kalium- ja natriumpitoisuus veressä lisääntynyt verihiutaleiden määrä hematokriitin lasku			
<b>vammat ja myrkytykset</b>			toimenpiteiden jälkeiset komplikaatiot			

**Haittavaikutukset, jotka liittyvät mahdollisesti tai todennäköisesti *Mycobacterium avium* –kompleksin aiheuttamien infektioiden ehkäisyyn ja hoitoon; tiedot perustuvat kliinisiin tutkimuksiin ja markkinoille tulon jälkeiseen seurantaan. Nämä haittavaikutukset eroavat välittömästi vapautuvien (esim. tavalliset tabletit) tai depotmuotoisten valmisteiden raportoiduista haittavaikutuksista joko laadultaan tai yleisyydeltään.**

	hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )	yleinen ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )
<b>aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		ruokahaluttomuus	
<b>hermosto</b>		heitehuimaus päänsärky parestesiat makuaistimusten muutokset	heikentynyt tunto (hypestesia)
<b>silmät</b>		näön huononeminen	
<b>kuulo ja tasapainoelin</b>		kuuroutuminen	kuulon huononeminen tinnitus
<b>sydän</b>			sydämentykytys
<b>ruoansulatuselimistö</b>	ripuli vatsakipu pahoinvointi ilmavaivat epämukava tunne vatsassa löysät ulosteet		
<b>maksa ja sappi</b>			hepatiitti
<b>iho ja ihonalainen kudος</b>		ihottuma kutina	Stevens-Johnsonin oireyhtymä valoyliherkkyysoireyhtymä
<b>luusto, lihakset ja sidekudos</b>		nivelkipu	
<b>yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		uupumus	voimattomuus huonovointisuus

#### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista osoitteeseen Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 Fimea (www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)).

#### **4.9 Yliannostus**

Haittavaikutukset suositeltuja annoksia suuremmilla annoksilla olivat samankaltaisia kuin normaaliannosten jälkeen.

##### *Oireet*

Tyypillisiä makrolidiantibioottien yliannostuksen oireita ovat korjautuva kuulon heikkeneminen, vaikea pahoinvointi, oksentelu ja ripuli.

## Hoito

Yliannostustapauksissa annetaan tarvittaessa lääkehiiltä ja ryhdytään yleisiin oireenmukaisiin ja elintoimintoja tukeviin toimenpiteisiin.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

Atsitromysiini on atsalidien ryhmään kuuluva makrolidiantibiootti.

Molekyylirakentuu erytromysiini-A:n laktonirenkaasta, johon on lisätty typpi-atomi. Atsitromysiinin kemiallinen nimi on 9-deoksi-9a-atsa-9a-metyyli-9a-homo-erytromysiini A. Molekyylipaino on 749,0.

#### *Vaikutusmekanismi*

Atsitromysiinin vaikutusmekanismi perustuu bakteerien proteiinisynteesin estoon siten, että se sitoutuu 50S-alayksikköön estäen näin peptidien translokation.

#### *(Risti-)resistenssi*

Yleisesti eri bakteerilajien resistenssi makrolideille on raportoitu tapahtuvan kolmella mekanismilla, jotka liittyvät kohdealueen muuttumiseen, antibiootimodifikaatioon tai muuttuneeseen antibiootin kuljetukseen (effluksi). Streptokokeilla effluksi tapahtuu *mef*-geenien välityksellä ja seurauksena on makrolideihin rajoittuva resistenssi (M-fenotyyppi). Kohdemodifikaatiota ohjaa *erm*-geenien koodaamat metylaasit.

*Streptococcus pneumoniae*, A-ryhmän beetahemolyyttisten streptokokkien, *Enterococcus spp.* ja *Staphylococcus aureuksen*, mukaan lukien metisilliiniresistentti *S. aureus* (MRSA), kohdalla erytromysiinin, atsitromysiinin, muiden makrolidien ja linkosamidien kesken vallitsee täydellinen ristiresistenssi.

Penisilliiniherkät *S. pneumoniae* –kannat ovat todennäköisemmin herkkiä atsitromysiinille kuin penisilliiniresistentit *S. pneumoniae* –kannat. Metisilliiniresistentti *S. aureus* (MRSA) on epätodennäköisemmin herkkä atsitromysiinille kuin metisilliiniherkkä *S. aureus* (MSSA).

*S. pyogenesille*, *H. influenzaelle* ja *Enterobacteriella* kehittyy merkittävä resistenssi *in vitro* – ja *in vivo* – malleissa yhdeksän aktiiviainelisyksen jälkeen, kun laimennoslisyksen pitoisuus on lähellä kuolettavaa ja lisäys on  $\leq 1$  MIC. *S. aureukselle* lisäys on kolme laimennosta. *In vitro* resistenssin kehittyminen mutaation vuoksi on harvinaista.

#### Raja-arvot

Tyypillisten bakteeripatogeenien atsitromysiiniherkkyyden raja-arvot:

EUCAST:in (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) asettamat raja-arvot (2017):

patogeeni	herkkä (mg/l)	resistentti (mg/l)
<i>Staphylococcus spp.</i>	$\leq 1$	$> 2$
<i>Streptococcus</i> -ryhmät A, B, C ja G	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,125$	$> 4$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$

### *Herkkyys*

Hankitun resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti tiettyjen lajien kohdalla, ja paikalliset resistenssitiedot ovat toivottavia, erityisesti vaikeita infektiota hoidettaessa. Asiantuntijaa on konsultoitava sellaisissa tapauksissa, joissa paikallinen resistenssitilanne on sellainen, että aineen tehokkuus ainakin joidenkin infektiotyypin kohdalla on kyseenalainen.

Lajit, joiden kohdalla hankittu resistenssi voi olla ongelma: resistenssin esiintyvyys on 10 % tai suurempi vähintään yhdessä Euroopan unionin jäsenvaltiossa.

Taulukko: Atsitromysiinin antibakteerinen kirjo

<b>Lajit</b>
<b>Yleisesti herkät lajit</b>
<b>Aerobiset grampositiiviset</b>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> herkkä erytromysiinille herkkä penisilliinille
<i>Streptococcus pyogenes</i> herkkä erytromysiinille
<b>Aerobiset gramnegatiiviset</b>
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Escherichia coli</i> -ETEC
<i>Escherichia coli</i> -EAEC
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Legionella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i> herkkä erytromysiinille kohtalaisen herkkä erytromysiinille
<i>Pasteurella multocida</i>
<b>Anaerobiset</b>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Fusobacterium necrophorum</i>
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Porphyromonas</i> spp.
<i>Propionibacterium</i> spp.
<b>Muut mikro-organismit</b>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Listeria</i> spp.
<i>Mycobacterium avium</i> -kompleksi
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

<b>Lajit, joille hankinnainen resistenssi saattaa olla ongelma</b>
<b>Aerobiset grampositiiviset</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> herkkä metisilliinille
<i>Koagulaasinegatiivinen staphylococci</i> herkkä metisilliinille*
<i>Streptococcus pneumoniae</i> kohtalaisen herkkä penisilliinille resistentti penisilliinille kohtalaisen herkkä erytromysiinille
<i>Streptococcus pyogenes</i> kohtalaisen herkkä erytromysiinille
<i>Streptococci viridans</i> ryhmä kohtalaisen herkkä penisilliinille
<b>Aerobiset gramnegatiiviset</b>
<i>Moraxella catarrhalis</i> resistentti erytromysiinille
<b>Anaerobiset</b>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<b>Luonnostaan resistentit organismit</b>
<b>Aerobiset grampositiiviset</b>
<i>Corynebacterium</i> spp.
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococci</i> MRSA, MRSE
<i>Streptococcus pneumoniae</i> resistentti erytromysiinille resistentti penisilliinille & erytromysiinille
<i>Streptococcus pyogenes</i> resistentti erytromysiinille
<i>Streptococci viridans</i> ryhmä resistentti penisilliinille resistentti erytromysiinille
<b>Aerobiset gramnegatiiviset</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Anaerobiset</b>
<i>Bacteroides fragilis</i> -ryhmä

\* Resistenssi on yli 50 %.

### *Pediatriset potilaat*

Lapsilla suoritettujen tutkimusten tulosten arvioinnin perusteella atsitromysiiniä ei suositella malarian hoitoon monoterapiana eikä yhdistettynä klorokiini- tai artemisiinipohjaisiin lääkkeisiin, sillä tutkimukset eivät osoittaneet atsitromysiinihoidon olevan vähintään yhtä hyvä kuin tällä hetkellä komplisoitumattoman malarian hoitoon suositellut malarialääkkeet.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### *Imeytyminen*

Atsitromysiinin hyötyosuus oraalisen annon jälkeen on noin 37 %. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–3 tunnin kuluttua.

### *Jakautuminen*

Atsitromysiini jakautuu oraalisen annon jälkeen laajalti koko elimistöön. Farmakokineettisissä tutkimuksissa atsitromysiinipitoisuuden on osoitettu olevan huomattavasti suurempi kudoksissa (enintään 50-kertainen verrattuna plasmassa havaittuun enimmäispitoisuuteen) kuin plasmassa. Tämä viittaa siihen, että lääke sitoutuu voimakkaasti kudoksiin (vakaan tilan jakautumistilavuus on noin 31 l/kg). Keskimääräinen huippupitoisuus ( $C_{\max}$ ) 2–3 tuntia 500 mg:n kerta-annoksen jälkeen oli noin 0,4 µg/ml. Suositeltuja annoksia käytettäessä kertymistä seerumiin tai plasmassa ei esiinny. Kertymistä esiintyy kudoksissa, joissa lääkeainepitoisuus on paljon suurempi kuin seerumissa ja plasmassa. Kolmen vuorokauden kuluttua siitä, kun on annettu 500 mg kerta-annoksena tai jaettuina annoksina, keuhkoista mitattu pitoisuus on 1,3–4,8 µg/g, eturauhasesta 0,6–2,3 µg/g, nielurisasta 2,0–2,8 µg/g ja seerumista 0–0,3 µg/ml.

Perifeerisistä leukosyyteistä mitattu keskimääräinen huippupitoisuus on suurempi kuin yleisimpien patogeenien MIC<sub>90</sub>-arvot.

Kokeellisissa *in vitro* - ja *in vivo* -tutkimuksissa atsitromysiiniä kertyi fagosyytteihin ja se vapautui aktiivisen fagosytoosin avulla. Eläinkokeissa tämä prosessi vaikutti edistävän atsitromysiinin kertymistä kudoksiin.

Atsitromysiinin sitoutuminen plasman proteiineihin vaihtelee, ja seerumin pitoisuuden mukaan sitoutuminen vaihtelee 52-prosenttisesta (pitoisuus 0,005 µg/ml) 18-prosenttiseen (pitoisuus 0,5 µg/ml).

### *Biotransformaatio ja eliminaatio*

Terminaalinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa noudattaa 2–4 vuorokauden pituista deplektion puoliintumisaikaa kudoksissa. Vapaaehtoisilla iäkkäillä tutkimushenkilöillä (> 65-vuotiailla) havaittiin viiden vuorokauden kuurin jälkeen suuremmat (29 %) AUC-arvot kuin nuoremmilla vapaaehtoisilla (< 45-vuotiailla). Näitä eroja ei kuitenkaan katsota kliinisesti merkityksellisiksi, joten annoksen muuttamista ei suositella. Noin 12 % laskimoon annetusta annoksesta erittyy muuttumattomana virtsassa kolmen vuorokauden kuluessa. Tästä suurin osa erittyy ensimmäisen vuorokauden aikana. Ihmisen sapesta on havaittu kahden vuorokauden kuluttua viiden vuorokauden pituisesta hoitojaksosta enintään 237 µg/ml:n atsitromysiinipitoisuuksia, mukaan lukien 10 metaboliittia (jotka ovat muodostuneet N- ja O-demetylaation, desosamiini- ja aglykonirenkaiden hydroksylaation sekä kladinoosikonjugaatin pilkkoutumisen kautta). Nestekromatografisen menetelmän ja mikrobiologisten määritysten välinen vertailu viittaa siihen, että atsitromysiinin metaboliitit eivät ole mikrobiologisesti aktiivisia.

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Kun atsitromysiiniä annettiin 1 g:n oraalinen kerta-annos, keskimääräinen  $C_{\max}$  suureni 5,1 % ja keskimääräinen AUC<sub>0-120</sub> suureni 4,2 % lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodattumisnopeus 10–80 ml/min) sairastavilla potilailla verrattuna henkilöihin, joiden munuaistoiminta oli normaalia (GFR > 80 ml/min). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR < 10 ml/min) sairastavilla potilailla keskimääräinen  $C_{\max}$  suureni 61 % ja keskimääräinen AUC<sub>0-120</sub> 35 % verrattuna normaaliin.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei havaittu merkkejä atsitromysiinin farmakokinetiikan huomattavasta muuttumisesta seerumissa verrattuna henkilöihin, joiden maksa toimi normaalisti. Näillä potilailla atsitromysiiniä havaitaan normaalia enemmän virtsasta, mikä voi johtua maksassa tapahtuvan puhdistuman heikkenemisen kompensatiosta. Tietoa atsitromysiinin käytöstä vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ei ole.



#### *Iäkkäät henkilöt*

Atsitromysiinin farmakokinetiikka oli iäkkäillä miehillä samanlainen kuin nuorilla aikuisilla, mutta iäkkäillä naisilla havaittiin suurempia huippupitoisuuksia (30–50 % suuremmat). Merkitsevää kumuloitumista ei kuitenkaan havaittu.

#### *Pediatriset potilaat*

Farmakokineettisiä tutkimuksia on tehty lapsilla (ikä 4 kuukautta – 15 vuotta), jotka ovat saaneet kapseleita, rakeita tai suspensiota. Kun ensimmäisenä päivänä annettiin 10 mg/kg ja 2.–5. päivänä 5 mg/kg, saavutettiin hiukan aikuisia pienempi  $C_{max}$ , joka oli 224 µg/l 0,6–5-vuotiailla lapsilla ja kolmen vuorokauden annostelun jälkeen 383 µg/l 6–15-vuotiailla. 36 tunnin  $t_{1/2}$  oli vanhemmilla lapsilla samalla tasolla kuin aikuisilla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläinkokeissa, joissa on käytetty 40-kertaisia annoksia kliinisiin hoitoannoksiin verrattuna, atsitromysiinin todettiin aiheuttaneen palautuvaa fosfolipidoosia, mutta säännönmukaisesti niihin ei liittynyt toksikologisia seuraamuksia. Tämän löydöksen merkityksestä ihmisillä, jotka saavat atsitromysiiniä suositusten mukaisesti, ei ole tietoa.

Elektrofysiologiset tutkimukset ovat osoittaneet atsitromysiinin pitkittävän QT-intervallia.

#### *Karsinogeenisuus*

Pitkäaikaisia eläinkokeita karsinogeenisuuden arvioimiseksi ei ole tehty.

#### *Mutageenisuus*

*In vivo* ja *in vitro* -testimalleissa ei ole havaittu todisteita mahdollisista geneettisistä tai kromosomimutaatioista.

#### *Reproduktiotoksisuus*

Rotille tehdyissä sikiötoksisuustutkimuksissa ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia suun kautta annetun atsitromysiinin jälkeen. Rotilla 100 mg/kg/vrk:n ja 200 mg/kg/vrk:n atsitromysiiniannokset johtivat lievään sikiön luuston muodostumiseen hidastumiseen ja emon painon nousuun. Lieviä retardaatioita havaittiin rotilla tehdyissä peri- ja postnataalitutkimuksissa 50 mg/kg/vrk ja tätä suuremmilla atsitromysiiniannoksilla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Tabletin ydin*

kalsiumvetyfosfaatti  
hypromelloosi  
maissitärkkelys  
itärkkelys, esigelatinoitu  
selluloosa, mikrokiteinen  
magnesiumstearaatti  
natriumlauryylisulfaatti

#### *Päällyste*

hypromelloosi  
indigotiini (E 132, vain 500 mg tabletit)  
titaanidioksidi (E 171)  
polysorbaatti 80  
talkki

## **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**

250 mg tabletit on pakattu PVC/alumiiniläpipainopakkauksiin.  
Pakkauskoot: 2, 4, 6, 10 tablettia.

500 mg tabletit on pakattu PVC/alumiiniläpipainopakkauksiin.  
Pakkauskoot: 1, 2, 3, 6, 30 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Teva Sweden AB  
Box 1070  
251 10 Helsingborg  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

250 mg: 21204  
500 mg: 21205

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31.3.2006  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 08.11.2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.1.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Azithromycin ratiopharm 250 mg filmdragerade tabletter

Azithromycin ratiopharm 500 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

250 mg tabletter:

En tablett innehåller azitromycindihydrat i en mängd som motsvarar 250 mg azitromycin.

500 mg tabletter:

En tablett innehåller azitromycindihydrat i en mängd som motsvarar 500 mg azitromycin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter.

250 mg tabletter: Vita, avlånga, bikonvexa och filmdragerade tabletter försedda med märkningen ”AI 250” på den ena sidan.

500 mg tabletter: Ljusblå, avlånga, bikonvexa och filmdragerade tabletter försedda med brytskåra och märkningen ”AI 500” på den ena sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Azitromycin är avsett för behandling av följande bakteriella infektioner orsakade av mikroorganismer känsliga för azitromycin:

- nedre luftvägsinfektioner: akut bronkit och lindrig eller måttlig samhällsförvärvad pneumoni
- övre luftvägsinfektioner: sinuit och faryngit/tonsillit
- akut *otitis media*
- lindriga eller måttliga hud- och mjukdelsinfektioner, såsom flikkulit, cellulit, *erysipelas*
- okomplicerade infektioner i urinrör och livmoderhals orsakade av *Chlamydia trachomatis*

Officiella riktlinjer för ändamålsenlig användning av antibakteriella medel ska tas i betraktande.

Azitromycin ska inte utnyttjas som förstahandsalternativ inom geografiska områden där resistensen hos isolat uppgår till mer än 10 % (se avsnitt 5.1).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Behandlingstiderna vid olika indikationer är följande:

#### *Pediatriiska patienter över 45 kg samt vuxna*

Den totala dosen uppgår till 1 500 mg azitromycin, vilket ska fördelas på tre dagar (500 mg en gång dagligen). Alternativt kan dosen fördelas på fem dagar (500 mg på den första behandlingsdagen och därefter 250 mg en gång dagligen).

Vid behandling av okomplicerade infektioner i urinrör och livmoderhals som orsakats av *Chlamydia trachomatis* är dosern 1 000 mg som en peroral engångsdos.

Detta läkemedel kan användas för behandling av sinusit hos vuxna och ungdomar som fyllt minst 16 år.

#### *Pediatriisk population (barn under 45 kg)*

Tabletterna är inte indicerade för denna patientgrupp. Andra läkemedelsformer av azitromycin, t.ex. suspension, kan användas.

#### *Äldre patienter*

Samma doser som vid behandlingen av yngre vuxna rekommenderas även för äldre personer. Eftersom äldre patienter kan uppvisa proarytmiska tillstånd, rekommenderas dock försiktighet på grund av risken för möjlig uppkomst av arytmier eller torsades de pointes (se avsnitt 4.4).

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lindrig eller måttlig njurinsufficiens (GFR 10–80 ml/min) (se avsnitt 4.4).

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lindrig eller måttlig leverinsufficiens (Child-Pugh A eller B) (se avsnitt 4.4).

#### Administreringssätt

Azitromycintabletterna ska tas som en engångsdos en gång per dag. Tabletterna kan tas oberoende av måltiderna.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### *Allergiska reaktioner*

Liksom vid användningen av erytromycin och övriga makrolider, har allvarliga allergiska reaktioner såsom angioneurotiskt ödem och anafylaxi (i sällsynta fall fatala reaktioner), läkemedelsreaktioner med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) samt allvarliga dermatologiska reaktioner, såsom akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys rapporterats även med detta läkemedel. Vissa av dessa azitromycinutlösta reaktioner har lett till återkommande symtom och krävt en längre uppföljningstid och behandling än vanligt.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering krävs vid lindrig eller måttlig njurinsufficiens (GFR 10–80 ml/min). Försiktighet rekommenderas vid fall av grav njurinsufficiens (GFR < 10 ml/min), eftersom en ökning av den systemiska exponeringen för azitromycin konstaterats öka med 33 % hos dessa patienter (se avsnitt 5.2).

### *Nedsatt leverfunktion*

Azitromycin utsöndras främst via levern. Försiktighet ska därför iaktas hos patienter med någon betydande leversjukdom. Fall av leverinflammation med svåra symtom som lett till eventuellt livshotande leverfunktionsstörningar har rapporterats med azitromycin (se avsnitt 4.8). Patienterna har i vissa fall haft någon leversjukdom sedan tidigare eller använt också andra levertoxiska läkemedel.

Leverfunktionen ska kontrolleras omedelbart vid fall av tecken eller symtom på leverfunktionsstörningar, såsom plötslig svaghetskänsla med gulsot, mörkfärgad urin, tendens till blödningar eller leverencefalopati. Om störningar i leverns funktion uppkommer, ska behandlingen med azitromycin avbrytas.

### *Ergotalkaloider och azitromycin*

Ergotism har konstaterats hos patienter som behandlats med ergotalkaloidderivat då de dessutom gets behandling med vissa makrolidantibiotika. Inga data gällande eventuella interaktioner mellan ergotalkaloider och azitromycin förekommer dock. På grund av den teoretiska risken för ergotism ska ändå azitromycin och ergotalkaloider inte användas samtidigt (se avsnitt 4.5).

### *Förlängd QT-tid*

Förlängd repolarisation och QT-tid, vilka är förknippade med en risk för uppkomst av hjärtarytmier och torsades de pointes, har observerats i samband med makrolidbehandlingar (inklusive azitromycin) (se avsnitt 4.8). Eftersom följande situationer kan öka risken för kammararytmier (även torsades de pointes), och dessa arytmier å sin sida kan leda till hjärtstopp, ska försiktighet iaktas vid administrering av azitromycin till patienter med proarytmiska tillstånd (gäller särskilt kvinnor och äldre patienter), d.v.s. patienter:

- med kongenital eller förvärvad QT-förlängning
- som för närvarande behandlas med övriga aktiva substanser som förlänger QT-tiden, såsom antiarytmika av klass IA (kinidin och prokainamid) eller III (dofetilid, amiodaron och sotalol), cisaprid eller terfenadin, antipsykotika (t.ex. pimozid), antidepressiva medel (t.ex. citalopram) eller fluorokinoloner (t.ex. moxifloxacin eller levofloxacin)
- med elektrolytrubbningar, särskilt hypokalemi eller hypomagnesemi
- med kliniskt betydande bradykardi, hjärtarytmier eller svår hjärtsvikt.

### **Vid förskrivning av azitromycin bör följande detaljer observeras:**

Azithromycin ratiopharm filmdragerade tabletter lämpar sig inte för behandling av svåra infektioner som kräver att höga nivåer av antibiotika i blodet uppnås fort.

Inom de geografiska områden där resistens mot erytromycin A förekommer i hög grad, är det särskilt viktigt att observera att känsligheten för azitromycin och övriga antibiotika varierar.

### *Pneumoni*

Resistensen hos *Streptococcus pneumoniae* mot azitromycin och övriga makrolidantibiotika har konstaterats vara hög (> 30 %) i vissa länder inom Europa (se avsnitt 5.1). Detta bör observeras vid behandling av infektioner orsakade av *Streptococcus pneumoniae*.

### *Mjukdelsinfektioner*

Den primära mikroben bakom mjukdelsinfektioner, *Staphylococcus aureus*, är ofta resistent mot azitromycin. Mikrobkänslighet ska därför bestämmas innan mjukdelsinfektioner behandlas med azitromycin.

### *Faryngit/tonsillit*

Azitromycin är inte ett förstahandsläkemedel vid behandling av faryngit och tonsillit orsakade av *Streptococcus pyogenes*. Vid behandling av dessa sjukdomar och akut reumatisk feber är penicillin förstahandsalternativet.

### *Sinuit*

Azitromycin är i allmänhet inte förstahandsalternativet för behandling av sinuit.

### *Akut otitis media*

Azitromycin är i allmänhet inte förstahandsalternativet för behandling av akut *otitis media*.

### *Infekterade brännskador*

Azitromycin är inte indicerat för behandling av infekterade brännskador.

### *Könssjukdomar*

Vid fall av könssjukdomar ska samtidig *T. pallidum*-infektion uteslutas.

### *Superinfektioner*

Patienterna ska även övervakas för fall av superinfektioner orsakade av sjukdomsalstrande organismer som inte reagerar på azitromycin, såsom svampar. En superinfektion kan kräva ett avbrytande av azitromycinbehandlingen och ett insättande av adekvata åtgärder.

### *Neurologiska eller psykiska sjukdomar*

Försiktighet ska iaktas om azitromycin ges till patienter med neurologiska eller psykiska besvär.

### *Myasthenia gravis*

Förvärrade symtom på, och återkomst av, *myasthenia gravis* har också rapporterats hos patienter som behandlats med azitromycin (se avsnitt 4.8).

### *Diarré orsakad av Clostridium difficile*

Diarré orsakad av *Clostridium difficile* kan förekomma vid användning av nästan alla antibakteriella medel, inklusive azitromycin, och kan variera i svårhetsgrad från mild diarré till dödlig kolit. Behandling med antibakteriella medel påverkar den normala florans i kolon, vilket kan leda till överväxt av *C. difficile*.

*C. difficile* bildar toxinerna A och B, vilka bidrar till uppkomsten av diarré orsakad av *Clostridium difficile*. De stammar av *C. difficile* som bildar mycket potenta toxiner orsakar ökad morbiditet och mortalitet eftersom dessa infektioner kan svara dåligt på en antimikrobiell behandling och kan kräva kolektomi. Risken för möjlig diarré orsakad av *C. difficile* ska därför observeras alltid om patienter uppvisar diarré efter en behandling med antibiotika. En noggrann medicinsk anamnes är nödvändig eftersom diarré orsakad av *Clostridium difficile* har rapporterats kunna inträffa över två månader efter administrering av antibakteriella medel. Om pseudomembranös kolit orsakad av azitromycin uppkommer, ska läkemedel som dämpar tarmmotiliteten inte användas.

### *Långtidsbehandling*

Erfarenhet av effekt och säkerhet vid långtidsbehandling saknas för nämnda indikationer. Vid förekomst av ofta återkommande infektioner ska någon annan antibiotika övervägas.

### *Infektioner orsakade av Mycobacterium avium-komplex hos barn*

Säkerhet och effekt av azitromycin vid behandling och förebyggande av infektioner orsakade av *Mycobacterium avium*-komplex (MAC) hos barn har inte påvisats.

### *Hjälpämnen: Natrium*

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

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

### *Antacida*

I en farmakokinetisk studie som undersökte effekterna 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 får inte ta dessa bägge läkemedel vid samma klockslag.

Azitromycin ska tas minst två timmar före eller två timmar efter en dos antacida.

Då depotgranulat med azitromycin avsedda för oral lösning gavs samtidigt med ett preparat innehållande aluminium- och magnesiumhydroxid (20 ml) sågs ingen effekt på varken absorptions hastighet eller total upptagen mängd azitromycin.

### *Cetirizin*

En femdagars kur med azitromycin i kombination med cetirizindoser på 20 mg (vid steady-state) ledde inte till några farmakokinetiska interaktioner eller betydande förändringar i QT-tid hos friska frivilliga försökspersoner.

### *Digoxin och kolkicin (P-gp-substrat)*

En samtidig administrering av makrolidantibiotika, inklusive azitromycin, och Pgp-substrat som t.ex. digoxin och kolkicin, har rapporterats resultera i ökade serumkoncentrationer av P-gp-substratet. Detta bör beaktas vid fall av samtidig behandling med azitromycin och P-gp-substrat, såsom digoxin.

### *Zidovudin*

Engångsdoser på 1 000 mg och upprepade doser på 600 mg eller 1 200 mg av azitromycin hade endast liten effekt på farmakokinetiken i plasma eller urinutsöndringen av zidovudin och dess glukuronidmetabolit. Vid administreringen av azitromycin ökade däremot koncentrationen av de aktiva, fosforylerade metaboliterna av zidovudin i perifera mononukleära blodceller. Den kliniska signifikansen av denna observation är oklar, men den kan vara till nytta för patienten.

### *Didanosin/dideoxyinosin*

Då sex frivilliga, HIV-positiva patienter gavs dagliga azitromycindoser på 1 200 mg och dagliga didanosindoser på 400 mg observerades ingen inverkan på farmakokinetiken vid steady-state för didanosin i jämförelse mot situationen med placebo.

### *Cytokrom P450*

Azitromycin interagerar inte nämnvärt med leverns cytokrom P-450-system och antes inte orsaka samma typer av farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner som erytromycin eller andra makrolider. Inducering av cytokrom P-450 eller inaktivering via metaboliters bindning till cytochromer sker ej med azitromycin.

### *Ergotalkaloider*

På grund av en teoretisk risk för ergotism ska azitromycin inte användas samtidigt med ergotalkaloider (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska studier har utförts för klarläggande av interaktioner mellan azitromycin och följande läkemedel som i betydande grad metaboliseras via cytokrom P-450-systemet:

### *Atorvastatin*

Samtidig administrering av atorvastatin (10 mg dagligen) och azitromycin (500 mg dagligen) påverkade inte plasmakoncentrationerna av atorvastatin (enligt en metod som baserar sig på hämning av HMG CoA-reduktas). Fall av rabdomyolys hos patienter som behandlats med azitromycin tillsammans med statiner har dock rapporterats efter marknadsintroduktion.

### *Karbamazepin*

Inga betydande förändringar i halterna av karbamazepin eller dess aktiva metaboliter i plasma konstaterades



i farmakokinetiska interaktionsstudier utförda hos friska, frivilliga försökspersoner som fick azitromycin samtidigt.

#### *Orala antikoagulantia av kumarintyp*

I en farmakokinetisk interaktionsstudie med friska, frivilliga försökspersoner ändrade azitromycin inte den antikoagulerande effekten hos en engångsdos på 15 mg warfarin. I samband med uppföljningen efter marknadsintroduktion har en förstärkt antikoagulationseffekt observerats efter samtidig administrering av azitromycin och orala antikoagulantia av kumarintyp. Trots att inget orsakssamband har fastställts bör uppmärksamhet fästas vid frekvensen för kontroll av protrombintiden då azitromycin ges i kombination med orala antikoagulantia.

#### *Ciklosporin*

I en farmakokinetisk studie på friska, frivilliga försökspersoner administrerades orala azitromycindoser på 500 mg/dag under 3 dagar följt av en oral engångsdos på 10 mg ciklosporin/kg. Resultatet blev en signifikant ökning av  $C_{\max}$  och  $AUC_{0-5}$  för ciklosporin. En eventuell samtidig administrering bör därför övervägas noggrant innan den sätts in. Om en samtidig behandling anses nödvändig, ska ciklosporinhalterna följas noga och dosen justeras enligt mätresultaten.

#### *Efavirenz*

Inga kliniskt signifikanta interaktioner observerades då engångsdoser på 600 mg azitromycin gavs i kombination med engångsdoser på 400 mg av efavirenz i sju dagars tid.

#### *Flukonazol*

En engångsdos på 1 200 mg azitromycin inverdade inte på farmakokinetiken hos samtidigt administrerat flukonazol (engångsdos på 800 mg). Samtidigt administrerat flukonazol inverdade inte på totalexponeringen eller halveringstiden för azitromycin. En kliniskt sett obetydlig minskning (18 %) av  $C_{\max}$  för azitromycin konstaterades dock.

#### *Indinavir*

Azitromycin hade ingen statistiskt sett signifikant inverkan på farmakokinetiken hos indinavir då engångsdoser på 1 200 mg azitromycin gavs i kombination med tre indinavirdoser på 800 mg per dag i fem dagars tid.

#### *Metylprednisolon*

I farmakokinetiska interaktionsstudier med friska, frivilliga försökspersoner sågs inga signifikanta effekter på farmakokinetiken hos metylprednisolon.

#### *Midazolam*

Inga kliniskt signifikanta förändringar i farmakokinetik eller -dynamik av en engångsdos på 15 mg midazolam konstaterades hos friska, frivilliga försökspersoner som samtidigt fick azitromycin i doser på 500 mg under tre dagar.

#### *Nelfinavir*

En samtidig administrering av azitromycin (1 200 mg) och nelfinavir vid steady-state (750 mg tre gånger per dag) ledde till förhöjda halter av azitromycin. Inga kliniskt signifikanta biverkningar konstaterades dock, och kombinationen kräver ingen dosjustering.

#### *Rifabutin*

En samtidig administrering av azitromycin och rifabutin inverdade inte på halterna av någotdera läkemedlet i serum.

Neutropeni har konstaterats hos personer som samtidigt behandlats med azitromycin och rifabutin. Trots att neutropeni konstaterats i samband med rifabutin, har ett möjligt orsakssamband med den samtidigt azitromycinbehandlingen inte bekräftats (se avsnitt 4.8).

### *Sildenafil*

Azitromycin (500 mg dagligen i tre dagar) konstaterades inte orsaka några förändringar i AUC eller  $C_{\max}$  för sildenafil eller dess huvudsakliga metabolit i blodcirkulationen vid en studie hos friska, frivilliga män.

### *Terfenadin*

Inga bevis på interaktioner mellan azitromycin och terfenadin har rapporterats i samband med farmakokinetiska studier.

I sällsynta rapporterade fall har sådana interaktioner inte helt kunnat uteslutas, men det föreligger ändå inga absoluta bevis för interaktioner heller.

Försiktighet ska iaktas om azitromycin ges tillsammans med terfenadin.

### *Teofyllin*

Tecken på kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner observerades inte då azitromycin och teofyllin gavs samtidigt till friska, frivilliga försökspersoner.

### *Triazolam*

I en studie med 14 friska, frivilliga försökspersoner ledde samtidigt administrerat azitromycin (500 mg på dag 1 och 250 mg på dag 2) inte till betydande effekter på de farmakokinetiska parametrarna för 0,125 mg triazolam administrerat på dag 2 då man jämförde mot en kombination av triazolam och placebo.

### *Trimetoprim/sulfametoxazol*

Då trimetoprim/sulfametoxazol och azitromycin gavs som en kombination där trimetoprim/sulfametoxazol (160 mg/800 mg) gavs i sju dagars tid och en engångsdos på 1 200 mg azitromycin på dag sju, konstaterades inga signifikanta effekter på maximal koncentration av, totalexponering för, eller utsöndring i urinen av trimetoprim eller sulfametoxazol. Halterna av azitromycin i serum var likartade som i andra utförda studier.

### *Cisaprid*

Cisaprid metaboliseras vid CYP3A4 i levern. Eftersom makrolider hämmar funktionen hos detta enzym, kan ett samtidigt bruk av cisaprid leda till förlängd QT-tid, kammararytmier och torsades de pointes.

### *Astemizol, alfentanil*

Man känner inte till några interaktioner med astemizol eller alfentanil. Försiktighet ska dock iaktas om dessa läkemedel ges samtidigt med azitromycin, eftersom förstärkta effekter beskrivits i samband med samtidigt bruk med makrolidantibiotikan erytromycin.

### *Läkemedel som förlänger QT-tiden*

Azitromycin får inte ges samtidigt med övriga läkemedel som förlänger QT-tiden (se avsnitt 4.4).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### *Graviditet*

Adekvata data från användningen av azitromycin hos gravida kvinnor saknas. I reproduktionstoxikologiska studier på djur konstaterades azitromycin passera placenta, men inga teratogena effekter observerades dock (se avsnitt 5.3). Säkerhet av azitromycin i samband med graviditet hos människa har dock inte bekräftats och azitromycin ska därför användas endast i situationer där nyttan av en behandling överskrider de möjliga riskerna.

### *Amning*

Azitromycin har rapporterats utsöndras i bröstmjölk hos människa, men tillräckliga och välkontrollerade kliniska studier hos ammande kvinnor med hjälp av vilka man skulle kunnat utreda farmakokinetiken för utsöndringen av azitromycin i bröstmjölk saknas. Eftersom många ämnen utsöndras i bröstmjölk, ska azitromycin inte användas vid behandling av ammande kvinnor om inte den behandlande läkaren anser att nyttan överskrider de eventuella riskerna för barnet.

### Fertilitet

I fertilitetsstudier hos råttor konstaterades en nedgång i antalet dräktigheter efter administrering av azitromycin. Betydelsen av detta fynd för människa är okänd.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Azithromycin ratiopharm har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Risken för biverkningar, såsom svindel och kramp, ska dock observeras.

## 4.8 Biverkningar

I samband med kliniska studier förekom biverkningar hos cirka 13 % av alla patienter. Störningar i magtarmkanalen var vanligast.

I följande tabell över biverkningar presenteras de biverkningar som observerats i kliniska studier och rapporterats i samband med klinisk erfarenhet efter marknadsintroduktion grupperade enligt organsystem och frekvens. Biverkningarna presenteras enligt fallande allvarlighetsgrad inom varje frekvensgrupp.

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<b>Infektioner och infestationer</b>			candidiasis, vaginit, pneumoni, svampinfektioner, bakteriella infektioner, faryngit, gastroenterit, andningsstörningar, rinit, oral candidiasis			pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.4)
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			leukopeni, neutropeni, eosinofili			trombocytopeni, hemolytisk anemi
<b>Immunsystemet</b>			angioödem, överkänslighet			anafylaktiska reaktioner (se avsnitt 4.4)
<b>Metabolism och nutrition</b>			aptitlöshet			
<b>Psykiska störningar</b>			nervositet, sömnlöshet	agitation, depersonalisation		aggressivitet, ångest, delirium, hallucinationer

<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		huvudvärk	svindel, dåsigheit, dysgeusi, parestesier			synkope, kramper, hypestesi, psykomotorisk hyperaktivitet, anosmi, lukthallucinationer, ageusi, <i>myasthenia gravis</i> (se avsnitt 4.4)
<b>Ögon</b>			nedsatt syn			
<b>Öron och balansorgan</b>			öronbesvär, vertigo			hörselnedsättning (inklusive dövhet och/eller tinnitus)
<b>Hjärtat</b>			palpitationer			torsades de pointes (se avsnitt 4.4); arytmier, inklusive kammartakykardi (se avsnitt 4.4); förlängd QT-tid vid EKG (se avsnitt 4.4)
<b>Blodkärl</b>			heta vallningar			hypotoni
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>			dyspné, näsblod			
<b>Magtarmkanalen</b>	diarré	kräkningar, buksmärtor, illamående	förstoppning, flatulens, dyspepsi, gastrit, sväljsvårigheter, svullen buk, muntorrhet, rapningar, sår i munslemhinnan, överdriven salivproduktion, lös avföring	missfärgade tänder		pankreatit, missfärgad tunga

<b>Lever och gallvägar</b>			hepatit	avvikelser i leverns funktion, kolestatisk ikterus		leverinsufficiens som i sällsynta fall kan leda till döden (se avsnitt 4.4), fulminant hepatit, levernekros
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			hudutslag, klåda, urtikaria, dermatit, torr hud, överdriven svettning	ljusöverkänslighetsreaktioner, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)	läkemedelsöverkänslighetssyndrom (DRESS)	Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, <i>erythema multiforme</i> , makulopapulärt eksem
<b>Muskuloskeletal a systemet och bindväv</b>			artros, muskelsmärter, ryggont, nacksmärter			
<b>Njurar och urinvägar</b>			dysuri, njursmärter			akut njurinsufficiens, interstitiell nefrit
<b>Reproduktionso rgan och bröstkörtel</b>			vaginit, metrorragi, störningar som rör testiklarna			
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringss tället</b>			ödem, kraftlöshet, sjukdomskänsla, utmattning, svullnad i ansiktet, bröstsmärter, feber, smärta, perifert ödem			

<b>Undersökningar</b>		sänkt lymfocyt-mängd i blodet, ökad mängd eosinofiler, basofiler, monocyter och neutrofiler i blodet, sänkt natriumbi-karbonathalt i blodet	förhöjt ASAT, ALAT, AFOS och blodsocker, förhöjda halter av bilirubin, urea, kreatinin, klorid och bikarbonat i blodet, avvikande halter av kalium och natrium i blodet, ökad trombocythalt i blodet, sänkt hematokrit			
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>			komplikationer efter ingrepp			

**Biverkningar som har ett möjligt eller sannolikt samband med profylax och behandling mot *Mycobacterium avium-komplex* (MAC) - data baserat på kliniska prövningar och uppföljning efter marknadsintroduktion. Dessa biverkningar skiljer sig från dem som rapporterats med formuleringar med omedelbar (vanliga tableter) eller modifierad frisättning (depotpreparat), både vad gäller typ och frekvens:**

	<b>Mycket vanliga (≥ 1/10)</b>	<b>Vanliga (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Mindre vanliga (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>
<b>Metabolism och nutrition</b>		aptitlöshet	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		svindel, huvudvärk, parestesier, dysgeusi	hypestesi
<b>Ögon</b>		nedsatt syn	
<b>Öron och balansorgan</b>		dövhet	nedsatt hörsel, tinnitus
<b>Hjärtat</b>			palpitationer
<b>Magtarmkanalen</b>	diarré, buksmärtor, illamående, flatulens, obehagskänslor i magen, lös avföring		
<b>Lever och gallvägar</b>			hepatit
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		hudutslag, klåda	Stevens-Johnsons syndrom, ljusöverkänslighetsreaktioner
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>		artralgi	

<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>		utmattning	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:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

## 4.9 Överdoser

Över stora doser orsakar likartade biverkningar som normala doser.

#### *Symtom*

Typiska symtom på överdosering med makrolidantibiotika är en reversibel hörselnedsättning, gravt illamående, kräkningar och diarré.

#### *Behandling*

Vid fall av överdosering ska medicinskt kol och symtomatiska samt understödjande åtgärder sätts in enligt behov.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk; makrolider

ATC-kod: J01FA10

Azitromycin är ett makrolidantibiotikum som tillhör gruppen azalider.

Azitromycin är utvecklad från erytromycin A och bildas genom att en kväveatom insätts i laktoringen hos detta ämne. Det kemiska namnet för azitromycin är 9-deoxy-9a-aza-9a-metyl-9a-homoerytromycin A och dess molekylvikt är 749,0.

#### *Verkningsmekanism*

Verkningsmekanismen hos azitromycin baserar sig på en hämning av bakteriernas proteinsyntes via bindning till subenheten 50S, vilket hämmar peptidernas translokalisering.

#### *(Kors)resistens*

Generellt sett har makrolidresistens hos bakterier rapporterats uppkomma via tre olika mekanismer som har att göra med förändringar i målstrukturerna, modifiering av antibiotikan eller en modifiering av läkemedelseffluxen. Hos streptokocker sker effluxen via *mef*-generna vilket leder till en resistens begränsad till makrolider (M-fenotyp). Förändringarna i målstrukturerna styrs av de metylaser som kodas av *erm*-generna.

Komplett korsresistens förekommer mellan erytromycin, azitromycin, övriga makrolider och linkosamid för *Streptococcus pneumoniae*, betahemolytiska streptokocker ur grupp A, *Enterococcus spp.* och *Staphylococcus aureus*.

Penicillinkänsliga stammar av *S. pneumoniae* är med större sannolikhet känsliga för azitromycin än penicillinresistenta stammar. Meticillinresistenta *S. aureus* (MRSA) är med större sannolikhet resistenta mot azitromycin än meticillinkänsliga *S. aureus* (MSSA).

Betydande resistens i både *in vitro*- och *in vivo*-modeller konstaterades för *S. pyogenes*, *H. influenzae* och *Enterobacteriaceae* efter tillägg av nio aktivämnen då utspädningskoncentrationen var nära dödlig och ökningen  $\leq 1$  MIC. För *S. aureus* var ökningen tre utspädningar. Utveckling av *in vitro*-resistens via mutationer är sällsynt.

#### Gränsvärden (brytpunkter)

Gränsväden för azitromycinkänslighet hos typiska bakteriella patogener:

Följande gränsvärden är definierade av EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (2017).

Patogen	Känslig (mg/ml)	Resistent (mg/ml)
<i>Staphylococcus spp.</i>	$\leq 1$	$> 2$
<i>Streptococcus</i> -grupperna A, B, C och G	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,125$	$> 4$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$

#### Känslighet

Prevalensen för resistens kan variera geografiskt och över tiden för vissa arter och lokal information angående resistens är önskvärd, i synnerhet vid behandling av allvarliga infektioner. Sakkunnig bör konsulteras i fall där det lokala resistensläget är sådant att läkemedlets effekt i samband med vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

Arter hos vilka förvärvad resistens kan vara ett problem:

Förekomsten av resistens är 10 % eller mer i minst ett land inom den Europeiska unionen.

Tabell: Antibakteriellt spektrum för azitromycin

Arter
<b>Arter som i allmänhet är känsliga</b>
<b>Aeroba, grampositiva mikroorganismer</b>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> erytromycinkänslig penicillinkänslig
<i>Streptococcus pyogenes</i> erytromycinkänslig



<b>Aeroba, gramnegativa mikroorganismer</b>
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Escherichia coli</i> -ETEC
<i>Escherichia coli</i> -EAEC
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Legionella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i> erytromycinkänslig måttligt känslig för erytromycin
<i>Pasteurella multocida</i>
<b>Anaeroba mikroorganismer</b>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Fusobacterium necrophorum</i>
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Porphyromonas</i> spp.
<i>Propionibacterium</i> spp.
<b>Övriga mikroorganismer</b>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Listeria</i> spp.
<i>Mycobacterium avium</i> -komplex
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<b>Arter hos vilka förvärvad resistens kan utgöra ett problem</b>
<b>Aeroba, grampositiva mikroorganismer</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> meticillinkänslig
<i>Koagulasnegativa stafylokocker</i> meticillinkänslig *
<i>Streptococcus pneumoniae</i> måttligt känslig för penicillin resistent mot penicillin måttligt känslig för erytromycin
<i>Streptococcus pyogenes</i> måttligt känslig för erytromycin
<i>Streptococci viridans</i> -gruppen måttligt känslig för penicillin
<b>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</b>
<i>Moraxella catarrhalis</i> resistent mot erytromycin
<b>Anaeroba mikroorganismer</b>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.

<b>Naturligt resistenta organismer</b>
<b>Aeroba, grampositiva mikroorganismer</b>
<i>Corynebacterium</i> spp.
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococci</i> MRSA, MRSE
<i>Streptococcus pneumoniae</i> resistent mot erytromycin resistent mot penicillin & erytromycin
<i>Streptococcus pyogenes</i> resistent mot erytromycin
<i>Streptococci viridans</i> -gruppen resistent mot penicillin resistent mot erytromycin
<b>Aeroba, gramnegativa mikroorganismer</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Anaeroba mikroorganismer</b>
<i>Bacteroides fragilis</i> -gruppen

\* Resistens över 50 %.

#### *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 studier inte fastställt att azitromycin skulle vara minst lika bra som de läkemedel som idag rekommenderas för behandling av okomplicerad malaria.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### *Absorption*

Biotillgängligheten för oralt administrerat azitromycin är cirka 37 %. Maximal halt i plasma uppnås inom 2–3 timmar efter administrering.

### *Distribution*

Oralt administrerat azitromycin distribueras i hög grad i hela organismen. Farmakokinetiska studier har visat att azitromycinhalten i vävnader är betydligt högre än motsvarande halt i plasma (högst 50 gånger så stor som den maximala halten i plasma). Detta tyder på att läkemedlet skulle bindas mycket kraftigt till vävnader (distributionsvolymen vid steady-state är cirka 31 l/kg). Den maximala halten i plasma ( $C_{max}$ ) 2–3 timmar efter en engångsdos på 500 mg är i medeltal cirka 0,4 mikrog/ml. Vid rekommenderade doser ackumuleras azitromycin inte i serum eller plasma. Tre dygn efter 500 mg som engångsdos eller i delade doser uppmättes halter på 1,3–4,8 mikrog/g i lungorna, 0,6–2,3 mikrog/g i prostata, 2,0–2,8 mikrog/g i tonsillerna och 0–0,3 mikrog/g i serum.

Den maximala halten i perifera leukocyter är i medeltal högre än  $MIC_{90}$  för de allmännaste patogenerna.

I experimentella studier *in vitro* och *in vivo* ansamlades azitromycin i fagocyterna, varifrån läkemedlet frigjordes via aktiv fagocytos. I djurförsök såg denna process ut att främja ansamlingen av azitromycin i vävnaderna.

Bindningen av azitromycin till plasmaproteinerna varierar beroende på läkemedelshalten i serum på så vis att den är 52 % vid en halt på 0,005 mikrog/ml och 18 % vid en halt på 0,5 mikrog/ml.

### *Metabolism och eliminering*

Den terminala halveringstiden för elimineringsfasen i plasma återspeglar halveringstiden på 2–4 dygn i vävnaderna. Hos friska, frivilliga, äldre försökspersoner (> 65 år) observerades högre (29 %) AUC-värden efter en kur på fem dygn än hos yngre, frivilliga försökspersoner (< 45 år). Dessa skillnader anses ändå inte vara kliniskt betydande och inga dosjusteringar rekommenderas därmed. Cirka 12 % av en intravenös dos utsöndras i oförändrad form i urinen inom tre dygn. Största delen utsöndras under det första dygnet. I galla hos människa har azitromycinhalter på högst 237 mikrog/ml (inklusive 10 metaboliter som bildats via N- och O-demetylation, hydroxylation av desosamin- och aglykonringarna samt via spjälkning av kladoskonjugat) uppmätts efter två dygn av en behandlingsperiod på totalt fem dagar. En jämförelse mellan vätskekromatografi och mikrobiella analyser tyder på att metaboliterna av azitromycin inte är mikrobiologiskt aktiva.

### Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

#### *Nedsatt njurfunktion*

Då 1 g azitromycin gavs som peroral engångsdos ökade medelvärdet för  $C_{max}$  med 5,1 % och medelvärdet för  $AUC_{0-120}$  med 4,2 % hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet 10–80 ml/min) i jämförelse mot patienter med normal njurfunktion (GFR > 80 ml/min). Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR < 10 ml/min) ökade medelvärdet för  $C_{max}$  med 61 % och medelvärdet för  $AUC_{1-120}$  med 35 % i jämförelse mot patienter med normal njurfunktion.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Inga tecken på betydande förändringar i azitromycins farmakokinetik i serum har observerats hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion i jämförelse mot patienter med normal leverfunktion. Hos dessa patienter konstateras en ökad mängd azitromycin i urinen, vilket kan bero på en kompensation av den försvagade metabolismen i levern. Information om bruk av azitromycin i samband med gravt nedsatt leverfunktion saknas.

#### *Äldre patienter*

Farmakokinetiken hos äldre män var likartad med farmakokinetiken hos yngre män, men hos äldre kvinnor konstaterades däremot ökade toppkoncentrationer (30–50 % högre än vanligt). Ingen betydande kumulation konstaterades dock.

#### *Pediatrisk population*

Farmakokinetiska studier har utförts hos barn (i åldern 4 månader–15 år) som behandlats med kapslar, granulat eller suspension. Då barnen gavs 10 mg/kg på dag 1 och 5 mg/kg på dagarna 2–5 var  $C_{max}$  något lägre än hos vuxna (224 mikrog/l hos barn i åldern 0,6–5 år och efter tre dygn 383 mikrog/l hos barn i åldern 6–15 år). Halveringstiden  $t_{1/2}$  vid 36 timmar var densamma hos äldre barn som hos vuxna.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I djurstudier, där man givit den aktiva substansen i koncentrationer som var 40 gånger högre än de som används i klinisk verksamhet, konstaterades azitromycin orsaka reversibel fosfolipidos, men i regel dock utan toxikologiska följder. Information gällande eventuell relevans av detta fynd hos människa, i fall där normala doser används, saknas.

Elektrofysiologiska studier har visat att azitromycin förlänger QT-intervall.

#### *Karcinogenitet*

Långtidsstudier med djur har inte genomförts för att utvärdera karcinogeniteten.

### *Mutagenitet*

Inga bevis på möjliga genetiska mutationer eller kromosommutationer har observerats i testmodeller varken *in vivo* eller *in vitro*.

### *Reproduktionstoxicitet*

Inga teratogena effekter observerades i fostertoxicitetsstudier med oralt administrerat azitromycin hos råtta. Hos råttor ledde azitromycindoser på 100 och 200 mg/kg kroppsvikt/dag till lätta retardationer i fetal benbildning och i viktökningen hos moderdjuret. I peri-/postnatala studier hos råtta observerades lätta retardationer efter behandling med azitromycin 50 mg/kg kroppsvikt/dag och mer.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Tablettkärna*

kalciumvätefosfat  
hypromellos  
majsstärkelse  
pregelatiniserad stärkelse  
mikrokristallin cellulosa  
magnesiumstearat  
natriumlaurilsulfat.

#### *Dragering*

hypromellos  
indigotin (E 132, endast i 500 mg tabletten)  
titandioxid (E 171)  
polysorbat 80  
talk.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Tabletterna på 250 mg är förpackade i blisterförpackningar av PVC/aluminium. Förpackningar på 2, 4, 6 och 10 tabletter.

Tabletterna på 500 mg är förpackade i blisterförpackningar av PVC/aluminium. Förpackningar på 1, 2, 3, 6 och 30 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Teva Sweden AB  
Box 1070  
251 10 Helsingborg  
Sverige

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

250 mg: 21204  
500 mg: 21205

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 31.3.2006  
Datum för den senaste förnyelsen: 08.11.2009

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

12.1.2021