

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Azithromycin Orion 250 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää atsitromysiinidihydraattia, joka vastaa 250 mg atsitromysiiniä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää 5,1 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kapselinmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella ovat merkinnät ”AZ” ja ”250”. Tabletin koko on noin 13,7 x 6,8 mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Atsitromysiinille herkkien bakteerien aiheuttamat ylempien hengitysteiden infektiot (mukaan lukien sinuiitti, faryngiitti/tonsilliitti ja välikorvatulehdukset), alempien hengitysteiden infektiot (kuten bronkiitti ja pneumonia) sekä ihon ja pehmytkudosten infektiot.

*Chlamydia trachomatiksen* aiheuttamat komplisoitumattomat sukupuolitaudit miehillä ja naisilla (komplisoituneen klamydiainfektion merkkejä ovat kuume, alavatsakipu, resistenssi alavatsalla ja kohdun palpaatio- tai liikutteluarkuus).

Antibioottihoidon yhteydessä on huomioitava antibioottiresistenssiä ja antimikrobisen hoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset/paikalliset ohjeet.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

#### Aikuiset

Atsitromysiinin kokonaisannos on 1 500 mg, joka jaetaan joko kolmelle vuorokaudelle (500 mg kerran vuorokaudessa) tai viidelle vuorokaudelle (1. päivänä otetaan 500 mg kerta-annoksena ja tämän jälkeen 250 mg kerran vuorokaudessa).

*Chlamydia trachomatiksen aiheuttama sukupuolitauti:* 1 000 mg suun kautta kerta-annoksena.

#### Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa. Iäkkäille potilaille käytetään samaa annosta kuin aikuispotilaille.

Iäkkäitä potilaita hoidettaessa suositellaan noudattamaan erityistä varovaisuutta, sillä heillä saattaa olla proarytmisen tilan ja siten sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian kehittymisriski

(ks. kohta 4.4).

#### Pediatriset potilaat

Azithromycin Orion -tabletteja saa antaa vain yli 45 kiloa painaville lapsille käyttäen aikuisten tavanomaista annosta. Alle 45 kiloa painaville lapsille voidaan käyttää muuta atsitromysiinin lääkemuotoa, esim. suspensiota.

#### Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden munuaistoiminta on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt (GFR 10–80 ml/min). Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa atsitromysiiniä potilaille, joiden munuaistoiminta on vaikeasti heikentynyt (GFR < 10 ml/min) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### Maksan vajaatoimintapotilaat

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostus voi olla sama kuin potilailla, joiden maksa toimii normaalisti (ks. kohta 4.4).

#### Antotapa

Azithromycin Orion -tabletit tulee ottaa kerran vuorokaudessa. Tabletit voi ottaa ruoan kanssa tai ilman sitä. Azithromycin Orion -tabletit tulee niellä kokonaisina.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (atsitromysiini), erytromysiinille tai jollekin muulle makrolidi- tai ketolidiryhmän antibiootille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### *Allergiset reaktiot*

Erytromysiinin ja muiden makrolidien tavoin atsitromysiinin on raportoitu aiheuttaneen harvoin vakavia allergisia reaktioita, kuten angioedeemaa ja anafylaksiaa (harvoin kuolemaan johtaneita), ja dermatologisia reaktioita, kuten akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä (harvoin kuolemaan johtaneita) ja lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilista yliherkkysoireyhtymää (DRESS). Jotkut näistä reaktioista ovat aiheuttaneet toistuvia oireita ja vaatineet pitkäaikaisempaa tarkkailua ja hoitoa. Jos allerginen reaktio ilmenee, lääkehoito tulee keskeyttää ja aloittaa asianmukainen hoito. On huomioitava, että allergiset oireet voivat uusiutua, kun oireenmukainen hoito lopetetaan.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Koska maksa on atsitromysiinin ensisijainen eliminaatioreitti, atsitromysiinihoito tulee toteuttaa varovasti potilaille, joilla on merkittävä maksasairaus. Epänormaalia maksan toimintaa, hepatiittia, kolestaattista keltaisuutta, hepaattista nekroosia ja maksan vajaatoimintaa on raportoitu, ja näistä osa on johtanut potilaan kuolemaan. Tapauksia vaikeaoireisesta maksatulehduksesta, joka mahdollisesti johtaa hengenvaaralliseen maksan vajaatoimintaan, on raportoitu atsitromysiinin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Joillakin potilailla on saattanut olla aikaisempi maksasairaus tai he ovat saattaneet ottaa jotain toista maksatoksisista lääkeainetta.

Jos merkkejä tai oireita maksan toimintahäiriöstä ilmenee, kuten nopeasti kehittyvä voimattomuus, johon liittyy keltaisuutta, virtsan tummumista, verenvuototaipumusta tai hepatoenkefalopatiaa, maksan toimintakokeet /-tutkimukset pitää tehdä välittömästi. Atsitromysiinin antaminen pitää lopettaa, jos maksan toimintahäiriöitä ilmenee.

Lääkettä ei pidä antaa vaikeaa maksasairautta poteville potilaille. Tällaisten potilaiden atsitromysiinihoidosta ei ole tehty tutkimuksia.

### *Ergotalkaloidit*

Ergotalkaloidien ja makrolidiryhmän antibioottien samanaikaisen käytön on todettu nopeuttavan ergotismien kehittymistä. Ergotalkaloidien ja atsitromysiinin välisiä interaktioita ei ole tutkittu. Ergotismien kehittyminen on kuitenkin teoreettisesti mahdollista, joten atsitromysiiniä ja ergotalkaloidijohdannaisia ei tule käyttää samanaikaisesti.

### *Superinfektiot*

Kuten yleensäkin antibioottihoitojen yhteydessä huomiota tulee kiinnittää mahdollisiin epäherkkien taudinaiheuttajiin, kuten sienten, aiheuttamiin superinfektioiden oireisiin.

### *Clostridium difficile -ripuli*

Lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, atsitromysiini mukaan lukien, 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.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Potilailla, joiden munuaistoiminta on lievästi heikentynyt (kreatiniinin puhdistuma >40 ml/min), annoksen tarkistaminen ei ole tarpeen. Systeeminen altistus atsitromysiinille suureni 33 % potilailla, joiden munuaistoiminta oli vaikeasti heikentynyt (GFR <10 ml/min) (ks. kohta 5.2).

### *Sydän*

Muilla makrolideilla, atsitromysiini mukaan lukien, toteutetussa hoidossa on esiintynyt sydämen repolarisaation ja QT-ajan pidentymistä, mihin liittyy sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian kehittymisriski (ks. kohta 4.8). Koska alla mainitut tilat voivat johtaa kammiorytmihäiriöiden riskin lisääntymiseen (kääntyvien kärkien takykardia mukaan lukien), mikä voi johtaa sydänpysähdykseen (joskus kuolemaan johtava), tulee varovaisuutta noudattaa annettaessa atsitromysiiniä potilaille (erityisesti naiset ja iäkkäät), joilla on proarytmien tila, kuten potilaille, joilla on:

- synnynnäinen tai todettu pidentynyt QT-aika
- käytössä samanaikaisesti muita lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa, kuten ryhmän IA rytmihäiriölääkkeet (kinidiini ja prokainamidi) ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (dofetilidi, amiodaroni ja sotaloli), sisapridi ja terfenadiini, psykoosilääkkeet (kuten pimotsidi), masennuslääkkeet (kuten sitalopraami) ja fluorokinolonit (kuten moksifloksasiini ja levofloksasiini)
- elektrolyyttihäiriö, erityisesti, jos potilaalla on hypokalemia tai hypomagnesemia
- kliinisesti merkittävä bradykardia, sydämen rytmihäiriö tai vaikea sydämen vajaatoiminta.

### *Myasthenia gravis*

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

### *Pediatriiset potilaat*

Atsitromysiinin tehoa ja turvallisuutta lasten *Mycobacterium avium* kompleksin -infektioiden (MAC) hoidossa ei ole varmistettu.

### *Neisseria gonorrhoeae -bakteerin aiheuttamat sukupuolielinten infektiot*

Hoidosta vastaa erikoislääkäri tai hoito on toteutettava yhteistyössä erikoislääkärin kanssa paikallisten hoitosuositusten mukaisesti. Antibiootin valinnassa ja annostuksessa on huomioitava taudinaiheuttajan resistenssitilanne.

#### Apuaineet

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

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

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

#### *Antasidit*

Farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa selvitettiin antasidin ja atsitromysiinin samanaikaisen annon vaikutuksia, atsitromysiinin biologinen kokonaishyötyosuus ei muuttunut, vaikka seerumista mitatut atsitromysiinin huippupitoisuudet pienenevät noin 24 %. Atsitromysiiniä ja antasidia käyttävien potilaiden ei tule ottaa näitä lääkkeitä samanaikaisesti. Antasidi tulee ottaa joko vähintään yksi tunti ennen atsitromysiiniä tai aikaisintaan kaksi tuntia sen jälkeen.

#### *Setiritsiini*

Terveille vapaaehtoisille samanaikainen atsitromysiinin (5 päivän hoito) ja setiritsiinin (20 mg, vakaa tila) anto ei aiheuttanut farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia eikä merkittäviä QT-ajan muutoksia.

#### *Didanosiini (Dideoksi-inosiini)*

Kun kuudelle HIV-positiiviselle henkilölle annettiin samanaikaisesti atsitromysiiniä (1 200 mg/vrk) ja didanosiinia (400 mg/vrk), se ei vaikuttanut didanosiinin vakaan tilan farmakokinetiikkaan lumelääkkeeseen verrattuna.

#### *Digoksiini ja kolkisiini (P-glykoproteiinisubstraatit)*

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 1 000 mg:n kerta-annokset ja 1 200 mg:n tai 600 mg:n kerrannaisannokset eivät juurikaan vaikuttaneet tsidovudiinin tai sen glukuronidimetaboliitin farmakokinetiikkaan plasmassa tai erittymiseen virtsaan. Atsitromysiini kuitenkin suurensi fosforyloidun tsidovudiinin (kliinisesti aktiivinen metaboliitti) pitoisuuksia ääreisverenkierron yksitumaisissa soluissa. Löydöksen kliininen merkitys on epäselvä, mutta siitä saattaa olla potilaille hyötyä.

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

#### *Ergotalkaloidit*

Atsitromysiiniä ja ergotalkaloidijohdannaisia samanaikaisesti käytettäessä yhteisvaikutusten esiintyminen on teoreettisesti mahdollista (ks. kohta 4.4).

#### Sytokromi P450 -järjestelmä

Farmakokineettisiä tutkimuksia on tehty antamalla samanaikaisesti atsitromysiiniä ja seuraavia

lääkeaineita, joiden tiedetään metaboloituvan sytokromi P450 -järjestelmän kautta.

#### *Atorvastatiini*

Atorvastatiinin (10 mg/vrk) ja atsitromysiinin (500 mg/vrk) samanaikainen käyttö ei muuttanut atorvastatiinin pitoisuutta plasmassa (HMG CoA-reduktaasin inhibitiomäärityksen perusteella). Markkinoille tulon jälkeen on kuitenkin raportoitu raskauden lopetuksia potilailla, jotka ovat käyttäneet atsitromysiiniä samanaikaisesti statiinien kanssa.

#### *Karbamatsepiini*

Farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa terveet vapaaehtoiset saivat samanaikaisesti atsitromysiiniä ja karbamatsepiiniä, ei havaittu merkittäviä muutoksia karbamatsepiinin tai sen aktiivisten metaboliittien pitoisuuksissa plasmassa.

#### *Simetidiini*

Farmakokineettisessä tutkimuksessa simetidiinillä ei havaittu olevan vaikutusta atsitromysiinin farmakokinetiikkaan, kun sitä annettiin kerta-annoksena kaksi tuntia ennen atsitromysiinin antoa.

#### *Suun kautta otettavat kumariinityyppiset antikoagulantit*

Atsitromysiini ei muuttanut varfariinin 15 mg kerta-annoksen antikoagulanttivaikutusta farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa, johon osallistui terveitä vapaaehtoisia tutkimushenkilöitä. Atsitromysiinin ja suun kautta otettavien kumariinityyppisten antikoagulanttien samanaikaisen käytön yhteydessä on markkinoille tulon jälkeen raportoitu antikoagulaation voimistumista. Vaikka syy-seuraussuhdetta ei olekaan vahvistettu, protrombiiniajan seurantatiheyteen on kiinnitettävä huomiota atsitromysiinin ja suun kautta otettavien kumariinityyppisten antikoagulanttien yhteiskäytössä.

#### *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  $AUC_{0-5}$  suurenevät merkittävästi. Siksi hoitotilannetta tulisi arvioida tarkoin, ennen kuin näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti. Jos yhteiskäyttö on tarpeen, siklosporiinin pitoisuuksia on seurattava ja annosta sovitettava tarpeen mukaan.

#### *Efavirentsi*

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun atsitromysiinin kerta-annos (600 mg) annettiin samanaikaisesti efavirentsin (400 mg/vrk seitsemän päivän ajan) kanssa.

#### *Flukonatsoli*

Atsitromysiinin kerta-annos (1 200 mg) ei vaikuttanut samanaikaisesti annetun flukonatsolin kerta-annoksen (800 mg) farmakokinetiikkaan. Samanaikaisesti annetulla flukonatsolilla ei ollut vaikutusta atsitromysiinin kokonaisaltistukseen eikä puoliintumisaikaan. Atsitromysiinin  $C_{max}$ -arvossa havaittiin kuitenkin kliinisesti merkityksetön pieneneminen (18 %).

#### *Indinaviiri*

Atsitromysiinillä ei ollut tilastollisesti merkittävää vaikutusta indinaviirin farmakokinetiikkaan, kun atsitromysiiniä annettiin kerta-annoksena (1 200 mg) ja indinaviiria 800 mg kolme kertaa päivässä viiden päivän ajan.

#### *Metyyliprednisoloni*

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

#### *Midatsolaami*

Terveillä vapaaehtoisilla atsitromysiinin (500 mg/vrk 3 päivän ajan) samanaikainen käyttö ei

aiheuttanut kliinisesti merkittäviä muutoksia midatsolaamin (15 mg kerta-annos) farmakokinetiikkaan ja farmakodynamiikkaan.

#### *Nelfinaviiri*

Atsitromysiinin (1 200 mg) ja nelfinaviirin (3x750 mg/vrk, vakaa tila) samanaikaisen annon seurauksena atsitromysiinin pitoisuus suureni. Kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia ei havaittu eikä annosta ole tarpeen muuttaa.

#### *Rifabutiini*

Atsitromysiinin ja rifabutiinin samanaikainen anto ei vaikuta kummankaan lääkeaineen pitoisuuksiin seerumissa. Tällaista yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla on havaittu neutropeniaa. Vaikka neutropenia on yhdistetty rifabutiinin käyttöön, sen syy-yhteyttä yhdistelmähoitoon atsitromysiinin kanssa ei ole vahvistettu (ks. kohta 4.8).

#### *Sildenafil*

Terveillä miespuolisilla vapaaehtoisilla atsitromysiinin (500 mg/vrk 3 päivän ajan) ei havaittu muuttavan sildenafilin tai sen pääasiallisen veressä kiertävän metaboliitin AUC- ja  $C_{max}$  -arvoja.

#### *Terfenadiini*

Farmakokineettisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu atsitromysiinin ja terfenadiinin välisiä yhteisvaikutuksia. Muutamassa harvinaisessa tapauksessa yhteisvaikutusten mahdollisuutta ei voitu kuitenkaan täysin sulkea pois, tosin yhteisvaikutuksen ilmenemisestä ei myöskään ollut mitään spesifistä näyttöä. Atsitromysiiniä pitää käyttää varoen yhdessä terfenadiinin kanssa.

#### *Teofylliini*

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

#### *Triatsolaami*

14 terveellä vapaaehtoisella atsitromysiinin (500 mg 1. päivänä ja 250 mg 2. päivänä) ja triatsolaamin (0,125 mg 2. päivänä) samanaikainen käyttö ei vaikuttanut merkittävästi triatsolaamin farmakokineettiin muuttujiin verrattuna triatsolaamiin ja plaseboon.

#### *Trimetopriimi/sulfametoksatsoli*

Trimetopriimin ja sulfametoksatsolin huippupitoisuuksissa, kokonaisaltistuksessa ja erittymisessä virtsaan ei todettu merkittäviä muutoksia, kun trimetopriimi/sulfametoksatsolia (160 mg/800 mg) annettiin 7 päivän ajan ja seitsemäntenä päivänä annettiin 1 200 mg atsitromysiiniä. Atsitromysiinin pitoisuus seerumissa oli samansuuruinen kuin muissa tutkimuksissa havaittu pitoisuus.

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

### Raskaus

Atsitromysiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoja. Eläimillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa atsitromysiinin osoitettiin kulkeutuvan istukan läpi, mutta teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu. Atsitromysiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu. Sen vuoksi atsitromysiiniä tulee käyttää raskauden aikana vain, jos siitä koituvien hyötyjen arvioidaan olevan suuremmat kuin mahdolliset riskit.

### Imetys

Atsitromysiinin on todettu erittyvän äidinmaitoon, mutta imettävillä naisilla ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia, joissa olisi selvitetty atsitromysiinin äidinmaitoon erittymisen farmakokinetiikkaa. Atsitromysiiniä tulee käyttää imettävien naisten hoitoon vain sellaisissa tapauksissa, joissa lääkäri arvioi mahdollisten hyötyjen ylittävän mahdolliset imeväiseen kohdistuvat riskit.

## Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa havaittiin raskausmäärien laskua atsitromysiinin antamisen jälkeen. Tämän merkitystä ihmisille ei tunneta.

### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Atsitromysiinin ei ole todettu vaikuttavan ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

### 4.8 Haittavaikutukset

Alla olevassa taulukossa esitetään haittavaikutukset, joita on ilmennyt kliinisissä tutkimuksissa tai atsitromysiinivalmisteiden markkinoille tulon jälkeen. Markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset on *kursivoitu*. Haittavaikutukset on ryhmitelty elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin. Esiintymistiheydet ovat 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 ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
<b>Infektiot</b>			<i>Hiivatulehdus</i> <i>Emätininfektio</i> Keuhkokuume Sieni-infektio Bakteeri-infektio Nielutulehdus Gastroenteriitti Hengitysoireet Nuha Suun hiivatulehdus		<i>Pseudomembranoottinen koliitti</i> (ks. kohta 4.4)
<b>Veri ja imukudos</b>			Leukopenia Neutropenia Eosinofilia		<i>Trombosytopenia</i> Hemolyyttinen anemia
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Angioedeema Yliherkkyys		<i>Anafylaktinen reaktio</i> (ks. kohta 4.4)
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>			<i>Anoreksia</i>		
<b>Psykkiset häiriöt</b>			<i>Hermostuneisuus</i> Unettomuus	<i>Kiihtyneisyys</i>	<i>Aggressio</i> <i>Ahdistus</i> Sekavuustila Hallusinaatio
<b>Hermosto</b>		<i>Päänsärky</i>	<i>Pyörrytys</i> <i>Uneliaisuus</i> Makuhäiriö <i>Tuntohäiriö</i>		<i>Pyörtyminen</i> <i>Kouristukset</i> <i>Hypestesia</i> <i>Psykomotorinen yliaktiivisuus</i> <i>Haistamiskyvyttömyys</i> <i>Maistamiskyvyttömyys</i> <i>Haistamisharha</i> Myasthenia gravis (ks. kohta 4.4)
<b>Silmät</b>			Näkökyvyn huononeminen		
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>			Korvaoireet <i>Huimaus</i>		<i>Kuulon heikkeneminen, mukaan lukien kuurous</i>

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
					<i>ja/tai korvien soiminen</i>
<b>Sydän</b>			<i>Sydämentykytys</i>		<i>Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4) Rytmihäiriö (ks. kohta 4.4), mukaan lukien kammiotakykardia Elektrokardio-grammissa pidentynyt QT-aika (ks. kohta 4.4)</i>
<b>Verisuonisto</b>			Kuumat aallot		<i>Hypotensio</i>
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			Hengenahdistus Nenäverenvuoto		
<b>Ruoansulatus-elimistö</b>	<i>Ripuli</i>	<i>Oksentelu Vatsakipu Pahoinvointi</i>	<i>Ummetus Ilmavaivat Ruoansulatushäiriö Gastriitti Nielemishäiriö Vatsan kiristys Suun kuivuminen Röyhtäily Suun haavaumat Syljen liikaeritys</i>		<i>Haimatulehdus Kielen värimuutokset</i>
<b>Maksa ja sappi</b>				Maksan toimintahäiriö Kolestaattinen keltaisuus	<i>Maksan vajaatoiminta (joka on harvoin johtanut kuolemaan) (ks. kohta 4.4) Vaikeaoireinen maksatulehdus Nekroottinen maksatulehdus</i>
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>			<i>Ihottuma Kutina Nokkosihottuma Ihotulehdus Ihon kuivuminen Liikahikoilu</i>	<i>Valoherkkyysreaktio Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen yliherkkyys-oireyhtymä (DRESS) Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)</i>	<i>Stevens–Johnsonin oireyhtymä Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Erythema multiforme</i>
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			Osteoartriitti Lihaskipu Selkäkipu Niskakipu		<i>Nivelkipu</i>
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			Virtsaamisvaivat Munuaiskipu		<i>Akuutti munuaisen vajaatoiminta Interstitiaalinfriitti</i>
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>			Metrorragia Kiveshäiriö		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			Edeema Voimattomuus Huonovointisuus		



	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
			Väsymys Kasvojen turvotus Rintakipu Kuume Kipu Ääreisalueiden turvotus		
<b>Tutkimukset</b>		Valkosolun määrän lasku Eosinofiilimäärän nousu Veren bikarbonaattipitoisuuden pieneneminen Basofiilimäärän nousu Monosyyttimäärän nousu Neutrofiilimäärän nousu	Aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu Alaniiniaminotransferaasiarvon nousu Veren bilirubiiniarvon nousu Veren ureapitoisuuden nousu Veren kreatiniiniarvon nousu Epänormaali veren kaliumarvo Veren alkalifosfaattiasiarvon nousu Kloridipitoisuuden kasvu Glukoosipitoisuuden kasvu Verihiutalemäärän nousu Hematokriittiarvon lasku Bikarbonaattipitoisuuden kasvu Epänormaali natriumpitoisuus		
<b>Vammat ja myrkytykset</b>			Toimenpiteen jälkeinen komplikaatio		

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

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		Anoreksia	
<b>Hermosto</b>		Pyörrytys Päänsärky Tuntoharha Makuhäiriö	Heikentynyt tunto
<b>Silmät</b>		Näkökyvyn heikkeneminen	
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>		Kuurous	Kuulon heikkeneminen Tinnitus
<b>Sydän</b>			Sydämentykytys
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Ripuli Vatsakipu Pahoinvointi		

	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>
	Ilmavaivat Vatsavaivat Löysä uloste		
<b>Maksa ja sappi</b>			Maksatulehdus
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		Ihottuma Kutina	Stevens–Johnsonin oireyhtymä Valoherkkyysreaktio
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Nivelkipu	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Väsytys	Voimattomuus Huonovointisuus

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Haittavaikutukset suositeltuja annoksia suuremmilla annoksilla olivat samankaltaisia kuin normaaliannosten jälkeen. Yliannostustapauksissa lääkehiilen anto sekä yleiset oireenmukaiset ja elintoimintoja tukevat toimenpiteet ovat tarvittaessa indisoituja.

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

#### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Makrolidit, ATC-koodi: J01FA10

Atsitromysiini on ensimmäinen atsalidien ryhmään kuuluva makrolidiantibiootti. Se on kemiallisesti erilainen kuin erytromysiini. Molekyylillä on rakennettu lisäämällä typpiä erytromysiini A:n laktonirenkaaseen.

#### Vaikutusmekanismi

Atsitromysiini sitoutuu ribosomaalisen 50S-alayksikön 23S rRNA:han. Se estää proteiinisynteesin inhiboimalla proteiinisynteesin transpeptidaatio/translokaatio-vaihetta ja inhiboimalla ribosomaalisen 50S-alayksikön kokoamista.

#### Sydämen elektrofysiologia

QTc-ajan pitenemistä tutkittiin satunnaistetussa, lumekontrolloidussa rinnakkaistutkimuksessa, jossa 116 terveelle tutkimushenkilölle annettiin 1 000 mg klorokiiniä joko yksin tai yhdessä atsitromysiinin kanssa. Samanaikainen atsitromysiinin anto pidensi QTc-aikaa annos- ja pitoisuusriippuvaisesti. Pelkkään klorokiiniin verrattuna QTc-aika piteni samanaikaisen atsitromysiinin annon yhteydessä enimmillään keskimäärin 5 ms (95 % luottamusyläraja 10 ms), 7 ms (12 ms) ja 9 ms (14 ms), kun atsitromysiiniannos oli 500 mg, 1 000 mg ja 1 500 mg kerran vuorokaudessa.

### 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 (N<sub>6</sub>)-dimetylaatio nukleotidissa A2058 (*E. coli* -numerointijärjestelmä) *erm*-geenien (erytromysiiniribosomimetylaasigeeni) koodaamien metylaasien vaikutuksesta. Ribosomaalisesta muuttumisesta johtuu usein myös ristiresistenssi (MLS<sub>B</sub>-fenotyyppi) muille antibiooteille, joiden ribosomien sitoutumiskohdat ovat osittain samoja kuin makrolidien (esim. linkosamidit (mukaan lukien klindamysiini) ja streptogramiini B:t, johon kuuluu esimerkiksi kinupristiinin/dalfopristiinin kinupristiiniosa). Eri *erm*-geenejä esiintyy eri bakteerilajeissa, erityisesti streptokokki- ja stafylokokkilajeissa. Makrolidiherkkyyteen voi vaikuttaa myös harvemmin esiintyvät mutaatiomuutokset nukleotideissa A2058 ja A2059, jossain muissa 23S rRNA:n kohdissa tai ribosomaalisten proteiinien L4 ja L22 suurissa alayksikössä.

Ulosvirtauspumppuja esiintyy useilla lajeilla, mukaan lukien gramnegatiiviset lajit, kuten *Haemophilus influenzae* (joilla voi olla luontaisesti korkeammat MIC-arvot) ja stafylokokit.

Streptokokki- ja enterokokkilajeissa ulosvirtauspumppuja, jotka tunnistavat 14- ja 15-jäsenisiä makrolideja (kuten erytromysiini ja atsitromysiini), koodaavat *mef(A)*-geenit.

### Menetelmä, jolla määritetään bakteerien *in vitro* -herkkyys atsitromysiinille

Herkkyysmäärittämisessä tulee käyttää standardoituja laboratoriomenetelmiä, kuten esim. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) -menetelmiä. Näitä ovat laimennusmenetelmät (MIC-määrittäminen) ja kiekkoherkkyysmäärittäminen. Sekä CLSI että EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) tarjoavat tulkintakriteereitä näille menetelmille.

Lukuisten tutkimusten perusteella suositellaan, että atsitromysiinin *in vitro* -aktiivisuutta testataan avoimessa ilmassa, jotta kasvualustan fysiologinen pH ei muutu. CO<sub>2</sub>-pitoisuuden nosto, jota usein käytetään streptokokkilajeihin, anaerobisiin bakteereihin ja joskus muihin lajeihin, aiheuttaa elatusalustan pH-arvon laskun, jolla on haitallisempi vaikutus atsitromysiinin kuin muiden makrolidien tehokkuuteen.

EUCAST on määrittänyt atsitromysiinin herkkyuden raja-arvot MIC-määrittäksen perusteella. EUCAST-herkkyyskriteerit on lueteltu seuraavassa taulukossa.

### EUCAST:in MIC-raja-arvot –Pienen bakteerin kasvun estävä atsitromysiinipitoisuus (MIC)

Patogeeni	Herkkä	Resistentti
<i>Staphylococcus</i> -lajit	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
β-hemolyttinen streptokokki (A-, B-, C- ja G-ryhmät)	≤ 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

### Atsitromysiinille ovat herkkiä *in vitro* seuraavat bakteerit

Grampositiiviset aerobiset bakteerit: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (ryhmän A beeta-hemolyttiset streptokokit), *Streptococcus pneumoniae*, alfa-hemolyttiset streptokokit (viridans-ryhmä) ja muut streptokokit sekä *Corynebacterium diphtheriae*.

Gramnegatiiviset aerobiset bakteerit: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Acinetobacter*-lajit, *Yersinia*-lajit, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Shigella*-lajit, *Pasteurella*-lajit, *Vibrio cholerae* ja *parahaemolyticus*, *Plesiomonas shigelloides*.

Anaerobiset bakteerit: *Bacteroides fragilis* ja *Bacteroides*-lajit, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus*-lajit, *Fusobacterium necrophorum*, *Propionibacterium acnes* ja *Peptococcus*-lajit.

Sukupuolitautien aiheuttajat: *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi* ja *Neisseria gonorrhoeae*.

Muut organismit: *Borrelia burgdorferi* (Lymen taudin aiheuttaja), *Chlamydia pneumoniae*, *Toxoplasma gondii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycobacterium avium intracellulare*, *Pneumocystis carinii*, *Campylobacter*-lajit ja *Listeria monocytogenes*.

Atsitromysiinin teho on vaihteleva *Escherichia coliin*, *Salmonelloihin*, *Enterobacter*-lajeihin sekä *Aeromonas hydrophila*- ja *Klebsiella*-lajeihin, joten herkkyysmääritykset tulisi tehdä.

Atsitromysiinille resistenttejä *in vitro* ovat seuraavat bakteerit

Grampositiiviset aerobiset bakteerit: *Streptococcus faecalis* (*enterococcus*) ym. erytromysiinille resistentit kannat sekä metisilliinille resistentit stafylokokkikannat.

Gramnegatiiviset aerobiset bakteerit: *Proteus*-, *Serratia*- ja *Morganella*-lajit sekä *Pseudomonas aeruginosa*.

Lapsilla tehtyjen tutkimusten arvioinnin perusteella atsitromysiinin käyttöä ei suositella malarian hoitoon, ei monoterapiana eikä yhdistettynä klorokiini- tai artemisiini-pohjaisiin lääkkeisiin, koska vertailukelpoisuutta muihin komplisoitumattoman malarian hoitoon suositeltuihin lääkkeisiin ei osoitettu.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Ihmiselle suun kautta annettuna atsitromysiini jakautuu laajasti koko elimistöön; biologinen hyötyosuus on noin 37 %. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 2–3 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta.

### Jakautuminen

Eläinkokeissa on mitattu suuria atsitromysiinipitoisuuksia fagosyyteistä. Koemalleissa aktiivisen fagosytoosin aikana vapautuu suurempia atsitromysiinipitoisuuksia kuin ei-stimuloituista fagosyyteistä. Eläinmalleissa atsitromysiini on tämän ansiosta kulkeutunut tulehduspesäkkeisiin suurina pitoisuuksina.

Ihmisellä tehtyjen farmakokineettisten tutkimusten mukaan atsitromysiinipitoisuudet ovat kudoksissa huomattavasti suuremmat kuin plasmassa (jopa 50-kertaiset verrattuna huippupitoisuuteen plasmassa). Atsitromysiini sitoutuu siis voimakkaasti kudoksiin. Kohde-elimistä (kuten keuhkoista, kitarisoista ja eturauhasesta) 500 mg kerta-annoksen jälkeen mitatut pitoisuudet ylittävät niissä todennäköisesti esiintyvien taudinaiheuttajien MIC<sub>90</sub>-arvot.

Kun suun kautta annettiin 600 mg atsitromysiiniä vuorokaudessa, suurin pitoisuus plasmassa (C<sub>max</sub>) oli 1. päivänä keskimäärin 0,33 mikrog/ml ja 22. päivänä keskimäärin 0,55 mikrog/ml. Leukosyyteistä (hajapesäkkeisen MAC-infektion pääkohde) mitattu huippupitoisuus oli keskimäärin 252 mikrog/ml (± 49 %) ja se pysyi yli 146 mikrog/ml:ssa (± 33 %) 24 tunnin ajan vakaassa tilassa.

### Eliminaatio

Plasmasta mitattu eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on lähes sama kuin kudoksista mitattu puoliintumisaika: 2–4 vuorokautta. Laskimonsisäisestä atsitromysiiniannoksesta noin 12 % kulkeutuu kanta-aineena virtsaan kolmen päivän kuluessa annosta, suurin osa jo ensimmäisten 24 tunnin aikana. Suun kautta annettu atsitromysiini eliminoituu muuttumattomana lääkeaineena enimmäkseen sappiteitse. Ihmisen sappinesteestä on mitattu erittäin suuria muuttumattoman atsitromysiinin pitoisuuksia. Sappinesteestä on tunnistettu myös 10 metaboliittia, jotka ovat muodostuneet N- ja O-demetylaation, desosamiini- ja aglykonirenkaiden hydroksylaation ja klaidinoosikonjugaatin pilkkoutumisen kautta. Kudosnäytteille tehtyjen nestekromatografisten ja mikrobiologisten määritysten vertailu viittaa siihen, että atsitromysiinin metaboliitit eivät osallistu atsitromysiinin mikrobiologiseen aktiivisuuteen.

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

#### *Iäkkäät*

Viiden päivän hoidon jälkeen iäkkäillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä (> 65 v.) havaittiin lievästi suurempia AUC-arvoja kuin nuoremmilla vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä (< 40 v.). Eroja ei pidetä kuitenkaan kliinisesti merkittävänä, eikä annoksen muuttamista siis suositella.

#### *Munuaisten vajaatoimintapotilaat*

1 gramman kerta-annos atsitromysiinia suun kautta ei vaikuttanut farmakokinetiikkaan potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (GRF 10–80 ml/min). Tilastollisesti merkitseviä eroja todettiin potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 10 ml/min), verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaalia: AUC<sub>0-120</sub> (8,8 mikrog h/ml vs 11,7 mikrog h/ml), C<sub>max</sub> (1,0 mikrog/ml vs 1,6 mikrog/ml) ja CL<sub>r</sub> (2,3 ml/min/kg vs 0,2 ml/min/kg).

#### *Maksan vajaatoimintapotilaat*

Atsitromysiinin farmakokinetiikan seerumissa ei ole todettu muuttuvan merkittävästi lievää (luokka A) tai keskivaikeaa (luokka B) maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna potilaisiin, joilla maksa toimii normaalisti. Tällaisilla maksan vajaatoimintapotilailla atsitromysiinin puhdistuma virtsassa näyttää suurentuvan, ehkä vähentyneen maksapuhdistuman kompensoimiseksi.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläinkokeissa, joissa käytetyt annokset olivat 40-kertaisia kliinisiin hoitoannoksiin verrattuna, atsitromysiinin on todettu aiheuttaneen korjaantuvaa fosfolipidoosia, johon tavallisesti ei ole liittynyt mitään havaittavia varsinaisia toksikologisia seuraamuksia. Atsitromysiinin ei ole todettu aiheuttaneen toksisia reaktioita potilaille, kun sitä on annettu suositusten mukaisesti.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tablettiydin:

Kalsiumvetyfosfaatti  
Tärkkelys, esigelatinoitu  
Kroskarmelloosinatrium  
Hypromelloosi  
Magnesiumstearaatti  
Natriumlauryylisulfaatti

#### Kalvopäällyste:

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi  
Titaanidioksidi  
Triasetiini

## **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/alumiiniläpipainopakkaus pahvikotelossa.

Pakkauskoot: 3, 4 ja 6 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

33197

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.11.2015  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13.3.2020

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

5.1.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Azithromycin Orion 250 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller azitromycindihydrat motsvarande 250 mg azitromycin.

Hjälpämne med känd effekt: en tablett innehåller 5,1 mg laktos (i form av monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vit eller benvit, kapselformad filmdragerad tablett med märkningarna "AZ" och "250" på ena sidan. Tablettens storlek är ca 13,7 x 6,8 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Infektioner i de övre luftvägarna (inklusive sinuit, faryngit/tonsillit och inflammationer i mellanörat), de nedre luftvägarna (såsom bronkit och pneumoni) samt huden och mjukvävnader, som orsakas av azitromycinkänsliga bakterier.

Okomplicerade könssjukdomar hos kvinnor och män orsakade av *Chlamydia trachomatis* (tecken på komplicerad klamydiainfektion är feber, smärta i nedre buken, resistens i nedre buken och ömhet vid palpation eller rörelse av livmodern).

I samband med antibiotikabehandling ska officiella/lokala anvisningar gällande antibiotikaresistens och ändamålsenlig användning av antimikrobiell behandling tas i beaktande.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### Vuxna

En total dos azitromycin på 1 500 mg, som delas upp på antingen tre dygn (500 mg en gång per dygn) eller fem dygn (500 mg engångsdos på den första dagen och 250 mg/dygn på de efterföljande dagarna).

*Könssjukdom orsakad av Chlamydia trachomatis:* 1 000 mg oral engångsdos.

##### Äldre patienter

Dosen behöver inte ändras. Samma dos används hos äldre patienter som hos vuxna patienter.

Särskild försiktighet rekommenderas vid behandling av äldre patienter, eftersom de kan ha ett proarytmiskt tillstånd och därmed en risk för att utveckla hjärtarytmier och *torsades de pointes* (se avsnitt 4.4).

#### Pediatrik population

Azithromycin Orion-tabletter får endast administreras till barn som väger över 45 kg med vanlig vuxen dos. För barn som väger under 45 kg kan man använda en annan läkemedelsform av azitromycin, t.ex. en suspension.

#### Njursviktpatienter

Dosen behöver inte ändras för patienter, vars njurfunktion är lindrigt eller måttligt försvagad (GFR 10–80 ml/min). Försiktighet ska iakttas vid administrering av azitromycin till patienter med svårt försvagad njurfunktion (GFR < 10 ml/min) (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### Leversviktpatienter

Doseringen kan vara densamma för patienter med mild eller medelsvår leversvikt som för patienter med normal leverfunktion (se avsnitt 4.4).

#### Administreringsätt

Azithromycin Orion-tabletterna ska tas en gång per dygn. Tabletterna kan intas med eller utan föda. Azithromycin Orion-tabletterna ska sväljas hela.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen (azitromycin), erytromycin eller något annat antibiotikum ur makrolid- eller ketolidgruppen, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### *Allergiska reaktioner*

I likhet med erytromycin och andra makrolider har azitromycin i sällsynta fall rapporterats ha orsakat allvarliga allergiska reaktioner, såsom angioödem och anafylaxi (sällan dödliga) samt dermatologiska reaktioner, såsom akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), Stevens–Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (sällan dödliga) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS). Vissa av dessa reaktioner har orsakat återkommande symptom och krävt långvarig övervakning och behandling. Om en allergisk reaktion uppträder, ska läkemedelsbehandlingen avbrytas och lämplig behandling inledas. Det ska beaktas att de allergiska symptomen kan upprepas när den symptomatiska behandlingen avslutas.

#### *Leversvikt*

Eftersom levern är den primära elimineringsrutten för azitromycin, ska azitromycinbehandling genomföras försiktigt hos patienter med signifikant leversjukdom. Avvikande leverfunktion, hepatit, kolestatisk gulsot, hepatisk nekros och leversvikt har rapporterats, och en del av dessa har varit dödliga. Fall av svår leverinflammation, som eventuellt leder till livshotande leversvikt, har rapporterats i samband med användning av azitromycin (se avsnitt 4.8). Vissa patienter kan ha haft en tidigare leversjukdom eller så kan de ha intagit något annat levertoxiskt läkemedel.

Om tecken eller symptom på funktionsstörningar i levern uppträder, såsom snabbt avancerande kraftlöshet med relaterad gulsot, mörk urin, blödningsbenägenhet eller hepatoencefalopati, ska undersökningar av leverns funktion genomföras omedelbart. Administreringen av azitromycin ska avslutas, om funktionsstörningar i levern uppträder.

Läkemedlet ska inte administreras till patienter med svår leversjukdom. Azitromycinbehandling av dessa patienter har inte studerats.



### *Ergotalkaloider*

Samtidig användning av ergotalkaloider och antibiotika ur makrolidgruppen har konstaterats påskynda utvecklingen av ergotism. Interaktioner mellan ergotalkaloider och azitromycin har inte studerats. Utvecklingen av ergotism är ändå teoretiskt sett möjligt, och därför ska azitromycin och ergotalkaloidderivat inte användas samtidigt.

### *Superinfektioner*

Såsom i samband med antibiotikabehandling i allmänhet, ska eventuella symptom på superinfektioner orsakade av icke-känsliga patogener, såsom svampar, tas i beaktande.

### *Clostridium difficile-diarré*

*Clostridium difficile*-diarré har rapporterats i samband med användning av nästan alla antibakterika, inklusive azitromycin. Dess svårighetsgrad kan variera från mild diarré till dödlig kolit. Behandling med antibakterika förändrar normalfloran i kolon, vilket leder till överväxt av *C. difficile*.

*C. difficile* producerar toxiner A och B, vilka påverkar utvecklingen av *Clostridium difficile*-diarré. *C. difficile*-stammar som producerar väldigt starka toxiner ökar morbiditet och dödlighet, eftersom dessa infektioner kan ge ett dåligt behandlingssvar på antimikrobika och kräva kolektomi. Eventuell *Clostridium difficile*-diarré ska alltid tas i beaktande om det uppträder diarré hos patienten efter antibiotikabehandling. Noggranna patientuppgifter är nödvändiga, eftersom *Clostridium difficile*-diarré har rapporterats över två månader efter administreringen av antibakterika.

### *Njursvikt*

En doskontroll är inte nödvändig hos patienter med milt försvagad njurfunktion (kreatininclearance > 40 ml/min). Systemisk exponering för azitromycin ökade med 33 % hos patienter, vars njurfunktion var svårt försvagad (GFR < 10 ml/min) (se avsnitt 5.2).

### *Hjärtat*

I behandling som genomförts med makrolider, inklusive azitromycin, har det uppträtt förlängd repolarisation och QT-tid, vilket är förknippat med en risk för utveckling av arytmier och *torsades de pointes* (se avsnitt 4.8). Eftersom de nedan nämnda tillstånden kan leda till en ökad risk för kammararytmier (inklusive *torsades de pointes*), vilka kan leda till (ibland dödligt) hjärtstillestånd, ska försiktighet iakttas vid administrering av azitromycin till patienter (särskilt kvinnor och äldre patienter) med ett proarytmiskt tillstånd, såsom patienter med:

- förlängd QT-tid, medfödd eller förvärvat
- andra läkemedel i bruk, som är kända för att orsaka förlängd QT-tid, såsom antiarytmika ur grupp IA (kinidin och prokainamid) och grupp III (dofetilid, amiodaron och sotalol), cisaprid och terfenadin, antipsykotika (såsom pimoqid), antidepressiva läkemedel (såsom citalopram) och fluorokinoloner (såsom moxifloxacin och levofloxacin)
- elektrolytstörning, särskilt om patienten har hypokalemi eller hypomagnesemi
- kliniskt signifikant bradykardi, arytmier eller svår hjärtsvikt.

### *Myasthenia gravis*

Förvärrade *myasthenia gravis*-symptom och uppträdande av myasteniskt syndrom har rapporterats hos patienter som fått azitromycin (se avsnitt 4.8).

### *Pediatrik population*

Säkerheten och effekten av azitromycin vid behandling av *Mycobacterium avium*-komplexinfektioner (MAC) hos barn har inte säkerställts.

### *Infektioner i könsorganen orsakade av Neisseria gonorrhoeae-bakterien*

En specialläkare ansvarar för behandlingen, eller alternativt ska behandlingen genomföras enligt de lokala behandlingsrekommendationerna i samarbete med en specialläkare. Vid valet av antibiotikum och vid doseringen ska resistenssituationen av patogenen beaktas.

### Hjälpämnen

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### *Antacida*

Den totala biotillgängligheten av azitromycin förändrades inte i en farmakokinetisk studie som utredde effekterna av samtidig administrering av antacida och azitromycin, trots att de maximala serumkoncentrationerna av azitromycin minskade med ca 24 %. Patienter som använder azitromycin och antacida ska inte ta dessa läkemedel samtidigt. Antacida ska tas antingen minst en timme före azitromycinet eller tidigaste två timmar därefter.

### *Cetirizin*

Samtidig administrering av azitromycin (5 dagars behandling) och cetirizin (20 mg, jämviktskoncentration) orsakade inga farmakokinetiska interaktioner eller betydliga förändringar i QT-tiden hos friska frivilliga.

### *Didanosin (Dideoxyinosin)*

När azitromycin (1 200 mg/dygn) och didanosin (400 mg/dygn) administrerades samtidigt till sex HIV-positiva patienter, påverkade det inte farmakokinetiken av didanosin vid jämviktskoncentration jämfört med placebo.

### *Digoxin och kolkicin (P-glykoproteinsubstrat)*

Samtidig användning av makrolidantibiotika (inklusive azitromycin) och P-glykoproteinsubstrat (såsom digoxin och kolkicin) har rapporterats leda till förhöjda halter av P-glykoproteinsubstrat i serum. Detta ska beaktas om azitromycin administreras samtidigt med ett P-glykoproteinsubstrat såsom digoxin. Klinisk uppföljning och eventuellt övervakning av digoxinhalten i serum är nödvändigt under azitromycinbehandling och efter avslutad behandling.

### *Zidovudin*

Engångsdoser av azitromycin på 1 000 mg och upprepade doser på 1 200 mg eller 600 mg azitromycin påverkade knappt alls farmakokinetiken av zidovudin eller dess glukuronidmetabolit i plasma eller dess utsöndring i urin. Azitromycin ökade dock halterna av fosforylerat zidovudin (kliniskt aktiva metaboliten) i de mononukleära cellerna i det perifera blodomloppet. Den kliniska betydelsen av detta fynd är oklar, men det kan vara till nytta för patienterna.

Azitromycin har inga betydliga interaktioner med leverns cytokrom P450-system. Det anses inte ha likadana farmakokinetiska interaktioner som erytromycin eller andra makrolider. Vid användning av azitromycin induceras och inaktiveras inte leverns cytokrom P450-system via cytokrom-metabolitkomplexet.

### *Ergotalkaloider*

Vid samtidig användning av azitromycin och ergotalkaloidderivat är interaktioner teoretiskt möjliga (se avsnitt 4.4).

### Cytokrom P450-systemet

Farmakokinetiska studier har genomförts genom att samtidigt administrera azitromycin och följande läkemedel, som metaboliseras genom cytokrom P450-systemet.

#### *Atorvastatin*

Samtidig användning av atorvastatin (10 mg/dygn) och azitromycin (500 mg/dygn) ändrade inte plasmakoncentrationen av atorvastatin (utifrån HMG CoA-reduktas-inhiberingsbestämningar). Efter marknadsinträdet har dock rabdomyolys rapporterats hos patienter som använt azitromycin samtidigt med statiner.

#### *Karbamazepin*

Inga signifikanta förändringar iaktogs i plasmakoncentrationen av karbamazepin eller dess aktiva metaboliter i en farmakokinetisk interaktionsstudie, där friska frivilliga gavs azitromycin och karbamazepin samtidigt.

#### *Cimetidin*

I en farmakokinetisk studie iaktogs ingen effekt av cimetidin på farmakokinetiken av azitromycin, när det administrerades som en engångsdos två timmar före administreringen av azitromycin.

#### *Orala antikoagulantia av kumarintyp*

Azitromycin förändrade inte antikoagulanteffekten av en 15 mg engångsdos warfarin i en farmakokinetisk interaktionsstudie, där friska frivilliga försökspersoner deltog. Efter marknadsinträdet har det i samband med samtidig användning av azitromycin och orala antikoagulantia av kumarintyp rapporterats förstärkning av antikoaguleringen. Även om orsakssambandet inte har bekräftats, ska övervakningsfrekvensen av protrombintiden uppmärksammas vid samtidig användning av azitromycin och orala antikoagulantia av kumarintyp.

#### *Ciklosporin*

När friska frivilliga försökspersoner i en farmakokinetisk studie gavs 500 mg/dygn oralt azitromycin under tre dagar, och därefter 10 mg/kg ciklosporin som oral engångsdos, ökade ciklosporinets  $C_{max}$  och  $AUC_{0-5}$  signifikant. Därför bör behandlingssituationen utvärderas noga före dessa läkemedel administreras samtidigt. Om samtidigt bruk är nödvändigt, ska ciklosporinhalterna övervakas och dosen justeras enligt behov.

#### *Efavirenz*

Inga kliniskt betydande farmakokinetiska interaktioner iaktogs när en engångsdos (600 mg) azitromycin administrerades samtidigt med efavirenz (400 mg/dygn i sju dagar).

#### *Flukonazol*

En engångsdos azitromycin (1 200 mg) påverkade inte farmakokinetiken av en samtidigt administrerad engångsdos (800 mg) flukonazol. Samtidigt administrerad flukonazol påverkade inte den totala exponeringen för eller halveringstiden av azitromycin. En kliniskt obetydlig minskning (18 %) iaktogs ändå i  $C_{max}$ -värdet av azitromycin.

#### *Indinavir*

Azitromycin hade ingen statistiskt signifikant effekt på farmakokinetiken av indinavir när azitromycin administrerades som engångsdos (1 200 mg) och indinavir (800 mg) tre gånger per dag i fem dagar.

#### *Metylprednisolon*

Azitromycin hade ingen signifikant effekt på farmakokinetiken av metylprednisolon i en farmakokinetisk interaktionsstudie som utfördes på friska frivilliga.

#### *Midazolam*

Samtidig användning av azitromycin (500 mg/dygn i tre dagar) hos friska frivilliga orsakade inga kliniskt betydande förändringar i farmakokinetiken och farmakodynamiken av midazolam (15 mg engångsdos).

### *Nelfinavir*

Azitromycinhalten ökade som en följd av samtidig administrering av azitromycin (1 200 mg) och nelfinavir (3 x 750 mg/dygn, jämviktskoncentration). Kliniskt signifikanta biverkningar iaktogs inte och dosen behöver inte ändras.

### *Rifabutin*

Samtidig administrering av azitromycin och rifabutin påverkar inte serumkoncentrationen av någotdera läkemedlet. Neutropeni har iakttagits hos patienter som fått denna kombinationsbehandling. Trots att neutropeni har förknippats med användning av rifabutin, har dess orsakssamband med kombinationsbehandlingen med azitromycin inte bekräftats (se avsnitt 4.8).

### *Sildenafil*

Azitromycin (500 mg/dygn i tre dagar) iaktogs inte orsaka förändringar i AUC- ja  $C_{max}$ -värdena av sildenafil och dess huvudsakliga cirkulerande metabolit hos friska manliga frivilliga.

### *Terfenadin*

Inga interaktioner har rapporterats mellan azitromycin och terfenadin i farmakokinetiska studier. I några sällsynta fall har eventuella interaktioner ändå inte kunnat uteslutas helt, även utan specifika bevis på förekomsten av interaktionen. Azitromycin ska användas försiktigt med terfenadin.

### *Teofyllin*

Tecken på kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner har inte iakttagits när azitromycin och teofyllin administrerats samtidigt till friska frivilliga.

### *Triazolam*

Samtidig användning av azitromycin (500 mg på den första dagen och 250 mg på den andra dagen) och triazolam (0,125 mg på den andra dagen) hos 14 friska frivilliga hade ingen signifikant effekt på de farmakokinetiska variablerna av triazolam jämfört med triazolam och placebo.

### *Trimetoprim/sulfametoxazol*

Inga betydande förändringar i topphalterna, den totala exponeringen för och urinutsöndringen av trimetoprim och sulfametoxazol konstaterades när trimetoprim/sulfametoxazol (160 mg/800 mg) administrerades i sju dagar, och 1 200 mg azitromycin administrerades på den sjunde dagen. Serumkoncentrationen av azitromycin var lika stor som koncentrationen som iakttagits i andra studier.

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

### Graviditet

Tillräckliga data saknas om användningen av azitromycin hos gravida kvinnor. I reproduktionstoxicitetsstudier utförda på djur påvisades det att azitromycin passerar placentan, men inga teratogena effekter iaktogs. Säkerheten av användningen av azitromycin under graviditet har inte bekräftats. Därför ska azitromycin endast användas under graviditet om nyttorna anses överväga de eventuella riskerna.

### Amning

Det har konstaterats att azitromycin utsöndras i bröstmjolk, men det har inte utförts några tillräckliga och välkontrollerade kliniska studier på ammande kvinnor som skulle utreda farmakokinetiken av azitromycinets utsöndring i bröstmjolk. Azitromycin ska endast användas vid behandlingen av ammande kvinnor i fall, där läkaren anser att de eventuella nyttorna överväger de eventuella riskerna för spädbarnet.

### Fertilitet

I fertilitetsstudier som utfördes på råttor iaktogs en minskning i dräktigheterna efter administrering av azitromycin. Betydelsen av detta för människa är okänd.

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

Det har inte observerats att azitromycin skulle ha någon effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

Biverkningar som uppträtt i kliniska studier eller efter marknadsinträdet av azitromycin presenteras i tabellen nedan. Biverkningarna som iakttagits efter marknadsinträdet är *kursiverade*. Biverkningarna är grupperade enligt organsystem och frekvens. Frekvenserna är mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras i varje frekvensklass enligt deras allvar i fallande ordning.

#### Biverkningar eventuellt eller sannolikt associerade med användningen av azitromycin som iakttagits i kliniska studier eller efter marknadsinträdet:

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Infektioner och infestationer</b>			<i>Jästinfektion</i> <i>Vaginit</i> Pneumoni Svampinfektion Bakterieinfektion Faryngit Gastroenterit Andningssymptom Snuva Muntorsk		<i>Pseudomembranös kolit</i> (se avsnitt 4.4)
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			Leukopeni Neutropeni Eosinofili		<i>Trombocytopeni</i> Hemolytisk anemi
<b>Immunsystemet</b>			Angioödem Överkänslighet		<i>Anafylaktisk reaktion</i> (se avsnitt 4.4)
<b>Metabolism och nutrition</b>			<i>Anorexi</i>		
<b>Psykiska störningar</b>			<i>Nervositet</i> Sömlöshet	<i>Agitation</i>	<i>Aggression</i> <i>Ängest</i> Förvirringstillstånd Hallucinationer
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		<i>Huvudvärk</i>	<i>Svindel</i> <i>Sömnighet</i> Dysgeusi <i>Känselförändringar</i>		<i>Svimning</i> <i>Kramper</i> <i>Hypestesi</i> <i>Psykomotorisk överaktivitet</i> <i>Anosmi</i> <i>Ageusi</i> <i>Fantosmi</i> Myasthenia gravis (se avsnitt 4.4)
<b>Ögon</b>			Försvagad syn		
<b>Öron och balansorgan</b>			Öronsymptom <i>Yrsel</i>		<i>Nedsatt hörsel, inklusive dövhet och/eller ringningar i öronen</i>
<b>Hjärtat</b>			<i>Palpitationer</i>		<i>Torsades de pointes</i> (se avsnitt 4.4) <i>Arytmi</i> (se avsnitt 4.4), <i>inklusive kammartakykardi</i> <i>Förlängd QT-tid i EKG</i>

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
					(se avsnitt 4.4)
<b>Blodkärl</b>			Värmevallningar		<i>Hypotension</i>
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>			Andnöd Näsblod		
<b>Magtarmkanalen</b>	<i>Diarré</i>	<i>Kräkningar</i> <i>Buksmärta</i> <i>Illamående</i>	<i>Förstoppning</i> <i>Gasbesvär</i> <i>Störningar i matsmältningen</i> <i>Gastrit</i> <i>Dysfagi</i> <i>Spänd buk</i> <i>Muntorrhet</i> <i>Rapningar</i> <i>Afte</i> <i>Överdriven salivering</i>		<i>Pankreatit</i> <i>Förändringar i tungans färg</i>
<b>Lever och gallvägar</b>				Funktionsstörning i levern <i>Kolestatisk gulsot</i>	<i>Leversvikt (sällan dödlig) (se avsnitt 4.4)</i> <i>Leverinflammation med svåra symptom</i> <i>Nekrotisk leverinflammation</i>
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			<i>Hudutslag</i> <i>Klåda</i> <i>Nässelfeber</i> <i>Hudinflammation</i> <i>Hudtorrhet</i> <i>Hyperhidros</i>	<i>Ljuskänslighetsreaktion</i> <i>Läkemedelsreaktion med systemiska symptom och eosinofili (DRESS)</i> <i>Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)</i>	<i>Stevens–Johnsons syndrom</i> <i>Toxisk epidermal nekrolys</i> <i>Erythema multiforme</i>
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>			Osteoartrit Muskelsmärta Ryggsmärta Nacksmärta		<i>Ledsmärta</i>
<b>Njurar och urinvägar</b>			Urineringsproblem Njursmärta		<i>Akut njursvikt</i> <i>Interstitiell nefrit</i>
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>			Metrorragi Testikelstörning		
<b>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</b>			Ödem Kraftlöshet <i>Sjukdomskänsla</i> <i>Trötthet</i> Svullnad i ansiktet Bröstsmärta Feber Smärta Perifer svullnad		
<b>Undersökningar</b>		Minskad mängd vita blodkroppar Ökad mängd eosinofiler Minskad	Ökat aspartataminotransferasvärde Ökat alaninaminotransferasvärde Ökad bilirubinhalten i		

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
		bikarbonathalt i blod Ökad basofilhalt Ökad monocythalt Ökad neutrofilhalt	blod Ökad ureahalt i blod Ökad kreatininhalt i blod Avvikande kaliumvärde i blod Ökat alkalifosfatavärde i blod Ökad kloridhalt Ökad glukoshalt Ökad trombocyt mängd Sänkt hematokritvärde Ökad bikarbonathalt Avvikande natriumhalt		
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>			Komplikation efter ingrepp		

**Biverkningar som eventuellt eller sannolikt är förknippade med förebyggande eller behandling av *Mycobacterium avium*-komplexinfektion utifrån kliniska studier och uppföljning efter marknadsinträdet. Dessa biverkningar skiljer sig från biverkningar som rapporterats i samband med snabbverkande preparat eller depotpreparat, antingen till sin typ eller frekvens:**

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
<b>Metabolism och nutrition</b>		Anorexi	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		Svindel Huvudvärk Taktill hallucination Dysgeusi	Försvagad känsel
<b>Ögon</b>		Försvagad syn	
<b>Öron och balansorgan</b>		Dövhhet	Nedsatt hörsel Tinnitus
<b>Hjärtat</b>			Palpitationer
<b>Magtarmkanalen</b>	Diarré Buksmärta Illamående Gasbesvär Magproblem Lös avföring		
<b>Lever och gallvägar</b>			Leverinflammation
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Hudutslag Klåda	Stevens-Johnsons syndrom Ljuskänslighetsreaktioner
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>		Ledsmärta	
<b>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</b>		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](http://www.fimea.fi)

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

## 4.9 Överdoser

Biverkningarna med högre än rekommenderade doser var liknande som med normala doser. Vid överdoseringsfall är administrering av aktivt kol samt allmänna symptomatiska åtgärder och åtgärder som stöder vitala funktioner indicerade vid behov.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Makrolider, ATC-kod: J01FA10

Azitromycin är det första makrolidantibiotikumet som tillhör azalidgruppen. Det skiljer sig kemiskt från erytromycin. Molekylen är uppbyggd genom att lägga till en kväveatom i laktonringen i erytromycin A.

#### Verkningsmekanism

Azitromycin binds till 23S rRNA på den ribosomala 50S-subenheten. Det förhindrar proteinsyntes genom att inhibera dess transpeptidering/translokation-fas och inhibera uppbyggandet av den ribosomala 50S-subenheten.

#### Hjärtats elektrofysiologi

Förlängning av QTc-tiden undersöktes i en randomiserad, placebokontrollerad parallellstudie, där 116 friska frivilliga gavs 1 000 mg klorokin antingen enskilt eller i kombination med azitromycin. Samtidig administrering av azitromycin förlängde QTc-tiden på ett dos- och koncentrationsberoende sätt. Jämfört med endast klorokin förlängdes QTc-tiden vid samtidig administrering av azitromycin i genomsnitt högst 5 ms (95 % övre konfidensgräns 10 ms), 7 ms (12 ms) och 9 ms (14 ms), när azitromycindosen var 500 mg, 1 000 mg och 1 500 mg en gång per dygn.

#### Resistensmekanism

De två vanligast förekommande resistensmekanismerna av makrolider, inklusive azitromycin, är förändring av målområde (oftast 23S rRNA-metylering) och aktivt utflöde (efflux). Frekvensen av dessa resistensmekanismer varierar mellan och inom arter, och prevalensen av resistensen varierar enligt geografiskt läge.

Den viktigaste ribosomala omvandlingen, som förklarar den svagare makrolidbindningen, är den posttranskriptionala (N<sub>6</sub>)-dimetyleringen av 23S rRNA-adenin i A2058-nukleotiden (*E. coli*-numreringssystem) som orsakas av metylaserna som kodas av *erm*-generna (erytromycinribosommetylasgen). Den ribosomala omvandlingen orsakar också ofta en korsresistens (MLS<sub>B</sub>-fenotyp) mot andra antibiotika, vars ribosombindningsställen delvis är desamma som för makrolider (t.ex. linkosamider [inklusive klindamycin] och streptogramin B, som innefattar t.ex. kinupristindelen av kinupristin/dalfopristin). Olika *erm*-gener uppträder i olika bakteriearter, särskilt i streptokock- och stafylokockarterna. Makrolidkänsligheten kan också påverkas av mer sällan förekommande mutationsförändringar i nukleotiderna A2058 och A2059, i vissa andra 23S rRNA-ställen eller i de stora subenheterna av de ribosomala proteinerna L4 och L22.

Utflödespumpar förekommer hos flera arter, inklusive gramnegativa arter, såsom *Haemophilus influenzae* (som kan ha naturligt högre MIC-värden) och stafylokocker.



I streptokock- och enterokockarter kodas utflödespumpar, som identifierar 14- och 15-ledade makrolider (såsom erytromycin och azitromycin), av *mef(A)*-gener.

#### Metoden för bestämning av *in vitro*-känsligheten av bakterier mot azitromycin

Standardiserade laboriemetoder ska användas vid känslighetsbestämningar, såsom t.ex. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)-metoder. Dessa är dilutionsmetoderna (MIC-bestämning) och diskmetoderna. Både CLSI och EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) tillhandahåller tolkningskriterier för dessa metoder.

Utifrån flera studier rekommenderas det att *in vitro*-aktiviteten av azitromycin testas i ett öppet utrymme, så att det fysiologiska pH-värdet av matrixen inte förändras. En höjning av CO<sub>2</sub>-halten, som ofta används på streptokockarter, anaeroba bakterier och ibland på andra arter, orsakar en sänkning i pH-värdet av substratet, vilket har en skadligare inverkan på effekten av azitromycin än på effekten av andra makrolider.

EUCAST har bestämt brytpunkter för azitromycinkänslighet utifrån MIC-bestämningen. EUCAST-känslighetskriterierna är förtecknade i följande tabell.

#### *EUCAST:s MIC-brytpunkter – Den lägsta bakterietillväxthämmande azitromycinhalten (MIC)*

Patogen	Känslig	Resistent
<i>Staphylococcus</i> -arter	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
β-hemolytisk streptokock (A-, B-, C- och G-grupper)	≤ 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

#### Följande bakterier är känsliga mot azitromycin *in vitro*

Grampositiva aeroba bakterier: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (betahemolytiska streptokocker ur grupp A), *Streptococcus pneumoniae*, alfa-hemolytiska streptokocker (viridansgruppen) och andra streptokocker samt *Corynebacterium diphtheriae*.

Gramnegativa aeroba bakterier: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Acinetobacter*-arter, *Yersinia*-arter, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Shigella*-arter, *Pasteurella*-arter, *Vibrio cholerae* och *parahaemolyticus*, *Plesiomonas shigelloides*.

Anaeroba bakterier: *Bacteroides fragilis* och *Bacteroides*-arter, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus*-arter, *Fusobacterium necrophorum*, *Propionibacterium acnes* och *Peptococcus*-arter.

Patogener för könssjukdomar: *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi* och *Neisseria gonorrhoeae*.

Övriga organismer: *Borrelia burgdorferi* (patogenen av Lyme-sjuka), *Chlamydia pneumoniae*, *Toxoplasma gondii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycobacterium avium intracellulare*, *Pneumocystis carinii*, *Campylobacter*-arter och *Listeria monocytogenes*.

Effekten av azitromycin är varierande på *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Enterobacter*-arter samt *Aeromonas hydrophila*- och *Klebsiella*-arter. Känslighetsbestämningar bör göras.

## Följande bakterier är resistenta mot azitromycin *in vitro*

Grampositiva aeroba bakterier: *Streptococcus faecalis* (*enterococcus*) m.fl. erytromycinresistenta stammar och meticillinresistenta stafylokockstammar.

Gramnegativa aeroba bakterier: *Proteus*-, *Serratia*- och *Morganella*-arter samt *Pseudomonas aeruginosa*.

Utifrån utvärderingar gjorda av studier som utförts på barn rekommenderas inte användningen av azitromycin vid behandling av malaria, varken som monoterapi eller i kombination med klorokin- eller artemisinbaserade läkemedel, eftersom jämförbarheten med andra rekommenderade läkemedel för okomplicerad malaria inte har påvisats.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Azitromycin distribueras i stor utsträckning i hela kroppen när det administreras oralt till människa. Biotillgängligheten är ca 37 %. De maximala plasmakoncentrationerna uppnås på 2–3 timmar efter läkemedelsintag.

### Distribution

I djurförsök har höga azitromycinhalter uppmätts i fagocyterna. I experimentmodeller utsöndras det högre azitromycinhalter under aktiv fagocytos än ur icke-stimulerade fagocyter. Som en följd av detta har azitromycin i djurmodeller passerat till infektionshärdar i höga koncentrationer.

Enligt data från farmakokinetiska undersökningar utförda på människa är azitromycinhalterna i vävnader betydligt högre än i plasma (upp till 50-faldiga jämfört med den maximala plasmakoncentrationen). Azitromycin binds alltså starkt till vävnader. Koncentrationer som uppmätts efter en 500 mg engångsdos ur målorgan (såsom lungor, tonsiller och prostata) överskrider sannolikt MIC<sub>90</sub>-värdena av patogener som förekommer i dem.

När 600 mg azitromycin per dygn administrerades oralt, var den högsta plasmakoncentrationen ( $C_{\max}$ ) på den första dagen i genomsnitt 0,33 mikrog/ml och på den 22 dagen i genomsnitt 0,55 mikrog/ml. Den maximala koncentrationen som uppmättes i leukocyterna (primärt mål av disseminerad MAC-infektion) var i genomsnitt 252 mikrog/ml ( $\pm 49\%$ ) och förblev över 146 mikrog/ml ( $\pm 33\%$ ) i 24 timmar vid jämviktskoncentration.

### Eliminering

Den uppmätta terminala halveringstiden för elimineringen från plasma var nästan densamma som halveringstiden uppmätt i vävnaderna: 2–4 dygn. Cirka 12 % av en intravenös azitromycinlösning distribueras som moderssubstans i urinen inom tre dagar efter administreringen, största delen redan under de första 24 timmarna. Oralt administrerat azitromycin elimineras som oförändrat läkemedel främst via gallvägarna. Väldigt höga koncentrationer av oförändrat azitromycin har uppmätts i galla hos människa, och 10 metaboliter har också identifierats däri, vilka har bildats genom N- och O-demetylering, genom hydroxylering av desosamin- och aglykonringar samt genom delning av kladinoskonjugat. En jämförelse av vätskekromatografiska och mikrobiologiska bestämningar av vävnadsprov tyder på att metaboliterna av azitromycin inte deltar i den mikrobiologiska aktiviteten av azitromycin.

## Farmakokinetiken i särskilda patientgrupper

### *Äldre patienter*

Efter en fem dagar lång behandling observerades något högre AUC-värden hos äldre (> 65 år) än hos yngre frivilliga försökspersoner (< 40 år). Skillnaderna anses dock inte vara kliniskt signifikanta, och en dosändring rekommenderas inte.

### *Njursviktpatienter*

En oralt administrerad azitromycindos på 1 g påverkade inte farmakokinetiken hos patienter med mild eller medelsvår njursvikt (GRF 10–80 ml/min). Statistiskt signifikanta skillnader konstaterades hos patienter med svår njursvikt (GFR < 10 ml/min) jämfört med patienter med normal njurfunktion: AUC<sub>0-120</sub> (8,8 mikrog h/ml vs. 11,7 mikrog h/ml), C<sub>max</sub> (1,0 mikrog/ml vs. 1,6 mikrog/ml) och CL<sub>r</sub> (2,3 ml/min/kg vs. 0,2 ml/min/kg).

### *Leversviktpatienter*

Farmakokinetiken av azitromycin i serum har inte konstaterats förändras signifikant hos patienter med mild (klass A) eller medelsvår (klass B) leversvikt jämfört med patienter, vars leverfunktion är normal. Clearance av azitromycin via urinen verkar öka hos dessa leversviktpatienter, kanske för att kompensera för den minskade leverclearancen.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I djurförsök, där de använda doserna var 40-faldiga jämfört med kliniska behandlingsdoser, konstaterades det att azitromycin orsakar reversibel fosfolipidos som vanligtvis inte är associerad med några iakttagbara, egentliga toxikologiska följder. Det har inte observerats att azitromycin skulle orsaka toxiska reaktioner hos patienter när det administrerats enligt rekommendationerna.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Kalciumvätefosfat  
Stärkelse, pregelatiniserad  
Kroskarmellosnatrium  
Hypromellos  
Magnesiumstearat  
Natriumlaurilsulfat

#### Filmdragering:

Laktosmonohydrat  
Hypromellos  
Titandioxid  
Triacetin

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC-/PVdC-/aluminiumblisterförpackning i en pappkartong.

Förpackningsstorlekar: 3, 4 och 6 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

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

33197

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

Datum för det första godkännandet: 11.11.2015

Datum för den senaste förnyelsen: 13.3.2020

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

5.1.2021