FASS

Azithromycin Krka

MRF

KRKA

Filmdragerad tablett 250 mg

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

Antibakteriella medel för systemiskt bruk, makrolider

Aktiv substans:

Azitromycin (vattenfri)

ATC-kod:

J01FA10

Läkemedel från KRKA omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Azithromycin Krka filmdragerad tablett 250 mg och 500 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2022-09-20.

Indikationer

Azithromycin Krka är indicerat för följande bakterieinfektioner orsakade av mikroorganismer som är känsliga för azitromycin:

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

Officiella riktlinjer för användning av antibiotika ska tas i beaktande.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot azitromycin, erytromycin, annan makrolid eller ketolidantibiotika eller mot något hjälpämne.

Dosering

Dosering

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

Barn och ungdomar som väger mer än 45 kg, vuxna och äldre:
Den totala dosen är 1500 mg, administrerat som 500 mg en gång dagligen i 3 dagar. Alternativt kan samma totaldos (1500 mg) administreras under 5 dagar med 500 mg som engångsdos dag 1 och 250 mg en gång dagligen dag 2 till 5.

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

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

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

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

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

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

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

Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Som med erytromycin och andra makrolider så har sällsynta allvarliga allergiska reaktioner inklusive angioödem och anafylaxi (sällan med dödlig utgång), hudreaktioner såsom akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) (sällan med dödlig utgång) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) rapporterats. Vissa av dessa reaktioner på azitromycin resulterade i återkommande symtom och krävde en längre period av observation och behandling.

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

Levertoxicitet

Eftersom levern är den huvudsakliga eliminationsvägen för azitromycin bör azitromycin användas med försiktighet hos patienter med signifikant leversjukdom. Fall av fulminant hepatit som eventuellt kan leda till livshotande leversvikt har rapporterats med azitromycin. Vissa patienter kan ha haft tidigare leversjukdom eller kan ha tagit andra hepatotoxiska läkemedel.
Onormal leverfunktion, hepatit, kolestatisk hepatit, levernekros samt leversvikt har rapporterats, i vissa fall med dödlig utgång.
I händelse av tecken och symtom på leverdysfunktion, såsom snabb utveckling av asteni med gulsot, mörk urin, blödningsbenägenhet eller hepatisk encefalopati bör leverfunktionstester/undersökningar genomföras omedelbart. Azitromycinbehandling ska avbrytas om leverdysfunktion uppstått.

Infantil hypertrofisk pylorusstenos (IHPS)

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

Ergotaminderivat

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

Superinfektioner

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

Clostridioides difficile-associerad diarré

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

C. difficile syntetiserar toxin A och toxin B vilka bidrar till uppkomsten av CDAD. Stammar av *C. difficile* som syntetiserar hypertoxin leder till ökad dödlighet och sjuklighet, då dessa infektioner kan vara refraktära mot antimikrobiell behandling; kolektomi kan vara indicerad. Diagnosen CDAD måste övervägas

hos alla patienter som får diarré efter användningen av antibiotika. En omsorgsfull anamnes är nödvändig, då CDAD har förekommit ännu efter mer än två månader efter administrering av antimikrobiella läkemedel.

Nedsatt njurfunktion

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

Förlängt QT-intervall

Förlängd hjärtrepolarisation och QT-intervall, som medför risk för utveckling av hjärtarytmi och torsades de pointes, har setts vid behandling med andra makrolider inklusive azitromycin. Eftersom följande situationer kan leda till en ökad risk för kammararytmier (inklusive torsades de pointes), vilket i sin tur kan vara dödligt ska azitromycin användas med försiktighet till patienter med pågående proarytmiska tillstånd (särskilt kvinnor och äldre patienter) t.ex. patienter:

- med medfödd eller dokumenterad QT-förlängning
- med andra aktiva substanser som förlänger QT-intervallet såsom antiarytmika klass IA (kinidin och prokainamid) och III (dofetilid, amiodaron och sotalol), cisaprid och terfenadin; antipsykotika t ex pimozid, antidepressiva som citalopram och fluorokinoloner såsom moxifloxacin och levofloxacin; och klorokin eller hydroxiklorokin
- med elektrolytstörningar, särskilt vid hypokalemi och hypomagnesemi.

- med kliniskt relevant bradykardi, hjärtarytmi eller svår hjärtinsufficiens.
- äldre patienter: äldre patienter kan vara känsligare för läkemedelsassocierade effekter på QT-intervallet

Myasthenia gravis

Symtomexacerbation av myasthenia gravis och insjuknande i myasthenia gravis har rapporterats hos patienter som har fått behandling med azitromycin.

Streptokockinfektion

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

Pediatrisk population

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

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

Följande bör beaktas innan förskrivning av azitromycin:

Vid val av azitromycin som behandling av en enskild patient bör man ta hänsyn till lämpligheten av att använda makrolid

antibiotika baserat på korrekt diagnos för att säkerställa infektionens bakteriella etiologi i de godkända indikationerna och prevalensen av resistens mot azitromycin eller andra makrolider.

I områden med hög förekomst av erytromycin A-resistens, är det särskilt viktigt att ta i beaktande utvecklingen av känslighetsmönster för azitromycin och andra antibiotika.
Som med andra makrolider, har det rapporterats en hög resistensgrad hos *Streptococcus pneumoniae* för azitromycin i vissa europeiska länder. Detta bör tas i beaktning när infektioner orsakade av *Streptococcus pneumoniae* behandlas.

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

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

Infekterade brännskador:
Azitromycin är inte indicerat för behandling av infekterade brännskador.

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

Neurologiska eller psykiska störningar:

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

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

Interaktioner

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

Cetirizin: Hos friska frivilliga resulterade inte samtidig administrering av en 5-dagarskur av azitromycin vid uppnått steady-state av cetirizin 20 mg i några farmakokinetiska interaktion er eller i en betydande förändring av QT-intervallet.

Didanosin (Dideoxyinosin): Jämfört med placebo verkade inte samtidig administrering av 1200 mg azitromycin dagligen och 400 mg didanosin dagligen till 6 HIV-positiva patienter ge någon effekt på farmakokinetiken vid steady-state för didanosin.

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

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

Azitromycin har inga signifikanta samverkningar med cytokrom P450-systemet i levern. Man anser att azitromycin inte har samma farmakokinetiska läkemedelssamverkningar som erytromycin och andra makrolidantibiotika. Komplex som bildas mellan cytokromet och azitromycinmetaboliterna varken inducerar eller inaktiverar det hepatiska cytokrom P450-systemet.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sildenafil: Hos normala friska frivilliga män fanns det inga tecken på effekt av azitromycin (500 mg dagligen under 3 dagar) på AUC

och C_{max} för sildenafil eller dess huvudsakliga cirkulerande metabolit.

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

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

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

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

Substanser som förlänger QT-intervallet: Azitromycin ska inte administreras samtidigt med andra aktiva substanser som förlänger QT-intervallet t.ex. hydroxiklorokin och klorokin.

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

Trafik

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

Biverkningar

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

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

Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna presenterade i fallande allvarlighetsgrad.

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

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			Candidiasis, vaginal infektion, lunginflammation, svampinfektion, bakterieinfektion, faryngit, gast		Pseudomembranös kolit

			roenterit, andningsbesvär, rinit, oral candida-infektion		
Blodet och lymfsystemet			Leukopeni, neutropeni, eosinofili		Trombocytopeni, hemolytisk anemi
Immunsystemet			Angioödem, överkänslighet		Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition			Anorexi		
Psykiska störningar			Nervositet, insomni	Agitation	Aggression, ångest, delirium, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	Yrsel, somnolens, dysgeusi, parestesi		Synkope, krampanfall, hypoestesi, psykomotorisk hyperaktivitet,

					anosmi, ageusi, parosmi, myastheni a gravis
Ögon			Synnedsät tning		
Öron och balansorg an			Öronsjukd omar, vert igo		Hörselned sättning inkluderan de dövhet och/eller ti nnitus
Hjärtat			Hjärtklapp ningar		Torsades de pointes , arytmier inklusive v entrikulär takykardi, elektrokar diogram Q T-förlängni ng
Blodkärl			Värmevall ningar		Hypotensi on
Andningsv ägar, bröstkorg och media stinum			Dyspné, näsblod		

Magtarmkanalen	Diarré	Kräkningar, buksmärta, illamående	Förstoppning, flatulens, dyspepsi, gastrit, dysfagi, utspänd buk, muntorrhet, rapningar, munsår, hypersalivation		Pankreatit, missfärgning av tungan
Lever och gallvägar				Onormal leverfunktion, kolestatisk gulsot	Leversvikt (som i sällsynta fall har lett till döden), fulminant hepatit, levernekros
Hud och subkutan vävnad			Hudutslag, pruritus, urtikaria, dermatit, torr hud, hyperhidros	Ljuskänslighetsreaktion, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP),	Stevens-Johnsons syndrom, Toxisk epidermal nekrolys, *erytema multiforme*

				läkemedels-reaktion med eosinofili och systemiska symtom	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Artros, myalgi, ryggsmärta, nacksmärta		Artralgi
Njurar och urinvägar			Dysuri, njursmärta		Akut njursvikt, interstitiell nefrit
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Metrorragi, testikulär dysfunktion		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Ödem, asteni, sjukdomskänsla, trötthet, ansiktsödem, bröstsmärta, feber, smärta,		

			perifert ödem		
Undersökningar		Minskat lymfocyttal, ökat antal eosinofiler, sänkt bikarbonathalt i blodet, ökat antal basofiler, ökat antal monocyter, ökat antal neutrofiler	Förhöjda blodnivåer av: ASAT, ALAT, bilirubin, urea, kreatinin; onormalt blodkalium, alkaliska fosfataser i blodet ökar, ökat klorid, ökat glukos, ökat antal trombocyter, sänkt hematokrit, ökat bikarbonat, onormalt natrium		

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

	Mycket vanliga (≥ 1/10)	**Vanliga (≥ 1/100 till < 1/10)**	**Mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100)**
Metabolism och nutrition		Anorexi	
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel, huvudvärk, parestesi, dysgeusi	Hypoestesi
Ögon		Synnedsättning	
Öron och balansorgan		Dövhet	Försämrad hörsel, tinnitus
Hjärtat			Hjärtklappning
Magtarmkanalen	Diarré, buksmärtor, illamående, flatulens, bukbesvär, lös avföring		
Lever och gallvägar			Hepatit
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag, klåda	Stevens-Johnsons syndrom,

			fotosensitivitets-reaktion
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings stället		Trötthet	Asteni, sjukdomskänsla

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Symtom

Biverkningar som upplevts vid högre doser än de som rekommenderats var liknande de som ses vid normala doser.

Typiska symtom vid överdos av makrolidantibiotika inkluderar reversibel hörselnedsättning, kraftigt illamående, kräkningar och diarré.

Behandling

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt samband:

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

Resistensmekanism:

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

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

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

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

Brytpunkter

Brytpunkter för azitromycins känslighet hos typiska bakteriella patogener:
EUCAST (Europeiska kommittén för resistensbestämning)

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

Neisseria gonorrhoeae		

Känslighet

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

Känslighetstabell

Vanligtvis känsliga arter
Aeroba grampositiva
Mycobacterium avium°
Streptococcus pyogenes[1]
Aeroba gramnegativa
Haemophilus influenzae[$]
Moraxella catarrhalis°
Neisseria gonorrhoeae
Övriga mikroorganismer
Chlamydia pneumoniae°
Chlamydia trachomatis°
Legionella spp.°
Mycoplasma pneumoniae°
Arter där förvärvad resistens kan vara ett problem
Aeroba grampositiva
Staphylococcus aureus (meticillinkänsliga)

Staphylococcus aureus (meticillinresistent)+ *Streptococcus pneumoniae* *Streptococcus agalactiae*
Naturligt resistenta arter
Aeroba gramnegativa
Escherichia coli.
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa

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

1Resistensnivå ≥ 10 % i vissa studier.

$Arter som visar naturlig intermediär känslighet (vid avsaknad av förvärvad resistensmekanism).

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

Pediatrisk population

Efter utvärdering av studier utförda på barn rekommenderas inte användning av azitromycin för behandling av malaria, varken som monoterapi eller i kombination med klorokin- eller artemisininbaserade läkemedel, eftersom man inte kunnat fastställa att läkemedlet inte är sämre (”non-inferiority”) än rekommenderade malarialäkemedel för behandling av okomplicerad malaria.

Farmakokinetik

Absorption

Efter peroral administrering är biotillgängligheten för azitromycin ca 37 %. Maximala plasmanivåer uppnås efter 2-3 tim. C_{max} efter en engångsdos på 500 mg var ca 0,4 µg/l.

Distribution

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

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

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

Metabolism och eliminering

Terminal halveringstid för elimination i plasma följer halveringstid en i vävnad, 2-4 dagar. Ca 12 % av en intravenöst given dos utsöndras i urinen i oförändrad form under en period på 3 dagar. Utsöndring av azitromycin via gallan, huvudsakligen i oförändrad form, är en betydande elimineringsväg. Tio metaboliter identifierades i galla, bildade genom N- och O-demetylering, hydroxylering av desosamin- och aglykonringarna och genom

delning av kladinoskonjugat. Jämförelser av resultat från vätskekromatografi och mikrobiella analyser har visat att metabolit erna är mikrobiologiskt inaktiva.

Farmakokinetik hos specifika populationer

Njurinsufficiens

Efter en peroralt given engångsdos på 1 g azitromycin ökade genomsnittligt C_{max} och AUC_{0-120} med 5,1 % respektive 4,2 % hos personer med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtreringshastighet 10-80 ml/min) jämfört med normal njurfunktion (GFR > 80 ml/min). Hos personer med kraftigt nedsatt njurfunktion, ökade genomsnittligt C_{max} och AUC_{0-120} med 61 % respektive 35 % jämfört med normala värden.

Leverinsufficiens

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

Äldre

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

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

Pediatrisk population
Farmakokinetiken har studerats hos barn mellan 4 månader och 15 år vilka intagit kapslar, granulat eller suspension. Vid 10 mg/kg på dag 1, följt av 5 mg/kg på dag 2-5, var C_{max} något lägre än hos vuxna, med 224 µg/l hos barn mellan 0,6 och 5 år efter 3 dagars dosering och 383 µg/l hos barn mellan 6 och 15 år. Halveringstiden 36 timmar, som uppmättes hos de äldre barnen, låg inom det förväntade intervallet för vuxna.

Prekliniska uppgifter

I djurstudier, där man givit den aktiva substansen i doser som var 40 gånger högre än terapeutiska doser, har azitromycin noterats orsaka reversibel fosfolipidos, men i allmänhet utan märkbara toxikologiska följder.

Elektrofysiologiska studier har visat att azitromycin förlänger QT-intervallet.

Karcinogenicitet:

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

Mutagenicitet:

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

Reproduktionseffekter:

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

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

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

Hjälpämne med känd effekt

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se nedan.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E460)
Pregelatiniserad potatisstärkelse

Natriumlaurilsulfat
Hypromellos (E464)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering för 250 mg tabletter

Hypromellos 5 cP (E464)
Titandioxid (E171)
Makrogol 400

Filmdragering för 500 mg tabletter

Makrogolpoly(vinylalkohol)-ympsampolymer
Titandioxid (E171)
Talk
Glycerolmonokaprylokaprat
Poly(vinylalkohol)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för azitromycin (vattenfri) är framtagen av företaget Pfizer för Azitromax

Miljörisk: Användning av azitromycin (vattenfri) har bedömts medföra låg risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Azitromycin (vattenfri) bryts ned i miljön.
Bioackumulering: Azitromycin (vattenfri) har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Physical properties

Solubility at pH 7: 5 430 000 µg/L[4]
pKa: 8.13 for the azalide ring and 9.82 for the desosamine nitrogen [5]

Vapor pressure: < 1 x 10^{-7} mmHg
Molecular weight: 785 Da

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)
PEC is calculated according to the following formula:
PEC (µg/L) = (A*10^{9}*(100-R))/(365*P*V*D*100) = 1.37*10^{-6} *A(100-R)
PEC = 0.0095 µg/L

Where:

A =	69.34 kg (total sold amount API in Sweden year 2020, data from IQVIA)[3].
R =	0 % removal rate (worst-case scenario)
P =	number of inhabitants in Sweden = 10 * 10^{6}
V (L/day) =	wastewater volume per capita and day = 200 (ECHA default)[1]
D =	

	factor for wastewater dilution by surface water flow = 10 (ECHA default)[1]

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Microbial growth inhibition (guideline FDA 4.02)[6]

Aspergillus niger minimal inhibitory concentration = >1000 000 µg/L

Trichoderma viride minimal inhibitory concentration = >1000 000 µg/L

Clostridium perfringens minimal inhibitory concentration = 2 000 µg/L

Bacillus subtilis minimal inhibitory concentration = 2 000 µg/L

Nostoc sp. minimal inhibitory concentration = 400 µg/L

Activated sludge microorgansims (guideline OECD 209)[7]

EC_{10} (respiration inhibition) = 1890 µg/L

EC_{50} (respiration inhibition) = 269 000 µg/L

Green alga (Pseudokirchneriella subcapitata) (guideline OECD 201)[8]

NOEC 72 h (growth rate, acute toxicity) = 1.8 µg/L

EC_{50} 72 h (growth rate, acute toxicity) = 8.4 µg/L

Blue-green alga (Microcystis aeruginosa) (guideline OECD 201)[9]

NOEC 72 h (growth rate, acute toxicity) = 0.19 µg/L

EC_{50} 72 h (growth rate, acute toxicity) = 1.8 µg/L

NOEC 96 h (cell density, acute toxicity) = 0.19 µg/L

EC_{50} 96 h (cell density, acute toxicity) = 0.68 µg/L

Daphnids (Daphnia magna) (guideline OECD 202)[10]
NOEC 48 hours (immobilization, acute toxicity) = 19 000 µg/L
EC_{50} 48 hours (immobilization, acute toxicity) = 120 000 µg/L

Daphnids (Ceriodaphnia dubia) (guideline EPA 1002.0)[11]
NOEC 7 days (reproduction, chronic toxicity) = 4.4 µg/L
LOEC 7 days (reproduction, chronic toxicity) = 15 µg/L
EC_{50} 7 days (survival, chronic toxicity) = >1400 µg/L

Rainbow trout (Oncorhynchus mykiss) (guideline OECD 203)[12]
NOEC 96 hours (mortality, acute toxicity) = 84 000 µg/L
LC_{50} 96 hours (mortality, acute toxicity) = > 84 000 µg/L

Fathead Minnow (Pimephales promelas) (guideline OECD 210)[13]
NOEC 32 days (early life stage, chronic toxicity) = 4600 µg/L
LOEC 32 days (early life stage, chronic toxicity) = >4600 µg/L

Based on the lowest NOEC for the species *Microcystis aeruginosa* and using the assessment factor[2] of 10, the PNEC is calculated to 0.19/10 = 0.019 µg/L.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)
PEC/PNEC = 0.0095/0.019 = 0.50, i.e. PEC/PNEC ≤ 1 which justifies the phrase ”Use of azithromycin has been considered to result in low environmental risk.”

Adsorption (guideline OECD 106)[14]

Solid	K_d (L/Kg)	K_{oc} (L/Kg)
Activated sludge (dewatered cationic polymer)	14.5-29.1	55.8-112
Activated sludge (not dewatered cationic polymer)	59.6-59.8	378-379
2.7% organic matter soil (California clay) – Aqueous phase 0.01 M $CaCl_2$	948	59 600
2.7% organic matter soil (California clay) – Aqueous phase distilled, deionized water	585	36 800
2.7% organic matter soil (Kansas silt loam) – Aqueous phase 0.01 M $CaCl_2$	660	41 500
2.7% organic matter soil (Kansas silt loam) – Aqueous phase distilled, deionized water	362	22 800
1.9% organic matter soil (Texas silt loam) – Aqueous phase 0.01 M $CaCl_2$	526	47 100

1.9% organic matter soil (Texas silt loam) – Aqueous phase distilled, deionized water	444	39 600

HOM = high organic matter, LOM = low organic matter

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability (guideline OECD 301D)[7]
18.8% degradation after 28 days. Azithromycin is therefore considered to be not readily biodegradable.

Water-sediment transformation simulation (guideline OECD 308)[14]
Length of study: 102 days
High organic sediment system: Turkey creek
Low organic sediment system: Choptank river
Sediment extraction solvent: Acetonitrile
Supplemental extraction solvents: Methyl alcohol and 10% methyl alcohol : 90% dichloromethane (v/v)

The results from the study are shown in the table below.

Data on day 102 at 20 °C	**Turkey Creek**	**Choptank River**
Total system		
Half-life (days)	20.8	22.0
	0.5	0.3

Total $^{14}CO2$ (% of AR)		
Aerobic Water Layer		
Extractables (% of AR)	4.8	5.1
Sediment Layer		
Bound/NER (% of AR)	91.7	82.8
Extractables (% of AR)	2.6	6.5

ND = not detected, NER = non-extractable residues, AR = applied radioactivity

Justification of chosen degradation phrase

The DT_{50} value (water-sediment transformation simulation, OECD 308) was calculated to 22 days, corresponding to the degradation phrase ”Azithromycin is degraded in the environment.”

Bioaccumulation

Partitioning coefficient (guideline OECD 107)[15]

pH	Log K_{ow}
5	0.14
7	0.48
9	1.56

Justification of chosen bioaccumulation phrase

Since log D_{ow} < 4 at pH 7, azithromycin has low potential for bioaccumulation.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2016 Guidance on information requirements and chemical safety assessment chapter R16.
2. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment chapter R10.
3. IQVIA KG Consumption 2020 report.
4. Study report 2438.6151: Azithromycin – Determination of the Water Solubility Following FDA TAD 3.01. August 1991.
5. Study report 2438.6153: Azithromycin – Determination f the Dissociation Constant Following FDA TAD 3.04. September 1991
6. Study report 2438.6155: Azithromycin – Determination of microbial growth inhibition. FDA TAD 4.02. July 1991.
7. Study report 2438.6159: Azithromycin – Ready biodegradability by the closed bottle method. September 1991.
8. Study report 2438.6338: Azithromycin (CP-62,993-3) – Acute toxicity to the freshwater green alga (*Pseudokirchneriella subcapitata*). Aug 2004.
9. Study report 2438.6421: Azithromycin (CP-62,993-3) – Acute toxicity to the freshwater blue-green alga, *Microcystis aeruginosa*. October 2005.
10. Study report 2438.6158.: Azithromycin – Acute toxicity to daphnids *(Daphnia magna*) under static conditions. July 1991.
11. Study report 2438.6419: Azithromycin (CP-62,993-3) – The life cycle toxicity test with daphnids, *Ceriodaphnia dubia*, under static renewl conditions. Aug 2004.

12. Study report 2438.6339: Azithromycin (CP-62,993-3) – Acute toxicity to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) under static conditions. November 2002.
13. Study report 2438.6420: Azithromycin (CP-62,993-3) – Early life-stage toxicity test with fathead minnow (*Pimephales promelas*). August 2004.
14. Study report 2438.6154: Azithromycin – Determination of the sorption and desorption properties following FDA technical assistance document 3.08. August 1991.
15. Study report 260E-134: Azithromycin: Aerobic and anaerobic transformation in aquatic sediment systems. September 2005.
16. Study report 2468.6152: Azithromycin – Determination of the n-octanol/water partition coefficient following FDA technical assistance document 3.02. August 1991.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

5 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 250 mg Vita till benvita, kapselformade, filmdragerade tabletter (längd: 13,8 mm-14,2 mm, bredd: 6,3

mm-6,7 mm), märkta med ”S19” på ena sidan och utan märkning på andra sidan.
6 tablett(er) blister, 132:31, F, Övriga förskrivare: tandläkare
Filmdragerad tablett 500 mg Vita till benvita, kapselformade filmdragerade tabletter (längd: 16,7 mm-17,3 mm, bredd: 8,2 mm-8,8 mm), märkta med ”S5” på ena sidan och med skåra på andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.
2 tablett(er) blister, 230:08, F, Övriga förskrivare: tandläkare
3 tablett(er) blister, 233:95, F, Övriga förskrivare: tandläkare
30 tablett(er) blister, 937:38, F, Övriga förskrivare: tandläkare