

Azithromycin STADA

M R F

STADA Nordic

Filmdragerad tablett 500 mg

(vita till benvita avlånga filmdragerade tabletter med en djup skåra på ena sidan och en normal skåra på den andra sidan)

Antibakteriella medel för systemiskt bruk, makrolider

Aktiv substans:

Azitromycin (vattenfri)

ATC-kod:

J01FA10

Läkemedel från STADA Nordic omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Azithromycin STADA filmdragerad tablett 250 mg och 500 mg

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

Texten är baserad på produktresumé: 2022-08-22.

Indikationer

Azithromycin Stada är indicerat för behandling av infektioner orsakade av mikroorganismer känsliga för azitromycin (se avsnitt 'Varningar och försiktighet' och 'Farmakodynamik'):

- övre luftvägsinfektioner: sinuit, faryngit, tonsillit (se avsnitt 'Varningar och försiktighet')
- akut otitis media
- nedre luftvägsinfektion: akut bakteriell exacerbation av kronisk bronkit och mild till medelsvår samhällsförvärd lunginflammation.
- hud- och mjukdelsinfektioner
- okomplicerad uretrit och cervicit orsakad av *Chlamydia trachomatis* (se avsnitt 'Varningar och försiktighet')

Officiella riktlinjer för användning av antibiotika bör beaktas.

Kontraindikationer

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

Dosering

Dosering

Vuxna

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

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

Äldre

Samma doser som till vuxna patienter kan användas till äldre patienter. Eftersom äldre patienter kan vara patienter med pågående proarytmiska tillstånd, rekommenderas en viss försiktighet på grund av risken för att utveckla hjärtarytmi och torsades de pointes. (se avsnitt 'Varningar och försiktighet').

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändig till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 'Varningar och försiktighet').

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Oral användning.

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

Varningar och försiktighet

Överkänslighet

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

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

Levertoxicitet

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

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

Ergotaminderivat

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

Superinfektion

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

Clostridium difficile-associerad diarré

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

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

Pseudomembranös kolit

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

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

Nedsatt njurfunktion

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

Förlängd QT-intervall

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

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

Myastenia gravis

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

Pediatrik population

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

Pneumoni

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

Sinuit

Azitromycin är oftast inte förstahandsval vid behandling av sinuit.

Faryngit och tonsillit

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

Hud-och mjukdelsinfektioner

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

Sexuellt överförda sjukdomar

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

Neurologiska eller psykiska störningar

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

Infekterade brännskador

Azitromycin är inte indicerat för behandling av infekterade brännskador.

Ytterligare information

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

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, dvs. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Antacida

I en farmakokinetisk studie som undersökte effekten av samtidig administrering av antacida med azitromycin sågs ingen effekt på den totala biotillgängligheten, även om maximala serumkoncentrationer minskade med cirka 24 %. Patienter som behandlas med både oralt azitromycin och antacida ska inte ta läkemedlen vid samma tillfälle.

Cetirizin

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

Didanosin (Dideoxyinosin)

Samtidig administrering av 1 200 mg/dag azitromycin och 400 mg/dag didanosin till sex hiv-positiva patienter föreföll inte påverka steady-state farmakokinetiken för didanosin jämfört med placebo.

Digoxin och kolkicin

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

Zidovudin

Engångsdoser på 1000 mg och upprepade doser på 1 200 mg eller 600 mg av azitromycin hade liten effekt på farmakokinetiken i plasma eller urinutsöndringen av zidovudin och dess glukuronid. Administrering av azitromycin ökade emellertid koncentrationerna av fosforylerad zidovudin, den kliniskt aktiva metaboliten, i perifera mononukleära blodceller. Den kliniska betydelsen av denna upptäckt är oklar men det kan vara till fördel för patienterna.

Azitromycin interagerar inte signifikant med det hepatiska cytokrom P450-systemet. Det tros inte genomgå farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner som ses med erytromycin och andra makrolider. Hepatisk cytokrom P450-induktion eller inaktivering via cytokrom-metabolitkomplex uppstår inte med azitromycin.

Ergottalkaloidderivat

På grund av den teoretiska risken för ergotism, rekommenderas inte samtidig användning av azitromycin med ergotalkaloidderivat (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

Atorvastatin

Samtidig administrering av atorvastatin (10 mg dagligen) och azitromycin (500 mg dagligen) påverkade inte plasmakoncentrationen av atorvastatin (baserat på ett HMG-CoA-reduktas inhibitionstest).

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.

Emellertid, har fall av rabdomyolys hos patienter som får azitromycin samtidig med statiner rapporterats efter marknadsföring.

Cimetidin

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

Orala antikoagulantia av kumarintyp

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

Ciklosporin

I en farmakokinetisk studie med friska frivilliga administrerades en 500 mg/dag oral dos azitromycin under 3 dagar följt av en 10 mg/kg oral engångsdos ciklosporin, resultatet blev en signifikant ökning av ciklosporins C_{max} och AUC_{0-5} (med 24 % respektive 21 %), men ingen signifikant förändring sågs i $AUC_{0-\infty}$. Följaktligen bör försiktighet iakttas innan man överväger samtidig administrering av dessa läkemedel. Om kombinationsbehandling av dessa läkemedel anses nödvändig ska nivåerna av ciklosporin kontrolleras noggrant och dosen justeras i enlighet med detta.

Efavirenz

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

Flukonazol

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

Indinavir

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

Metylprednisolon

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

Midazolam

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

midazolam.

Nelfinavir

Samtidig administrering av azitromycin (1200 mg) och steady-state nelfinavir (750 mg 3 gånger dagligen) resulterade i ökade azitromycinkoncentrationer. Inga kliniskt signifikanta biverkningar observerades och ingen dosjustering krävdes.

Rifabutin

Samtidig administrering av azitromycin och rifabutin påverkade inte serumkoncentrationerna för någon av de aktiva substanserna. Neutropeni observerades hos de personer som erhöll samtidig behandling med azitromycin och rifabutin. Även om neutropeni har förknippats med användning av rifabutin har ett orsakssamband till kombinationen med azitromycin inte fastställts (se avsnitt Biverkningar).

Sildenafil

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

Terfenadin

Det finns inga tecken på kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion när azitromycin och teofyllin ges samtidigt till friska frivilliga.

Teofyllin

Farmakokinetiska studier på friska frivilliga uppvisade inte någon interaktion mellan azitromycin och teofyllin vid samtidig administrering. Eftersom interaktioner mellan andra makrolider och teofyllin rapporterats, ska man vara uppmärksam på tecken på ökade teofyllinhalter.

Triazolam

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

Trimetoprim/sulfametoxazol

Samtidig administrering av trimetoprim/sulfametoxazol (160 mg/800 mg) under 7 dagar med 1 200 mg azitromycin på dag 7 hade ingen signifikant effekt på maximala koncentrationer, total exponering eller urinutsöndring, vare sig för trimetoprim eller för sulfametoxazol. Serumkoncentrationerna av azitromycin var liknande de som setts i andra studier.

Läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet

Azitromycin ska användas med försiktighet hos patienter som använder läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet p.g.a. ökad risk för hjärtarytmi, t.ex. hydroxiklorokin.

Graviditet

Graviditet

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

Amning

Azitromycin har rapporterats att utsöndras i bröstmjolk, men det finns inga adekvata och välkontrollerade kliniska studier på ammande kvinnor som präglat farmakokinetiken för azitromycin utsöndras i bröstmjolk. Eftersom det inte är känt om azitromycin kan ha skadliga effekter på det ammade barnet ska amningen avbrytas under behandling med azitromycin. Diarré, svampinfektion i slemhinnor liksom överkänslighet är t.ex. möjliga biverkningar hos det ammade barnet. Rekommendationen är att pumpa ur och kassera bröstmjölken under behandling och upp till två dagar efter avslutad behandling. Efter detta kan amningen återupptas.

Fertilitet

I fertilitet studier på råtta, noterades minskade dräktighetsfrekvenser efter administration av azitromycin. Relevansen av dessa fynd för människa är okänd.

Trafik

Det finns inga bevis som tyder på att azitromycin kan ha en effekt på patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Azitromycin tolereras väl med låg förekomst av biverkningar.

Tabellen nedan listar biverkningar som identifierats genom erfarenhet från kliniska prövningar och efter marknadsintroduktion, efter organsystem och frekvens. Biverkningar rapporterade efter lansering är inkluderade i kursiv stil. Frekvenser definieras enligt följande konvention: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna presenterade i fallande allvarlighetsgrad.

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

Systemorganklass	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer			Candidiasis, oral candidiasis, vaginal infektion, lunginflammation, svampinfektion, bakterie-infektion, faryngit, g			Pseudomembranös kolit (se avsnitt 'Varningar och försiktighet')

			astroenterit, andningsbesv är, rinit			
Blodet och lym fsystemet			Leukopeni, ne utropeni eosinofili			Trombocytope ni, hemolytisk anemi
Immunsystem et			Angioödem, överkänslighet			Anafylaktisk reaktion (se avsnitt 'Varningar och försiktighet')
Metabolism oc h nutrition		Anorexi				
Psykiska störningar			Nervositet	Agitation		Aggression, ångest, delirium, hallucinationer
Centrala och p erifera nervsystemet		Yrsel, huvudvärk, pa restesi, dysge usi	Hypoestesi, so mnolens, insomni			Synkope, krampfall, p sykomotorisk hyperaktivitet, anosmi, ageus i, parosmi, my asthenia gravis (se avsnitt 'Varningar och försiktighet')
Ögon		Synned-sättnin g				
Öron och balansorgan		Dövhet	Hörselned-sätt ning, tinnitus, vertigo, öronsjukdom			
Hjärtat			Hjärtklappning ar			Torsades de pointes (se avsnitt 'Varningar och försiktighet'), arytmier (se avsnitt 'Varningar och försiktighet') inklusive ventr ikulär takykardi. Elektrokardiog ram förlängt Q T-intervall (se

						avsnitt 'Varningar och försiktighet'))
Blodkärl			Värmevallningar			Hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Dyspné, näsblod			
Magtarmkanalen	Diarré, buksmärta, illamående, flatulens	Kräkningar, dyspepsi	Gastrit, förstoppning, dysfagi, utspänd buk, muntorrhet, rapningar, munsår, hypersalivation			Pankreatit, missfärgning av tungan
Lever och gallvägar			Hepatit	Onormal leverfunktion, kolestatisk gulsot		Leversvikt (se avsnitt 'Varningar och försiktighet') **, fulminant hepatit, levernekros,
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag, pruritus	Stevens-Johnsons syndrom, ljuskänslighetsreaktion, urtikaria, dermatit, torr hud, hyperhidros	Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)	DRESS	Toxisk epidermal nekrolys, erytema multiforme
Muskuloskeletalsystemet och bindväv		Artralgi	Artros, myalgi, ryggsmärta, nacksmärta			
Njurar och urinvägar			Dysuri, njursmärta			Akut njursvikt, interstitiell nefrit
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Metrorragi, testikulär störning			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet		Smärta vid injektionsstället*, inflammation vid injektionsstället*, trötthet	Bröstsmärta, ödem, sjukdomskänslighet, asteni, ansiktsödem, feber, smärta, perifert ödem			

Undersökningar		Minskat lymfocytantal, ökat antal eosinofiler, sänkt bikarbonathalt i blodet, ökat basofiler, ökat monocyter, ökade neutrofiler	Förhöjda blodnivåer av: ASAT, ALAT, bilirubin, urea, kreatinin; onormalt blodkalium, alkaliska fosfataser i blodet ökar, ökat klorid, ökat glukos, ökat trombocyter, sänkt hematokrit, ökad bikarbonat, onormal natrium			
Skador och förgiftningar			Komplikationer efter behandling			

* endast för pulver till infusionsvätska, lösning

** som i sällsynta fall har lett till döden

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

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

	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)
Metabolism och nutrition		Anorexi	
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel, huvudvärk, parestesi, smakförändringar	Hypestesi
Ögon		Synnedsättning	
Öron och balansorgan		Dövhet	Nedsatt hörsel, tinnitus
Hjärtat			Hjärtklappning
Magtarmkanalen	Diarré buksmärtor, illamående, flatulens, buksmärtor, lös avföring		
Lever och gallvägar			Hepatit
Hud och subkutan vävnad		Utslag, klåda	Stevens-Johnson syndrom, ljuskänslighetsreaktion
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi	

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet	Kraftlöshet, sjukdomskänsla
---	--	----------	--------------------------------

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Symtom

Biverkningar som upplevts vid högre doser än de som rekommenderats var liknande de som ses vid normala doser. Typiska symtom på en överdos av makrolidantibiotika inkluderar övergående hörselbortfall, kraftigt illamående, kräkning och diarré.

Behandling

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

Farmakodynamik

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

PK/PD-samband

AUC/MIC är den huvudsakliga PK/PD-parametern för azitromycin och korrelerar bäst med effekten av azitromycin.

Brytpunkter:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Mikroorganismer	Känsliga	Resistenta
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹⁾	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Grupp A, B, C, G) ¹⁾	≤0,25 mg/l	>0,5 mg/l
	≤0,25 mg/l	>0,5 mg/l

<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹⁾		
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹⁾	≤0,125 mg/l	>4 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹⁾	≤0,25 mg/l	>0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ²⁾	≤0,25 mg/l	>0,5 mg/l

¹⁾ Erytromycin kan användas för att bestämma mottaglighet för azitromycin, klaritromycin och roxitromycin.

²⁾ Brytpunkter är baserade på en 2 g enkel dos vid monoterapi.

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.

Vanligtvis känsliga arter
<i>Aeroba grampositiva mikroorganismer</i>
<i>Mycobacterium avium</i> °
<i>Streptococcus pyogenes</i> ¹
<i>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> §
<i>Moraxella catarrhalis</i> °
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Övriga mikroorganismer</i>
<i>Chlamydophila trachomatis</i> °
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> °
<i>Legionella pneumophila</i> °
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> °
Arter där förvärvad resistens kan vara ett problem
<i>Aeroba grampositiva mikroorganismer</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Meticillin-känsliga)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Meticillin-resistenta) ⁺
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Naturligt resistent organismer
<i>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

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

§ Inherent känslighet för de flesta av isolaten visar intermediär känslighet.

⁺ Minst ett område visar resistensnivåer högre än 50%.

¹ Resistensnivåer är i vissa studier $\geq 10\%$.

Övrig information:

De procedurer för *in vitro*-diagnostik som för närvarande finns tillgängliga för att bedöma känsligheten hos *Mycobacterium avium*-komplex är inte allmänt accepterade och validerade. Streptokocker och stafylokocker som är resistenta mot erytromycin är även resistenta mot azitromycin. Korsresistens för klaritromycin och azitromycin förekommer hos *Mycobacterium avium*-komplex.

Pediatrisk population

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

Farmakokinetik

Absorption

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

Distribution

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

Koncentrationer i målvävnad såsom lunga, tonsill och prostata överskred MIC_{90} för troliga patogener efter en engångsdos på 500 mg.

I experimentella *in vitro* och *in vivo* studier ackumuleras azitromycin i fagocyterna, frisläppandet stimuleras av aktiv fagocytos. I djurstudier verkar denna process bidra till ackumulering av azitromycin i vävnaden. I serum varierar proteinbindningen av azitromycin beroende på serumkoncentrationen från 50 % vid 0,05 mg/l till 12 % vid 0,5 mg/l.

Eliminering

Terminal halveringstid för elimination i plasma återspeglar i stort sett halveringstiden i vävnad, 2 till 4 dagar. Ca 12 % av en intravenöst given dos utsöndras i urinen i oförändrad form under en period på 3 dagar; majoriteten under de första 24 timmarna. Utsöndring av azitromycin via gallan, huvudsakligen i oförändrad form, är en betydande elimineringsväg. De identifierade metaboliterna (bildade genom N- och O-demetylering, genom hydroxylering av desosamin- och aglykonringarna och genom delning av kladinoskonjugat) är mikrobiologiskt inaktiva.

Efter fem dagars behandling sågs något högre (29 %) AUC-värden hos äldre frivilliga (>65 år) jämfört med hos yngre frivilliga (<45 år). Dessa skillnader anses emellertid inte vara kliniskt relevanta, därför rekommenderas ingen dosjustering.

Farmakokinetik hos specifika populationer

Njurinsufficiens

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

Leverinsufficiens

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

Äldre

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

Spädbarn, småbarn, barn och ungdomar

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

Prekliniska uppgifter

Fosfolipidos (intracellulär ansamling av fosfolipider) har observerats i flera vävnader (t.ex. ögon, dorsalrotsganglier, lever, gallblåsa, njure, mjälte och/ eller bukspottkörteln) hos möss, råttor och hundar, som fått upprepade doser av azitromycin. Fosfolipidos har observerats i liknande utsträckning i vävnader från neonatala råttor och hundar. Effekten har visat sig vara reversibla efter avslutad behandling azitromycin. Betydelsen av upptäckten för djur och för människor är okänd.

Elektrofysiologiska undersökningar har visat att azitromycin förlänger QT-intervallet.

Karcinogenicitet

Långtidsstudier på djur har inte genomförts för att utvärdera karcinogeniciteten.

Mutagenicitet

Det fanns inga tecken på potentiella genetiska och kromosom mutationer i *in vivo*-och *in vitro*-testmodeller.

Reproduktionstoxicitet

I djurstudier av embryotoxiska effekter av substansen har ingen teratogen effekt observerades hos möss och råttor. Hos råttor ledde azitromycin doser på 100 och 200 mg/ kg till en mild fördröjning av benbildning hos foster och moderns viktökning.

I peri-och postnatala studier på råttor observerades en mild utvecklingsstörning efter behandling med 50 mg/ kg/ dag azitromycin och ovan.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

250 mg filmdragerade tabletter:

1 filmdragerad tablett innehåller azitromycindihydrat motsvarande 250 mg azitromycin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 3,24 mg laktosmonohydrat.

500 mg filmdragerade tabletter:

1 filmdragerad tablett innehåller azitromycindihydrat motsvarande 500 mg azitromycin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 6.48 mg laktosmonohydrat.

Fullständig förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa

Pregelatiniserad majsstärkelse

Natriumstärkelseglykollat

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Natriumlaurilsulfat

Magnesiumstearat

Dragering:

Hypromellos

Laktosmonohydrat

Titandioxid (E 171)

Makrogol-4000

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/L⁴

pKa: 8.13 for the azalide ring and 9.82 for the desosamine nitrogen⁵

Vapor pressure: $< 1 \times 10^{-7}$ mmHg

Molecular weight: 785 Da

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 0.0095 \mu\text{g/L}$$

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 = $10 \cdot 10^6$
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 microorganisms (guideline OECD 209)*⁷

EC₁₀ (respiration inhibition) = 1890 µg/L

EC₅₀ (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

EC₅₀ 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

EC₅₀ 72 h (growth rate, acute toxicity) = 1.8 µg/L

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

EC₅₀ 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

EC₅₀ 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

EC₅₀ 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

LC₅₀ 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 factor² 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. $PEC/PNEC \leq 1$ 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
<i>Total system</i>		
Half-life (days)	20.8	22.0
Total ¹⁴ CO ₂ (% of AR)	0.5	0.3
<i>Aerobic Water Layer</i>		
Extractables (% of AR)	4.8	5.1
<i>Sediment Layer</i>		
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 DT₅₀ 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 of 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 renewal 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

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerade tabletter.

250 mg filmdragerade tabletter: vita till benvita avlånga filmdragerade släta tabletter.

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

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 250 mg vita till benvita avlånga filmdragerade släta tabletter

6 tablett(er) blister, 109:36, F, Övriga förskrivare: tandläkare

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

2 tablett(er) blister, 214:54, F, Övriga förskrivare: tandläkare

3 tablett(er) blister, 87:26, F, Övriga förskrivare: tandläkare

30 tablett(er) blister, 709:05, F, Övriga förskrivare: tandläkare