

Azitromax

M R F

Pfizer

Pulver till oral suspension 40 mg/ml
(vitt till gulvitt pulver, körsbärs-, vanilj- och banansmak)

Antibiotikum

Aktiv substans:

Azitromycin (vattenfri)

ATC-kod:

J01FA10

Läkemedel från Pfizer omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

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

Texten är baserad på produktresumé: 2023-06-28.

Indikationer

Urogenitala infektioner orsakade av *Chlamydia trachomatis*. Genitala infektioner orsakade av gonokocker.

Samhällsförvärd pneumoni orsakad av atypiska agens inkluderande *Legionella pneumofila*.

Faryngotonsillit. Akut otitis media. Samhällsförvärd pneumoni. Hud- och mjukdelsinfektioner. Vid dessa indikationer bör Azitromax förbehållas patienter med penicillinöverkänslighet eller där penicillin är olämpligt av andra skäl.

Profylax mot opportunistiska infektioner, orsakade av intracellulära komplex av *Mycobacterium avium* (MAC), för patienter med avancerad aids.

Officiella riktlinjer för användning av antibiotika ska tas i beaktande.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot azitromycin, erytromycin eller, något annat makrolid- eller ketolidantibiotika eller mot något hjälpämne.

Dosering

Azitromax oral suspension kan tas med eller utan föda. Födointag kan minska risken för gastrointestinala biverkningar.

Vuxna

Otit: 500 mg i engångsdos dagligen i tre dagar. Dosen kan även ges som 500 mg i engångsdos dag 1 och därefter 250 mg dagligen i 4 dagar.

Genitala infektioner orsakade av *Chlamydia trachomatis* eller *Neisseria gonorrhoeae*: 1000 mg som engångsdos.

Genitala infektioner orsakade av *Neisseria gonorrhoeae*: Dessa infektioner bör behandlas av eller i samråd med specialist enligt lokala behandlingsrekommendationer. Antibiotikaval och dosregimer bör baseras på resistensmönstret för den orsakande patogenen.

Samhällsförvärd pneumoni: 500 mg i engångsdos dagligen i sammanlagt 7-10 dagar.

Profylax mot MAC infektioner hos HIV patienter: 1200 mg i engångsdos en gång per vecka. Azitromax ges i monoterapi eller i kombination med rifabutin. Vid kombinationsbehandling används samma dosering av azitromycin som vid monoterapi och rifabutin ges i dosen 300 mg en gång dagligen.

Övriga infektioner: 500 mg i engångsdos dag 1 och därefter 250 mg dagligen i 4 dagar.

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter. Eftersom proarytmiska tillstånd kan förekomma hos äldre patienter rekommenderas särskild försiktighet på grund av risken för hjärtarytmi och torsades de pointes (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Det krävs inte någon dosjustering för patienter med glomerulär filtrationshastighet (GFR) >10 ml/min. För patienter med GFR <10 ml/min är ingen initial dosjustering nödvändig, men dessa patienter bör övervakas med avseende på biverkningar (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Det krävs inte någon dosjustering för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Pediatrik population

Otit: Barn över 6 månader: 10 mg/kg i engångsdos dagligen i tre dagar.

Faryngotonsillit: Barn över 2 år: 10 mg/kg första dagen i engångsdos, därefter 5 mg/kg i engångsdos dag 2-5 eller 20 mg/kg i engångsdos i tre dagar (se avsnitt Biverkningar). Överskrid ej daglig dos på 500 mg

Profylax mot MAC infektioner hos barn över 2 år: Effekt och säkerhet har inte visats på barn. Baserat på farmakokinetiska data från barn ger en dos på 20 mg/kg en läkemedelsexposition motsvarande en dos på 1200 mg för vuxna men med en högre maximal plasmakoncentration.

Övriga infektioner: Barn över 2 år: 10 mg/kg första dagen i engångsdos därefter 5 mg/kg i engångsdos dag 2-5.

Vikt (kg)	Indikation	3 dagars behandling	Förpackning	5 dagars behandling	Förpackning
<15	Faryngotonsillit	Dag 1-3: 10 mg/kg	22,5 ml	Dag 1: 10 mg/kg Dag 2-5: 5 mg/kg	15 ml
	Övriga infektioner	Dag 1-3: 10 mg/kg	15 ml	Dag 1: 10 mg/kg Dag 2-5: 5 mg/kg	15 ml
15-25	Faryngotonsillit	Dag 1-3: 10 ml	2x15 ml	Dag 1: 5 ml Dag 2-5: 2,5 ml	15 ml
	Övriga infektioner	Dag 1-3: 5 ml	15 ml	Dag 1: 5 ml Dag 2-5: 2,5 ml	15 ml
26-35	Faryngotonsillit	Dag 1-3: 12,5 ml	15 +22,5 ml	Dag 1: 7,5 ml Dag 2-5: 3,75 ml	22,5 ml
	Övriga infektioner	Dag 1-3: 7,5 ml	22,5 ml	Dag 1: 7,5 ml Dag 2-5: 3,75 ml	22,5 ml
36-45	Faryngotonsillit	Dag 1-3: 12,5 ml	15 +22,5 ml	Dag 1: 10 ml Dag 2-5: 5 ml	2x15 ml
	Övriga infektioner	Dag 1-3: 10 ml	2x15 ml	Dag 1: 10 ml Dag 2-5: 5 ml	2x15 ml
>45	Faryngotonsillit	Dag 1-3: 12,5 ml	15 +22,5 ml	Samma dos som till vuxna	
	Övriga infektioner	Samma dos som till vuxna		Samma dos som till vuxna	

Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Sällsynta allvarliga allergiska reaktioner, inklusive angioödem med 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) har rapporterats (se avsnitt Biverkningar). Några av dessa reaktioner resulterade i återkommande symtom och krävde en längre tid för observation och behandling.

Om patienten får en allergisk reaktion, ska användningen av läkemedlet avbrytas och lämplig behandling påbörjas. Läkare måste vara medvetna om att de allergiska symtomen kan återkomma när den symtomatiska behandlingen avslutas.

Levertoxicitet

Eftersom levern är den huvudsakliga eliminationsvägen för azitromycin bör azitromycin användas med försiktighet hos patienter med signifikant leversjukdom.

Fall av avvikande leverfunktion, hepatit (inklusive fulminant hepatit), levernekros och leversvikt (som i vissa fall har lett till döden) har rapporterats med azitromycin (se avsnitt Biverkningar). Vissa patienter kan ha haft tidigare leversjukdom eller kan ha tagit andra hepatotoxiska läkemedel.

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.

Njurinsufficiens

Hos patienter med GFR <10 ml/min har en 33 %-ig ökning observerats i systemisk exponering för azitromycin. Ingen dosjustering krävs, men övervakning bör ske hos dessa patienter med avseende på kända biverkningar orsakade av azitromycin.

Förlängt QT-intervall

Förlängd repolarisation och förlängt QT intervall som medför risk för hjärtarytmi och torsades de pointes har rapporterats vid behandling med makrolider, inklusive azitromycin (se avsnitt Biverkningar). 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 kongenital eller dokumenterad QT-förlängning
- som får samtidig behandling med andra aktiva substanser som förlänger QT-intervall, t.ex. antiarytmika av klass I A(kinidin och prokainamid) och klass III (dofetilid, amiodaron och sotalol), cisaprid, terfenadin, antipsykotika (t.ex. pimozid), antidepressiva medel (t.ex. citalopram) och fluorokinoloner (t.ex. moxifloxacin och levofloxacin)
- med elektrolytstörningar, särskilt vid hypokalemi och hypomagnesemi
- med kliniskt relevant bradykardi, hjärtarytmi och svår hjärtsvikt.

Ergotism

Hos patienter som får ergotaminderivat har ergotism rapporterats efter samtidig administrering av vissa makrolidantibiotika. Det finns inga data avseende en möjlig interaktion mellan ergotamin och azitromycin. På grund av en teoretisk risk för ergotism ska azitromycin och ergotaminderivat inte administreras samtidigt.

Myastenia gravis

Försämring av symtom och debut av myastenia gravis har rapporterats hos patienter som har fått behandling med azitromycin (se avsnitt Biverkningar).

Superinfektioner

Liksom med andra antibiotika rekommenderas uppföljning med tanke på tecken på superinfektion med icke-känsliga mikroorganismer, inklusive svamp.

Diarré orsakad av Clostridium difficile

Diarré/pseudomembranös kolit orsakad av *Clostridium difficile* (CDAD) kan förekomma vid användning av nästan alla antibakteriella medel inklusive azitromycin och kan variera i svårhetsgrad från mild diarré till dödlig kolit (se avsnitt Biverkningar). Behandling med antibakteriella medel påverkar den normala florans i kolon, vilket kan leda till överväxt av *C. difficile*. *C. difficile* bildar toxin A och toxin B vilka bidrar till uppkomst av CDAD. Hypertoxinbildande stammar av *C. difficile* orsakar ökad morbiditet och mortalitet eftersom dessa infektioner kan vara behandlingsresistenta mot antimikrobiell behandling och kan kräva

kolektomi. Patienter med diarré ska därför följas noggrant med avseende på CDAD. Noggrann medicinsk anamnes är nödvändig eftersom CDAD har rapporterats inträffa flera veckor efter administrering med antibakteriella medel. Om CDAD misstänks eller bekräftas bör om möjligt pågående azitromycinbehandling sättas ut.

Mycobakterium avium-komplex (MAC)

Säkerhet och effekt för prevention eller behandling av *mycobacterium avium komplex* (MAC) hos barn har inte fastställts.

Information om hjälpämnen

Sackaros

Försiktighet ska iakttas då Azitromax pulver till oral suspension ges till diabetiker då den färdigberedda lösningen innehåller 3,87 g sackaros/5 ml. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

Natrium

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

Interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Försiktighet ska iakttas när azitromycin ges till patienter som behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Hjärtats elektrofysiologi

Förlängning av QTc-intervallet studerades i en randomiserad, placebokontrollerad parallell studie bland 116 friska frivilliga försökspersoner som fick antingen klorokin (1000 mg) i monoterapi eller i kombination med azitromycin (500 mg, 1000 mg och 1500 mg en gång dagligen). Samtidig administrering av azitromycin ökade QTc-intervallet på ett dos- och koncentrationsberoende sätt. Jämfört med klorokin i monoterapi sågs maximala genomsnittliga (95 % konfidensintervall) ökningarna i QTcF med 5 (10) ms, 7 (12) ms och 9 (14) ms vid samtidig behandling med 500 mg, 1000 mg respektive 1500 mg azitromycin.

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av andra läkemedel på Azitromax

Nelfinavir: Samtidig administrering av 1200 mg azitromycin och steady state nelfinavir (750 mg 3 gånger dagligen) resulterade i en 16 %-ig genomsnittlig minskning av AUC för nelfinavir, en ökning med ca 113 % av AUC för azitromycin, och en ökning av C_{max} med 136 %. Dosjustering är ej nödvändig, men skärpt uppmärksamhet på kända biverkningar för azitromycin bör övervägas.

Antacida: I en farmakokinetisk studie som undersökte effekterna av samtidig administrering av antacida med azitromycin sågs ingen effekt på den totala biotillgängligheten, även om maximala serumkoncentrationer minskade med cirka 25 %. Patienter som behandlas med både oralt Azitromax och antacida ska inte ta läkemedlen vid samma tillfälle.

Rifabutin: Samtidig administrering av azitromycin och rifabutin påverkar inte serumkoncentrationen för någon av substanserna.

Neutropeni har observerats vid samtidig behandling med azitromycin och rifabutin. Fastän neutropeni har rapporterats vid användning av rifabutin har inget orsakssamband med samtidig kombinationsbehandling med azitromycin fastställts (se avsnitt Biverkningar).

Effekter av Azitromax på andra läkemedel

Warfarin: I en farmakokinetisk interaktionsstudie ändrade azitromycin inte den antikoagulerande effekten av en 15 mg engångsdos av warfarin administrerat till friska frivilliga. En förstärkt antikoagulationseffekt har observerats efter samtidig administrering av azitromycin och orala antikoagulantia av kumarintyp. Trots att inget orsakssamband har fastställts bör noggrann kontroll av protrombintiden övervägas.

Zidovudin: Engångsdoser på 1000 mg och upprepade doser på 600 mg eller 1200 mg av azitromycin hade liten effekt på farmakokinetiken i plasma eller urinutsöndringen av zidovudin och dess glukuronid. Vid administrering av azitromycin ökade däremot koncentrationen av de aktiva, fosforylerade metaboliterna av zidovudin i perifera mononukleära blodceller. Den kliniska signifikansen av detta är oklar.

Azitromycin hämmar transportproteinet P-glykoprotein (P-gp) och man kan inte utesluta en interaktion i mage/tarm med läkemedel som är P-gp substrat, vilket kan leda till ökade plasmakoncentrationer, varför försiktighet uppmanas vid kombination av läkemedel som är P-gp substrat med snävt terapeutiskt fönster (t.ex. digoxin och dabigatran).

Digoxin och kolkicin: Samtidig administrering av makrolidantibiotika, inklusive azitromycin, med P-gp-substrat som t.ex. digoxin och kolkicin, har rapporterats resultera i ökade serumkoncentrationer av P-gp-substratet. Den bakomliggande mekanismen är troligen att azitromycin hämmar P-gp. Om azitromycin och P-gp-substrat såsom digoxin administreras samtidigt måste risken för förhöjd koncentration av digoxin i serum beaktas. Klinisk uppföljning är nödvändig. Monitorering av digoxinkoncentration i serum rekommenderas när patienter behandlas med azitromycin och efter avslutad behandling med azitromycin.

Även om azitromycin inte förefaller hämma enzymet CYP3A4 kan en möjlig hämning av detta enzym inte helt uteslutas, varför försiktighet anmodas vid kombination med ciklosporin, terfenadin, ergot alkaloider, cisaprid, pimozid, kinidin och astemizol samt andra läkemedel med snävt terapeutiskt fönster vars metabolism katalyseras av CYP3A4.

Azitromycin interagerar inte nämnvärt med leverns cytokrom P-450 systemet och anses inte ge samma farmakokinetiska läkemedelsinteraktion som erytromycin eller andra makrolider. Inducering av cytokrom P-450 eller inaktivering via metaboliters bindning till cytokrom sker ej med azitromycin.

Ciklosporin: I en farmakokinetisk studie på 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 höjning av ciklosporins C_{max} och AUC_{0-5} . Samtidig administrering bör därför övervägas noggrant. Vid samtidig ciklosporinbehandling rekommenderas plasmakoncentrations bestämning och eventuell dosjustering av ciklosporin vid in- och utsättning av azitromycin.

Terfenadin: I interaktionsstudier med azitromycin och terfenadin sågs ingen signifikant effekt av azitromycin på farmakokinetiken för terfenadin. Ett fåtal fall har rapporterats där risken för en sådan interaktion ej helt kunnat uteslutas men några bevis föreligger inte.

Ergotaminderivat: Makrolidantibiotika kan interagera med ergotaminderivat och leda till ergotism. Det finns ingen dokumentation om interaktion mellan azitromycin och ergotamin, men på grund av den teoretiska risken bör samtidig administrering undvikas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

Frånvaro av kliniskt signifikanta interaktioner:

Samtidig användning av azitromycin och följande läkemedel visade inte på någon kliniskt relevant farmakokinetisk eller farmakodynamisk interaktion: karbamazepin, cimetidin, didanosin, efavirens, flukonazol, indinavir, metylprednisolon, midazolam, sildenafil, teofyllin, triazolam och trimetoprim/sulfametoxazol.

Graviditet

I reproduktionstoxikologiska studier på djur visades azitromycin passera placenta, men inga teratogena effekter observerades. Det finns en stor mängd data från observationsstudier utförda i flera länder om exponering av azitromycin under graviditet jämfört med ingen användning av antibiotika eller användning av ett annat antibiotikum under samma period. De flesta studierna tyder inte på någon koppling till negativa effekter på fostret, såsom större medfödda missbildningar eller kardiovaskulära missbildningar, men det finns begränsad epidemiologisk evidens för en ökad risk för missfall efter exponering för azitromycin under tidig graviditet.

Azitromycin ska endast användas under graviditet om det är kliniskt nödvändigt och om nyttan förväntas överväga de eventuella små förhöjda riskerna.

Amning

Azitromycin utsöndras i bröstmjolk i mängder som motsvarar 10 % eller mindre av den kliniska dos som ges till spädbarn. Biverkningar såsom diarré, svampinfektion i slemhinnorna, samt överkänslighet kan uppträda hos ammade nyfödda/spädbarn även vid subterapeutiska doser.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller om man ska avbryta/avstå från behandling med azitromycin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

I fertilitetsstudier med råttor observerades reducerade dräktighetsfrekvenser efter administrering av azitromycin. Relevansen av dessa fynd för människa är okänd.

Trafik

Risken för biverkningar som yrsel och kramper bör tas i beaktande när man framför fordon och använder maskiner.

Biverkningar

Ungefär 13 % av patienterna i kliniska prövningar rapporterade biverkningar. Vanligast, ca 10 % var gastrointestinala biverkningar. Dessa är dosberoende, ca 22 % av barn behandlade mot faryngotonsillit med högdos, 20 mg/kg i tre dagar, rapporterade behandlingsrelaterade biverkningar, främst gastrointestinala.

I nedanstående tabell listas de biverkningar som har identifierats genom erfarenhet från kliniska prövningar och uppföljning efter marknadsföring efter organklass och frekvens. 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).

Biverkningar med ett möjligt eller sannolikt samband med azitromycin, baserat på erfarenhet från kliniska prövningar och uppföljning efter marknadsföring:

	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
Infektioner och infestationer			Vaginit Oral candidiasis			<i>Clostridium difficile</i> associerad diarré (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Blodet och lymfsystemet			Leukopeni Neutropeni Eosinofili			Trombocytopeni Hemolytisk anemi
Immunsystemet			Angioödem Överkänslighet			Anafylaktisk reaktion inklusive anafylaktisk chock och ödem (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Metabolism och nutrition			Anorexi			
Psykiska störningar			Nervositet Sömlöshet	Agitation		Aggressivitet Delirium Hallucinationer Oro
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	Yrsel Somnolens Smakrubbing Parestesi			Kramper Synkope Hypestesi Psykomotorisk överaktivitet Anosmi Ageusi Parosmi Myastenia gravis (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Ögon			Synnedstättning			
Öron och balansorgan			Öronproblem Vertigo			Hörselskada inklusive dövhet och/eller tinnitus
Hjärtat			Palpitationer	Torsades de pointes (se avsnitt Varningar och försiktighet) Arytmi (se avsnitt Varningar och försiktighet) inklusive kammartakykardi, Hjärtklappning, Förlängt QT-intervall på EKG (se avsnitt Varningar och försiktighet)		
Blodkärl			Värmevallningar			Hypotoni
Andningsvägar, bröstorga och mediastinum			Dyspné Epistaxis			
Magtarmkanalen	Diarré	Kräkningar Buksmärta Illamående	Förstoppning Gasbildning Dyspepsi Gastrit Dysfagi Uppsvälld buk Muntorrhet Rapning Sårbildning i munnen Ökad salivavsöndring			Pankreatit Missfärgning av tungan
Lever och gallvägar				Onormal leverfunktion Kolestatisk hepatit		Leversvikt (i sällsynta fall med dödlig utgång) (se avsnitt

						Varningar och försiktighet) Fulminant hepatit Levernekros
Hud och subkutan vävnad			Hudutslag Klåda Nässelutslag Dermatit Torr hud Hyperhidros	Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) Ljuskänslighet sreaktion Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)		Stevens-Johnsons syndrom (SJS) Toxisk epidermal nekrolys (TEN) Erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Osteoartrit Muskelvärk Ryggsmärta Nacksmärta			Artralgi
Njurar och urinvägar			Dysuri Njursmärta			Akut njursvikt Interstitiell nefrit
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Metrorragi, Testikelsjukdom			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering			Ödem Asteni Sjukdomskänsla Trötthet Ansiktsödem Bröstsmärta Pyrexia Smärta Perifert ödem			
Undersökningar		Minskat antal lymfocyter Ökat antal eosinofiler Minskad mängd bikarbonat i blodet Ökat antal basofiler Ökat antal monocyter	Förhöjt ASAT Förhöjt ALAT Förhöjt bilirubin i blodet Ökning av alkaliskt fosfat i blodet Förhöjt blodurea Förhöjt kreatinin i blodet			

		Ökat antal neutrofiler	Onormala mängder kalium i blodet Ökad mängd klorid Förhöjt glukos Ökat antal trombocyter Sänkt hematokrit Ökad mängd bikarbonat Onormala mängder natrium			
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			Komplikationer efter ingrepp			

Biverkningar med ett möjligt eller sannolikt samband med profylax mot *mycobacterium avium-komplex* (MAC) och behandling, baserat på kliniska prövningar och uppföljning efter marknadsföring. Dessa biverkningar skiljer sig från de som rapporterats med formuleringarna med omedelbar eller modifierad frisättning, både vad gäller typ och frekvens:

	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
Metabolism och nutrition		Anorexi	
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel Huvudvärk Parestesi Smakrubbing	Hypestesi
Ögon		Synnedstättning	
Öron och balansorgan		Dövhet	Hörselskada Tinnitus
Hjärtat			Palpitationer
Magtarmkanalen	Diarré Buksmärta Illamående Gasbildning Abdominella besvär Lös avföring		
Lever och gallvägar			Hepatit
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag Klåda	Stevens-Johnsons syndrom (SJS) Ljuskänslighetsreaktion
		Artralgi	

Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		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

Överdoser

Toxicitet: Låg akut toxicitet men begränsad erfarenhet av överdosering. *Symtom:* Illamående, kräkningar, diarré, buksmärter. Tänkbart är eventuellt även allergiska reaktioner, leverpåverkan samt reversibel hörselnedsättning. *Behandling:* Om befogat ventrikeltömning, kol. Symtomatisk behandling.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism:

Azitromycin är en azalid, tillhörande gruppen makrolidantibiotika. Kemiskt skiljer sig azitromycin från erytromycin. Azitromycin är utvecklad från erytromycin A och bildas genom att en kväveatom insätts i laktoringen hos erytromycin A.

Azitromycin binder sig till 23S rRNA:t som finns i den ribosomala subenheten 50S. Läkemedlet blockerar proteinsyntesen genom att hämma transpeptiderings-/translokations-steget under proteinsyntesen och genom att hämma uppbyggnaden av den ribosomala subenheten 50S.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Azitromycinaktiviteten *in vivo* korrelerar snarare med ihållande höga vävnadsnivåer än med plasmanivån. Azitromycin koncentreras intracellulärt i makrofager och polymorfonukleära lymfocyter och utsöndras sedan långsamt vid infektionsstället. Ration av arean under tid/koncentrationskurvan och den lägsta inhiberande koncentrationen (AUC/MIC) är den farmakodynamiska parameter som bäst korrelerar med azitromycins effekt *in vivo*.

Resistensmekanism:

De två vanligaste resistensmekanismerna hos makrolidantibiotika, även azitromycin, är modifikation av målstrukturerna (oftast genom metylering av 23S rRNA) samt aktiv läkemedelsefflux. Förekomsten av dessa resistensmekanismer varierar mellan olika arter. Inom samma art varierar resistensfrekvensen enligt geografisk ort.

Den viktigaste ribosomala modifikationen som leder till nedsatt bindning av makrolider utgörs av posttranskriptionell (N6) dimetylering av adenin i nukleotid A2058 i 23S rRNA under inverkan av metylaser som kodas av *erm*-gener (erytromycin ribosom metylas-gener). Ribosomala modifikationer bestämmer ofta förekomsten av korsresistens (MLSB fenotyp) mot andra antibiotikaklasser, vars ribosomala bindningsställen överlappar med makrolidernas bindningsställen: linkosamiderna (inklusive klindamycin)

och B-streptograminerna. Olika *erm*-gener förekommer i olika bakteriearter, särskilt bland streptokocker och stafylokocker. Känsligheten för makrolider kan också påverkas av mindre frekventa mutationer.

Ökad efflux kan medföra endogent högre MIC-värden hos ett antal arter, inklusive gramnegativa bakterier såsom *Haemophilus influenzae* samt hos stafylokocker. Hos streptokocker och enterokocker kodas en effluxpump som identifierar makrolider med 14 och 15 atomers laktorringsstrukturer av *mef(A)*-gener; detta inkluderar erytromycin respektive azitromycin.

Azitromycin uppvisar korsresistens med erytromycinresistenta grampositiva bakterieisolat. Vissa ribosomala mutationer medför även korsresistens med linkosamider (inklusive klindamycin) och B-streptograminerna.

Särskilt *Streptococcus pneumoniae* och *Staphylococcus aureus*, men också viridansstreptokocker och *Streptococcus agalactiae*, har uppvisat allt mindre känslighet för makrolidantibiotika med tiden.

Brytpunkter

Brytpunkter för azitromycinkänsligheten för typiska bakteriella patogener. S=känsliga; R= resistent(a):

EUCAST:

- <i>Staphylococcus</i> spp.:	S ≤1,0 mg/l; R >2,0 mg/l
- <i>Haemophilus</i> spp.:	S ≤ 0,12 mg/l, R > 4 mg/l
- <i>Streptococcus pneumoniae</i> och <i>Streptococcus</i> A, B, C, G:	S ≤ 0,25 mg/l, R ≥ 0,5 mg/l
- <i>Moraxellacatarrhalis</i> :	S ≤ 0,25 mg/l, R > 0,5 mg/l
- <i>Neisseriagonorrhoeae</i> :	S ≤ 0,25 mg/l, R > 0,5 mg/l

Prevalensen för resistens kan variera geografiskt och över tiden för vissa arter och lokal information angående resistens är önskvärd, i synnerhet vid behandling av allvarliga infektioner. Den här informationen är endast avsedd som riktlinjer för hur troligt det är att en organism är känslig för azitromycin.

Tabell: Antibakteriellt spektrum för azitromycin

Vanligtvis känsliga arter
Aeroba, gramnegativa mikroorganismer <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Övriga mikroorganismer <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Arter där förvärvad resistens kan medföra problem
Aeroba, grampositiva mikroorganismer <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinkänslig) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> (erytromycinintermediat)
Övriga

Vanligtvis känsliga arter
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
Naturligt resistenta organismer
Aeroba, grampositiva mikroorganismer Stafylokocker, meticilinresistenta (MRSA, MRSE)
Aeroba, gramnegativa mikroorganismer <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaeroba mikroorganismer Gruppen <i>Bacteroides fragilis</i>

Pediatrik 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

Biotillgängligheten för azitromycin är ca 37 %. För Azitromax oral suspension reduceras inte tillgängligheten vid samtidigt födointag. Däremot ses en ökning av maximala plasmakoncentrationen med upp till 50 %. Detta bedöms dock ej ha klinisk betydelse. Maximal plasmakoncentration nås efter 2-3 timmar. Betydligt högre nivåer av azitromycin har visats i olika vävnader t ex lunga, tonsill eller prostata, där koncentrationen av azitromycin är upp till 50 gånger högre än i plasma. Höga koncentrationer har också uppmätts i granulocyter och makrofager. Medelvärde av de maximala koncentrationerna i perifera leukocyter, MAC-infektionens centrum, var 140 µg/ml och förblev över 32 µg/ml under 60 timmar efter en peroral engångsdos på 1200 mg. Azitromycin passerar blodhjärnbarriären i ringa utsträckning.

Distributionsvolymen är ca 30 l/kg. Halveringstiden är 2-4 dagar i såväl plasma som vävnad. Metaboliseringen sker genom demetylering, hydroxylering samt genom hydrolysis.

Plasmaclearance är ca 600 ml/min. Den huvudsakliga eliminationen av azitromycin sker via levern. Höga koncentrationer av ometaboliserad substans har återfunnits i gallan tillsammans med ett flertal mikrobiologiskt inaktiva metaboliter. Cirka 12 % av en intravenöst given dos utsöndras oförändrad i urinen inom 3 dagar efter administreringen, huvuddelen därav under det första dygnet.

Azitromycins farmakokinetik hos försökspersoner med GFR 10-80 ml/min påverkades inte efter en oral engångsdos av 1 g azitromycin med omedelbar frisättning. I samma studie observerades statistiskt signifikanta skillnader i AUC_{0-120} (11,7 µg × h/ml versus 8,8 µg × h/ml), C_{max} (1,6 µg/ml versus 1,0 µg/ml) och i CL_r (0,2 ml/min/kg versus 2,3 ml/min/kg) mellan gruppen med GFR <10 ml/min och gruppen med GFR >80 ml/min.

Farmakokinetiken har inte visats vara förändrad vid mild till måttligt nedsatt leverfunktion.

Prekliniska uppgifter

I djurstudier noterades fosfolipidos efter intravenös administrering av doser motsvarande AUC nivåer upp till 4 gånger högre den förväntade kliniska nivån. Reversibel fosfolipidos noterades likaså i studier med oral administrering vid doser motsvarande koncentrationer upp till 40 gånger högre än den förväntade kliniska nivån. Det finns inga belägg för att dessa fynd har någon relevans för människa vid normal användning. Övriga prekliniska studier med avseende på säkerhetsfarmakologi, allmäntoxikologi och reproduktionstoxikologi visade inte på några skadliga effekter relevanta för människa som inte redan beaktats i andra delar av produktresumén. Azitromycin var negativt i tester för gentoxisk potential.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Azitromycindihydrat motsvarande vattenfritt azitromycin 40 mg/ml.

Hjälpämne med känd effekt

En ml oral suspension innehåller 774 mg sackaros.

Förteckning över hjälpämnena

Sackaros

Vattenfritt trinatriumfosfat

Hydroxietylcellulosa

Xantangummi

Smakämnen (vanilj, banan och körsbär).

Miljöpåverkan

Azitromycin (vattenfri)

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 x 10⁻⁷ mmHg

Molecular weight: 785 Da

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

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

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

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 = $10 * 10^6$
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

Pulver till oral suspension: 4 år.

Färdigberedd oral suspension: 10 dagar vid förvaring vid högst 30° C.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30° C.

Särskilda anvisningar för destruktion

Suspensionen levereras till apotek som pulver till oral suspension och färdigbereds på apoteket.

Suspensionen ska omskakas före varje dosering.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Förpackningsinformation

Pulver till oral suspension 40 mg/ml (vitt till gulvitt pulver, körsbärs-, vanilj- och banansmak)

22,5 milliliter flaska, 197:83, F, Övriga förskrivare: tandläkare

15 milliliter flaska, *tillhandahålls ej*