

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Azithromycin Sandoz 250 mg, kalvopäällysteiset tabletit

Azithromycin Sandoz 500 mg, kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg atsitromysiiniä (dihydraattina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 3,08 mg laktoosi (monohydraattina).

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg atsitromysiiniä (dihydraattina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 6,16 mg laktoosi (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

250 mg kalvopäällysteinen tabletti: Valkoinen tai melkein valkoinen, pitkänomainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on noin 14,0 mm, leveys 7,00 mm ja paksuus 4,55 mm, sileä molemmin puolin.

500 mg kalvopäällysteinen tabletti: Valkoinen tai melkein valkoinen, pitkänomainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on noin 18,7 mm, leveys 8,7 mm ja paksuus 6,45 mm, toisella puolella syvä katkaisu-ura ja toisella puolella ns. tavallinen jakouurre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Azithromycin Sandoz -valmistetta voidaan käyttää seuraavissa atsitromysiinille herkkien bakteerien aiheuttamissa infektioissa (ks. kohta 5.1):

- akuutti bakteerin aiheuttama sinuiitti (asianmukaisesti diagnosoitu)
- akuutti bakteerin aiheuttama välikorvatulehdus (otitis media) (asianmukaisesti diagnosoitu)
- faryngiitti, tonsilliitti
- kroonisen bronkiitin akuutti pahenemisvaihe (asianmukaisesti diagnosoitu)
- lievä tai keskivaikea avohoitokeuhkokuume
- ihon ja pehmytkudosten infektiot
- komplisoitumattomat *Chlamydia trachomatiksen* aiheuttamat virtsaputken tai kohdunkaulan infektiot

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

## 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

### *Aikuiset*

Komplisoitumattomissa *Chlamydia trachomatiksen* aiheuttamissa virtsaputken ja kohdunkaulan infektioissa annos on 1 000 mg kerta-annoksena suun kautta.

Kaikissa muissa käyttöaiheissa kokonaisannos on 1 500 mg, joka otetaan 500 mg:n vuorokausiannoksina kolmena peräkkäisenä päivänä. Sama kokonaisannos (1 500 mg) voidaan vaihtoehtoisesti ottaa myös viitenä peräkkäisenä päivänä, jolloin ensimmäisenä päivänä otetaan 500 mg ja seuraavina neljänä päivänä 250 mg.

### *Iäkkäät potilaat*

Iäkkäille potilaille voidaan käyttää samaa annosta kuin aikuispotilaille. Koska iäkkäillä potilailla voi olla rytmihäiriöitä aiheuttavia tiloja, erityinen huolellisuus on suositeltavaa sydämen rytmihäiriöihin ja kääntyvien kärkien takykardiaan liittyvien riskien vuoksi (ks. kohta 4.4).

### *Pediatriset potilaat*

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

*Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta:* Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta (GFR 10–80 ml/min) (ks. kohta 4.4).

*Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta:* Annostusta ei ole tarpeen muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikkea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

### Antotapa

Azithromycin Sandoz -tabletit tulisi antaa päivittäin kerta-annoksena. Tabletit voi ottaa ruuan kanssa.

## 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, erytromysiinille, jollekin toiselle makrolidi- tai ketolidiryhmän antibiootille, laktoosi tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

### Yliherkkyys

Kuten erytromysiinistä ja muista makrolideista, myös tästä lääkeaineesta on ilmoitettu harvinaisia vakavia allergisia reaktioita, kuten angioneuroottista edeemaa ja anafylaksiaa (harvoin kuolemaan johtava), dermatologisia reaktioita, kuten akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä (harvoin kuolemaan johtava) sekä lääkeainereaktioita, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS-oireyhtymä). Jotkut näistä atsitromysiinin käytön yhteydessä havaituista reaktioista ovat aiheuttaneet uusiutuvia oireita ja vaatineet pidemmän seuranta- ja hoitojakson.

Jos potilas saa allergisen reaktion, hoito tällä lääkevalmisteella on lopetettava ja asianmukainen hoito on aloitettava. Lääkäreiden on muistettava, että allergiset oireet voivat palata, kun symptomaattinen hoito lopetetaan.

### Maksatoksisuus

Atsitromysiini eliminoituu pääasiassa maksan kautta. Siksi varovaisuutta on noudatettava atsitromysiinin käytössä potilailla, joilla on jokin huomattava maksasairaus. Atsitromysiinin käytön yhteydessä on raportoitu fulminanttia maksatulehdusta, jonka aiheuttama maksan toimintahäiriö voi

olla hengenvaarallinen (ks. kohta 4.8). Osalla potilaista on saattanut olla ennestään maksasairaus tai he ovat saattaneet käyttää muita maksatoksisia lääkkeitä.

Maksakokeet ja -tutkimukset tulisi tehdä välittömästi tapauksissa, joissa ilmenee merkkejä maksan toimintahäiriöstä, kuten esim. nopeasti kehittyvää voimattomuutta, johon liittyy keltaisuutta, tummavirtsaisuutta, verenvuototaipumusta tai hepaattista enkefalopatiaa. Atsitromysiinihoito tulee keskeyttää mikäli maksan toimintahäiriön merkkejä tai oireita ilmenee.

Maksan toimintahäiriöitä, maksatulehdusta, kolestaattista keltaisuutta, nekroottista maksatulehdusta ja maksan vajaatoimintaa on raportoitu. Joissain tapauksissa tämä on johtanut kuolemaan.

Atsitromysiinin käyttö pitää lopettaa heti, jos maksatulehduksen merkkejä ja oireita ilmenee.

#### Infantiili hypertrofinen mahanportin ahtauma (IHPS)

Infantiilia hypertrofista mahanportin ahtaumaa (IHPS) on raportoitu, kun atsitromysiiniä on annettu vastasyntyneille (hoitoa annettu 42 päivän ikään saakka). Vanhempia ja hoitajia on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos lapsen syöttämisen yhteydessä ilmenee oksentelua tai ärtyisyyttä.

#### Pseudomembranoottinen koliitti

Pseudomembranoottista koliittia on raportoitu makrolidiantibioottien käytön yhteydessä. Jos potilas saa ripulin atsitromysiinihoidon aloittamisen jälkeen, tämän diagnoosin mahdollisuus pitää ottaa huomioon.

#### Ergotjohdannaiset

Ergotamiinijohdosten ja joidenkin makrolidiryhmän antibioottien samanaikaisen käytön on havaittu aiheuttavan ergotismia. Ergotamiinijohdosten ja atsitromysiinin välisistä yhteisvaikutuksista ei ole tietoa. Ergotismiin mahdollisuus on kuitenkin olemassa, joten atsitromysiiniä ja ergotamiinijohdoksia ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

#### Ristiresistenssi

Atsitromysiinin ja muiden makrolidiantibioottien (erytromysiini, klaritromysiini, roksitromysiini), linkosamidien ja streptogramiini B:n (MLSB fenotyypin) välillä esiintyy ristiresistenssiä. Useiden samaan tai läheiseen antibakteeristen lääkeaineiden ryhmään kuuluvien lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella.

#### Kardiovaskulaaritapahtumat

Sydämen repolarisaatio- ja QT-ajan pidentymistä ja täten sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian riskin suurentumista on havaittu muiden makrolidien ja atsitromysiinin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Koska seuraavat tilat voivat lisätä kammioperäisten rytmihäiriöiden riskiä (mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia), jotka voivat johtaa sydänpysähdykseen, atsitromysiiniä tulisi käyttää varovaisesti potilailla, joilla on rytmihäiriöitä aiheuttavia tiloja (etenkin naisilla ja ikääntyneillä potilailla). Tämä koskee esimerkiksi seuraavia tilanteita:

- jos potilaalla on synnynnäinen tai todettu QT-ajan pidentymä
- muiden QT-ajan pidentymistä aiheuttavien lääkeaineiden kanssa, kuten luokan IA (kinidiini ja prokaiiniamidi) ja luokan III (dofetilidi, amiodaroni ja sotaloli) rytmihäiriölääkkeiden, sisapridin ja terfenadiinin, pimotsidin kaltaisten psykoosilääkkeiden, sitalopraamin kaltaisten masennuslääkkeiden ja moksifloksasiinin ja levofloksasiinin kaltaisten fluorokinolonien kanssa
- jos potilaalla on elektrolyyttitasapainon häiriöitä, etenkin hypokaleemiaa tai hypomagnesemiaa
- jos potilaalla on kliinisesti merkittävää bradykardiaa, sydämen rytmihäiriöitä tai vaikea sydämen vajaatoiminta

Makrolideihin liittyvää kardiovaskulaaritapahtumien riskiä kartoittaneiden epidemiologisten tutkimusten tulokset ovat olleet vaihtelevia. Joissain havainnointitutkimuksissa makrolideihin, mukaan lukien atsitromysiiniin, on liitetty harvinainen, lyhytkestoinen arytmioiden, sydäninfarktin ja kardiovaskulaarikuolleisuuden riski. Atsitromysiiniä määrättäessä on punnittava näitä löydöksiä suhteessa hoidon tuomiin hyötyihin.

#### *Clostridoides difficile* –bakteerin aiheuttama ripuli

Lähes kaikkien bakteerilääkkeiden (myös atsitromysiinin) käytön yhteydessä on ilmoitettu *Clostridoides difficile* -ripulia, jonka vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Mikrobilääkehoito muuttaa paksusuolen normaaliflooraa, mikä voi johtaa *C. difficile* -liikkasvuun.

*C. difficile* tuottaa ripulia aiheuttavia A- ja B-toksiineja. *C. difficile* -kantojen tuottamat voimakkaat toksiinit lisäävät sairastavuutta ja kuolleisuutta, sillä nämä infektiot eivät välttämättä vastaa hyvin mikrobilääkehoitoon, jolloin kolektomia voi olla tarpeen. *C. difficile* -ripulin mahdollisuus on aina otettava huomioon, jos potilaalla on ripulia antibioottilhoidon jälkeen. Huolellinen anamneesi on tarpeen, sillä *C. difficile* -ripulin on ilmoitettu puhjenneen jopa yli kaksi kuukautta mikrobilääkehoidon jälkeen. *C. difficile* -ripulin yhteydessä antiperistalttisten aineiden käyttö on vasta-aiheista.

#### Myasthenia gravis

Atsitromysiinihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu myasthenia graviksen oireiden pahenemista ja myasteenisen oireyhtymän puhkeamista (ks. kohta 4.8).

#### Pediatriset potilaat

Tehoa ja turvallisuutta lasten Mycobacterium avium -kompleksin (MAC) aiheuttamien infektioiden ehkäisyssä ja hoidossa ei ole osoitettu.

### **Otettava huomioon ennen atsitromysiinin määräämistä:**

#### Vakavat infektiot

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

Atsitromysiiniä ei pidä käyttää ensisijaisena lääkkeenä infektioiden empiirisessä hoidossa sellaisilla alueilla, joilla resistenttien isolaattien esiintyvyys on 10 % tai enemmän (ks. kohta 5.1).

Alueilla, joilla erytromysiini A -resistenssiä esiintyy paljon, on erityisen tärkeää ottaa huomioon malli, jolla herkkyys atsitromysiinille ja muille antibiooteille kehittyy.

Kuten muillekin makrolideille, atsitromysiinille resistenttejä *Streptococcus pneumoniae* -kantoja on raportoitu runsaasti (> 30 %) joistakin Euroopan maista (ks. kohta 5.1). Tämä tulee ottaa huomioon hoidettaessa *Streptococcus pneumoniae* -infektioita.

#### Faryngiitti/tonsilliitti

Atsitromysiini ei ole ensisijainen hoito *Streptococcus pyogenesin* aiheuttamiin faryngiitteihin ja tonsilliitteihin. Ensisijainen hoito näihin indikaatioihin ja reumakuumeen ennaltaehkäisyyn on penisilliini.

#### Sinuiitti

Useimmiten atsitromysiini ei ole ensisijainen valinta hoidettaessa sinuiittia.

#### Akuutti välikorvatulehdus

Useimmiten atsitromysiini ei ole akuutin välikorvatulehduksen ensisijainen hoito.

#### Iho- ja pehmytkudosinfektiot

Pehmytkudosinfektioiden pääasiallinen aiheuttaja, *Staphylococcus aureus*, on usein resistentti atsitromysiinille, joten herkkyysmääritys on atsitromysiinihoidon edellytys ihoinfektioiden hoidossa.

#### Tulehtuneet palovammat

Atsitromysiini ei ole indikoitu tulehtuneiden palovammojen hoitoon.

#### Sukupuolitauti

Jos kyseessä on sukupuoliteitse tarttunut infektio, samanaikainen *T. pallidumin* aiheuttama infektio

tulee poissulkea.

#### Neurologiset tai psykiatriset häiriöt

Atsitromysiiniä tulee käyttää varoen potilaille, joilla on neurologisia tai psykiatrisia häiriöitä.

#### Superinfektiot

Potilaan tilannetta suositellaan seurattavaksi mahdollisten vastustuskykyisten mikrobin, sienet mukaan lukien, aiheuttamien superinfektioiden merkkien varalta.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR < 10 ml/min) sairastavilla potilailla systeeminen altistus atsitromysiinille suureni 33 % (ks. kohta 5.2).

#### **Azithromycin Sandoz sisältää**

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

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

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

#### *Antasidit*

Farmakokineettisissä tutkimuksissa antasidien ja atsitromysiinin yhteiskäytön ei havaittu vaikuttavan biologiseen kokonaishyötyosuuteen, vaikka seerumin huippupitoisuudet laskivat noin 24 %. Jos potilas käyttää sekä atsitromysiiniä että antasideja, näitä lääkevalmisteita ei tulisi ottaa samanaikaisesti, vaan lääkkeiden ottamisen välissä tulisi olla noin kaksi tuntia.

Atsitromysiinidepotrakeiden oraalisuspensiota varten samanaikainen anto co-magaldroxin (alumiinihydroksidi ja magnesiumhydroksidi) 20 ml:n kerta-annoksen kanssa ei vaikuttanut atsitromysiinin imeytymisnopeuteen eikä -määrään.

#### *Efavirentsi*

Kun atsitromysiiniä annettiin 600 mg:n kerta-annos samanaikaisesti efavirentsin kanssa (400 mg vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan), kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei todettu.

#### *Flukonatsoli*

Yhtäaikaan annettu atsitromysiinin 1 200 mg:n kerta-annos ei muuttanut 800 mg:n kerta-annoksena annetun flukonatsolin farmakokinetiikkaa. Kokonaisaltistus atsitromysiinille ja atsitromysiinin puoliintumisaika pysyivät muuttumattomina flukonatsolin kanssa yhtä aikaa otettuna. Atsitromysiinin huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) kuitenkin pieneni, mutta muutos oli kliinisesti merkityksetön (18 %).

#### *Nelfinaviiri*

Atsitromysiinin (1200 mg) ja vakaassa tilassa olevan nelfinaviirin (750 mg kolme kertaa päivässä) samanaikainen anto sai aikaan atsitromysiinipitoisuuksien suurenemisen. Kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia ei havaittu eikä annosta ole tarpeen muuttaa.

#### *Rifabutiini*

Atsitromysiinin ja rifabutiinin samanaikainen anto ei vaikuttanut kummankaan lääkevalmisteen pitoisuuksiin seerumissa.

Neutropeniaa havaittiin potilailla, joita hoidettiin samanaikaisesti atsitromysiinillä ja rifabutiinilla. Vaikka neutropeniaa on yhdistetty rifabutiinin käyttöön, syy-yhteyttä samanaikaiseen atsitromysiinin käyttöön ei ole voitu vahvistaa (ks. kohta 4.8).

### *Terfenadiini*

Farmakokineettisissä tutkimuksissa ei ole ilmoitettu yhteisvaikutuksia atsitromysiinin ja terfenadiinin välillä. Harvinaisissa tapauksissa yhteisvaikutuksen mahdollisuutta ei voitu sulkea kokonaan pois, mutta varsinaista näyttöä yhteisvaikutuksesta ei kuitenkaan ollut.

### *Simetidiini*

Farmakokineettisessä tutkimuksessa ei havaittu vaikutuksia atsitromysiinin farmakokinetiikkaan, kun simetidiiniä annettiin kerta-annoksena 2 tuntia ennen atsitromysiinin antoa.

## **Atsitromysiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin**

### *Ergotalkaloidit*

Ergotalkaloidijohdannaisien ja atsitromysiinin samanaikainen käyttö saattaa teoriassa aiheuttaa ergotismia, joten niiden yhteiskäyttöä ei suositella (ks. myös kohta 4.4).

### *Digoksiini ja kolkisiini (P-gp-substraatit)*

Makrolidiantibioottien, atsitromysiini mukaan lukien, samanaikaisen antamisen P-glykoproteenisubstraattien (kuten digoksiinin ja kolkisiinin) kanssa on ilmoitettu nostavan P-glykoproteenisubstraatin pitoisuutta seerumissa. Jos atsitromysiiniä ja P-gp-substraatteja, kuten digoksiinia, annetaan samanaikaisesti, on otettava huomioon mahdollinen substraattipitoisuuden nousu seerumissa.

### *Kumariininkaltaiset oraaliset antikoagulantit*

Atsitromysiini ei muuttanut 15 mg:n varfariinikerta-annoksen antikoagulanttivaikutusta farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa, johon osallistui terveitä koehenkilöitä. Lisääntynyttä verenvuototaipumusta on raportoitu atsitromysiinin ja kumariininkaltaisten oraalisien antikoagulanttien samanaikaisen käytön yhteydessä lääkkeen markkinoille tulon jälkeen. Vaikka syy-seuraussuhdetta ei olekaan vahvistettu, protrombiiniajan seurantatiheyteen on kiinnitettävä huomiota atsitromysiinin ja suun kautta otettavien kumariinityyppisten antikoagulanttien yhteiskäytössä.

### *Siklosporiini*

Kun terveille koehenkilöille annettiin farmakokineettisessä tutkimuksessa 500 mg/vrk atsitromysiiniä suun kautta kolmen päivän ajan ja sen jälkeen 10 mg/kg siklosporiinia kerta-annoksena suun kautta, siklosporiinin  $C_{max}$ - ja  $AUC_{0-5}$ -arvot suurensivat merkittävästi. Siksi hoitotilanne on arvioitava tarkoin, ennen kuin näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti. Jos yhteiskäyttö katsotaan aiheelliseksi, tulee siklosporiinin pitoisuuksia seurata ja annos sovittaa sen mukaisesti.

### *Teofylliini*

Kliinisesti merkittävästä farmakokineettisestä yhteisvaikutuksesta ei ole saatu näyttöä, kun atsitromysiiniä ja teofylliiniä on annettu samanaikaisesti terveille koehenkilöille. Koska muiden makrolidien ja teofylliinin välillä on raportoitu yhteisvaikutuksia, varovaisuutta on noudatettava, jos teofylliinipitoisuus nousee.

### *Trimetopriimi/sulfametoksatsoli*

Kun trimetopriimi/sulfametoksatsoliyhdistelmää (160 mg/800 mg) annettiin 7 päivän ajan ja seitsemäntenä hoitopäivänä 1 200 mg:n annos atsitromysiiniä, atsitromysiini ei vaikuttanut merkittävästi trimetopriimin eikä sulfametoksatsolin huippupitoisuuteen veressä, kokonaisaltistukseen näille aineille eikä näiden virtsaan erittymiseen. Atsitromysiinipitoisuudet seerumissa vastasivat muissa tutkimuksissa mitattuja pitoisuuksia.

### *Tsidovudiini*

Atsitromysiinin 1 000 mg:n kerta-annokset tai toistuvat 1200 mg:n tai 600 mg:n annokset eivät juurikaan vaikuttaneet tsidovudiinin tai sen glukuronimetaboliitin farmakokinetiikkaan plasmassa tai erittymiseen virtsaan. Atsitromysiini nosti kuitenkin fosforyloidun tsidovudiinin, kliinisesti aktiivisen metaboliitin, pitoisuuksia ääreisverenkierron mononukleaarisolussa. Tämän tiedon kliininen merkitys on epäselvä, mutta se saattaa hyödyttää potilaita.

Atsitromysiimillä ei ole merkitseviä yhteisvaikutuksia maksan CYP450-järjestelmän kanssa. Sillä ei uskota olevan samanlaisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia kuin erytromysiimillä tai muilla makrolideilla. Atsitromysiiniä käytettäessä maksan CYP450-järjestelmä ei indusoidu eikä inaktivoitu sytokromi-metaboliittikompleksin kautta.

#### *Astemitsoli, alfentaniili*

Atsitromysiinin mahdollisista yhteisvaikutuksista astemitsolin ja alfentaniilin kanssa ei ole tietoja. Näiden lääkkeiden ja atsitromysiinin yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta, koska niiden vaikutuksen voimistumista yhteiskäytössä makrolidiantibiootti erytromysiinin kanssa on kuvattu.

#### *Atorvastatiini*

Atorvastatiinin (10 mg/vrk) ja atsitromysiinin (500 mg/vrk) samanaikainen käyttö ei muuttanut atorvastatiinin pitoisuuksia plasmassa (HMG-CoA-reduktaasin estäjien määrityksen perusteella). Atsitromysiiniä saavilla potilailla on kuitenkin lääkkeen markkinoille tulon jälkeen ilmoitettu statiinien samanaikaiseen käyttöön liittyviä rabdomyolyysitapauksia.

#### *Karbamatsepiini*

Farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa terveillä koehenkilöillä karbamatsepiinin tai sen aktiivisen metaboliitin pitoisuuksissa plasmassa ei havaittu merkitsevää muutosta potilailla, jotka saivat samanaikaisesti atsitromysiiniä.

#### *Sisapridi*

Sisapridi metaboloituu maksassa CYP3A4-entsyymien kautta. Koska makrolidit inhiboivat tämän entsyymien toimintaa, samanaikainen käyttö sisapridin kanssa saattaa aiheuttaa QT-välin pidentymistä, kammiooperaisia rytmihäiriöitä ja kääntyvien kärkien takykardiaa.

#### *Setiritsiini*

Terveillä vapaaehtoisilla 5 vuorokauden pituisen atsitromysiinikuurin anto samanaikaisesti 20 mg:n suuruisen setiritsiiniannoksen kanssa (vakaassa tilassa) ei aiheuttanut farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia eikä merkittäviä muutoksia QT-aikaan.

#### *Didanosiini*

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

#### *Efavirentsi*

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun atsitromysiiniä annettiin 600 mg kerta-annoksena ja efavirentsiä 400 mg päivittäin 7 päivän ajan.

#### *Indinaviiri*

Atsitromysiimillä ei ollut tilastollisesti merkittävää vaikutusta indinaviirin farmakokinetiikkaan, kun atsitromysiiniä annettiin 1200 mg kerta-annoksena ja indinaviiria 800 mg kolme kertaa päivässä 5 päivän ajan.

#### *Metyyliprednisoloni*

Atsitromysiimillä ei ollut merkitsevää vaikutusta metyyliiprednisolonin farmakokinetiikkaan farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa terveillä koehenkilöillä.

#### *Midatsolaami*

Terveillä vapaaehtoisilla ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia midatsolaamin 15 mg:n kerta-annoksen farmakokinetiikassa ja farmakodynamiikassa, kun samanaikaisesti annettiin atsitromysiiniä 500 mg päivässä 3 päivän ajan.

### *Sildenafil*

Atsitromysiiniin (500 mg/vrk 3 päivän ajan) vaikutuksesta sildenafilin AUC- ja C<sub>max</sub>-arvoihin tai sen tärkeimpään verenkierrossa esiintyvään metaboliittiin ei ole näyttöä terveillä miespuolisilla koehenkilöillä.

### *Triatsolaami*

14 terveellä vapaaehtoisella suoritetussa tutkimuksessa samanaikaisesti annetulla atsitromysiinillä (500 mg päivänä 1 ja 250 mg päivänä 2) ei havaittu merkittävää vaikutusta päivänä 2 annetun 0,125 mg:n triatsolaamiannoksen farmakokineettisiin muuttujiin verrattuna triatsolaamiin ja plaseboon.

### *Hydroksiklorokiini*

Atsitromysiiniä tulee käyttää varoen potilailla, jotka saavat lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa ja jotka saattavat aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä, esim. hydroksiklorokiinia.

### QT-väliä pidentävät aineet

Atsitromysiiniä ei saa annostella samanaikaisesti muiden sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QT-väliä (ks. kohta 4.4).

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

### *Raskaus*

Atsitromysiiniin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia.

Koe-eläimillä suoritetut tutkimukset osoittavat, että atsitromysiini läpäisee istukan, mutta teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu (ks. kohta 5.3). Atsitromysiiniin turvallisuutta ei ole osoitettu raskauden aikaisessa käytössä. Siksi atsitromysiiniä tulisi käyttää raskauden aikana vain, jos siitä saavat hyödyt ylittävät riskin.

### *Imetys*

Atsitromysiini erittyy rintamaitoon. Akkumuloituminen rintamaitoon on mahdollista pitkän puoliintumisaian vuoksi. Kirjallisuusjulkaisuista saadut tiedot osoittavat, että lyhytaikaisessa käytössä tämä ei johda kliinisesti merkittäviin pitoisuuksiin rintamaidossa. Rintaruokituilla lapsilla ei havaittu vakavia haittavaikutuksia.

Päätös imetyksen lopettamisesta tai atsitromysiinihoidon lopettamisesta/aloittamisesta pitää tehdä huomioiden imetyksen tuomat hyödyt lapselle sekä hoidon hyödyt naiselle.

### *Hedelmällisyys*

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa todettiin raskauksien todennäköisyyden laskua atsitromysiiniin annon jälkeen. Tämän havainnon merkitys ihmisten kannalta ei ole tiedossa.

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

Ei ole viitteitä siitä, että atsitromysiini vaikuttaisi ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Näön heikentyminen ja näön hämärtyminen voivat vaikuttaa potilaan ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

## **4.8 Haittavaikutukset**

Alla olevassa taulukossa esitetään esiintymistiheyden ja elinjärjestelmäluokituksen mukaan haittavaikutukset, jotka ovat esiintyneet kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteiden markkinoille tulon jälkeen. Markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset on kursivoitu. Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden perusteella seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Jokaisessa luokassa haittavaikutukset on lueteltu vähenevän vakavuuden mukaan.



Atsitromysiinin käyttöön mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvät kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Infektio	Melko harvinaiset	Kandidiaasi Emätintulehdus Keuhkokuume Sienitulehdus Bakteeritulehdus Nielutulehdus Maha-suolitulehdus Hengitysteiden sairaus Nuha Suun kandidiaasi
	Tuntematon	Pseudomembranoottinen koliitti (ks. kohta 4.4)
Veri ja imukudos	Melko harvinaiset	Leukopenia Neutropenia Eosinofilia
	Tuntematon	Trombosytopenia Hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinaiset	Angioedeema Yliherkkyys
	Tuntematon	Vakava (osin fataali) anafylaktinen reaktio, esim. anafylaktinen sokki (ks. kohta 4.4)
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Melko harvinaiset	Ruokahaluttomuus
Psykkiset häiriöt	Melko harvinaiset	Hermostuneisuus Unettomuus
	Harvinaiset	Kiihtyneisyys Depersonalisaatio
	Tuntematon	Aggressio Ahdistuneisuus Delirium Aistiharhat
Hermosto	Yleiset	Päänsärky
	Melko harvinaiset	Huimaus Uneliaisuus Makuaistin häiriöt Parestesiat
	Tuntematon	Pyörtyminen, kouristuskohtaukset Heikentynyt tunto Psykomotorinen yliaktiivisuus Anosmia Ageusia Parosmia Myasthenia gravis (ks. kohta 4.4).
Silmät	Melko harvinaiset	Näön heikentyminen
	Tuntematon	Näön hämärtyminen
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinaiset	Kuulohäiriöt Kierto huimaus
	Tuntematon	Kuulon heikkeneminen, mukaan lukien kuurous ja/tai tinnitus
Sydän	Melko harvinaiset	Sydämentykytys

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
	Tuntematon	Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4) Rytmihäiriöt (ks. kohta 4.4) mukaan lukien kammiotakykardia QT-ajan piteneminen EKG:ssä (ks. kohta 4.4)
Verisuonisto	Melko harvinaiset	Kuumat aallot
	Tuntematon	Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinaiset	Dyspnea Nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Ripuli
	Yleiset	Oksentelu Vatsakipu Pahoinvointi
	Melko harvinaiset	Ummetus Ilmavaivat Dyspepsia Gastriitti Nielemisvaikeus Vatsalaajentuma Suun kuivuminen Röyhtäily Suun haavaumat Syljen liikaeritys
	Tuntematon	Haimatulehdus Kielen värimuutokset
Maksa ja sappi	Melko harvinaiset	Maksatulehdus
	Harvinaiset	Maksan toimintahäiriö Kolestaattinen ikterus
	Tuntematon	Maksan vajaatoiminta (joka voi joskus harvoin johtaa kuolemaan) (ks. kohta 4.4) Fulminantti maksatulehdus Maksakuolio
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinaiset	Ihottuma Kutina Nokkosrokko Ihotulehdus Ihon kuivuminen Liikahikoilu
	Harvinaiset	Valoherkkyysoireyhtymä Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) DRESS (lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen yliherkkyysoireyhtymä)
	Tuntematon	Stevens-Johnsonin oireyhtymä Toksinen epidremaalinen nekrolyysi Erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinaiset	Nivelrikko Lihaskipu Selkäkipu Niskakipu

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
	Tuntematon	Nivelkipu
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinaiset	Virtsaamiskipu Munuaiskipu
	Tuntematon	Akuutti munuaisten vajaatoiminta Interstitieelinefriitti
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinaiset	Metrorragia Kivessairaus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinaiset	Turvotus Voimattomuus Pahoinvointi Väsymys Kasvojen turvotus Rintakipu Kuume Kipu Perifeerinen edeema
Tutkimukset	Yleiset	Lymfosyyttiaron aleneminen Eosinofiiliaron nouseminen Veren bikarbonaattiarvon aleneminen Basofiiliaron nouseminen Monosyyttiaron nouseminen Neutrofiiliaron nouseminen
	Melko harvinaiset	Aspartaattiaminotransferaasiaron nouseminen Alaniiniaminotransferaasiaron nouseminen Veren bilirubiiniaron nouseminen Veren ureapitoisuuden nouseminen Veren kreatiniinipitoisuuden nouseminen Poikkeavat veren kaliumarvot Veren alkalifosfataasiaron nouseminen Kloridiaron nouseminen Glukoosiaron nouseminen Verihiutaleiden lisääntyminen Hematokriittiarvon aleneminen Bikarbonaattiarvon nouseminen Poikkeavat natriumarvot
Vammat ja myrkytykset	Melko harvinaiset	Toimenpiteen jälkeiset komplikaatiot

**Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset, jotka liittyvät mahdollisesti tai todennäköisesti Mycobacterium Avium -kompleksin ehkäisyyn ja hoitoon. Nämä haittavaikutukset poikkeavat tabletti- tai deppotablettiformulaatioiden yhteydessä raportoiduista haittavaikutuksista joko tyyppin tai esiintymistiheyden osalta:**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleiset	Ruokahaluttomuus
Hermosto	Yleiset	Huimaus Päänsärky

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
		Parestesiat Makuhäiriöt
	Harvinaiset	Heikentynyt tunto
Silmät	Yleiset	Näköhäiriöt
Kuulo ja tasapainoelin	Yleiset	Kuurous
	Harvinaiset	Kuulohäiriöt Tinnitus
Sydän	Melko harvinaiset	Sydämentykytys
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Ripuli Vatsakipu Pahoinvointi Ilmavaivat Epämukavuuden tunne vatsassa Löysä uloste
Maksa ja sappi	Harvinaiset	Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudus	Yleiset	Ihottuma Kutina
	Harvinaiset	Stevens-Johnsonin oireyhtymä Valoherkkyysreaktio
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleiset	Nivelkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset	Väsymys
	Harvinaiset	Voimattomuus Pahoinvointi

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Käytettäessä suositeltuja annoksia suurempia annoksia haittavaikutukset olivat samaa luokkaa kuin normaaliannosten jälkeen.

#### Oireet

Tyypillisiä makrolidiantibioottien yliannostuksesta aiheutuvia oireita ovat palautuva kuulonmenetykset, voimakas pahoinvointi, oksentelu ja ripuli.

#### Hoito

Yliannostapauksissa lääkehiilen antaminen ja yleiset oireenmukaiset hoidot sekä elintoimintoja tukevat toimenpiteet ovat tarpeellisia.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

#### Yleiset ominaisuudet

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset bakteerilääkkeet; makrolidit; atsitromysiini, ATC-koodi: J01FA10

#### Vaikutusmekanismi

Atsitromysiini on atsalidien ryhmään kuuluva makrolidiantibiootti. Se sitoutuu ribosomaaliseen 50S-alayksikköön ja estää peptidiketjujen translokaation ribosomissa. Tämän seurauksena RNA:sta riippuvainen proteiinisynteesi atsitromysiinille herkissä organismeissa estyy.

#### PK/PD-suhde

AUC/MIC on atsitromysiinille pääasiallinen PK/PD-parametri, joka korreloi parhaiten atsitromysiinin tehon kanssa.

Lapsilla tehtyjen tutkimusten arvioinnin perusteella ei ole suositeltavaa käyttää atsitromysiiniä malarian hoitoon monoterapiana eikä yhdistettynä klorokiiniin eikä artemisiinijohdoksiiin, sillä hoidon vertailukelpoisuutta komplisoitumattoman malarian hoitoon suositeltavien malarialääkkeiden kanssa ei ole varmistettu.

#### Resistenssimekanismi:

Atsitromysiiniresistenssi voi olla luontaista tai hankinnaista. Bakteerien resistenssi tapahtuu pääosin kolmella mekanismilla: kohdealueen muutoksella, antibiootin kuljetuksen muutoksella tai antibiootin modifikaatiolla.

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

#### Raja-arvot

EUCAST-toimikunta (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Patogeenit	herkkä (mg/l)	resistentti (mg/l)
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (Ryhmä A, B, C, G) <sup>1</sup>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	Huom. <sup>2</sup>	Huom. <sup>2</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Huom. <sup>3</sup>	Huom. <sup>3</sup>

1. Erytromysiiniä voidaan käyttää atsitromysiiniherkkyyden määrittämiseen.
2. Kliininen näyttö makrolidien tehosta H. influenzaen aiheuttamien hengitystieinfektioiden hoidossa on ristiriitaista spontaanien paranemisten suuren osuuden vuoksi. Jos mitään makrolidia on tarpeen testata suhteessa tähän patogeneeniin, hankinnaisen resistenssin kannat tulisi tunnistaa epidemiologisten raja-arvojen (ECOFF-arvot) avulla. Atsitromysiinin ECOFF-arvo on 4 mg/l.
3. Atsitromysiiniä käytetään aina yhdessä toisen tehokkaan aineen kanssa. Hankinnaisen resistenssin mekanismien tunnistamiseen tähtäävässä testauksessa ECOFF-arvo on 1 mg/l.

## Herkkyy:

Tietyn lajin hankinnainen resistenssi voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten tieto paikallisesta resistenssitilanteesta on tarpeen, etenkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Mikäli tarpeellista, asiantuntija-apuun tulee turvautua, jos paikallinen resistenssitilanne on sellainen, että hoidon teho on ainakin tietyn tyyppisissä infektioissa kyseenalainen.

Patogeenit, joilla resistenssi voi olla ongelma: resistenssin esiintyvyys on vähintään 10 % tai suurempi vähintään yhdessä Euroopan Unionin maassa.

### Herkkyytaulukko

<b>Yleensä herkät lajit</b>
Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> *
Muut mikro-organismit <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<b>Lajit, joilla hankinnainen resistenssi voi olla ongelma</b>
Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> *
Muut mikro-organismit <i>Ureaplasma urealyticum</i>
<b>Luonnostaan resistentit lajit</b>
Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit <i>Staphylococcus aureus</i> – metisilliiniresistentit ja erytromysiiniresistentit kannat <i>Streptococcus pneumoniae</i> – penisilliiniresistentit kannat
Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> spp.
Anaerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit <i>Bacteroides fragilis</i> ryhmä

\* Kliininen teho herkkiä eristettyjä bakteereja kohtaan on osoitettu hyväksytyissä kliinisissä indikaatioissa.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Atsitromysiinin biologinen hyötyosuus on noin 37 % suun kautta otetun annoksen jälkeen. Plasman huippupitoisuus saavutetaan 2–3 tuntia lääkkeen ottamisesta ( $C_{max}$  oli noin 0,4 mg/ml suun kautta otetun 500 milligramman kerta-annoksen jälkeen).

### Jakautuminen

Kineettiset tutkimukset ovat osoittaneet kudoksista mitattujen atsitromysiinipitoisuuksien olevan merkittävästi korkeammat (jopa 50-kertaisesti) kuin plasmasta mitatut. Tämä viittaa siihen, että vaikuttava aine sitoutuu voimakkaasti kudoksiin (vakaan tilan jakautumistilavuus on noin 31 l/kg). Pitoisuudet kohdekudoksissa, kuten keuhkoissa, nielurisissa ja eturauhasessa, ylittävät  $MIC_{90}$ -arvon todennäköisille patogeeneille 500 milligramman kerta-annoksen jälkeen.

Kokeellisissa *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa atsitromysiini kertyy syöjäsoluihin. Aktiivinen fagosytoosi stimuloi vapautumista. Eläinkokeissa tämä prosessi näytti myötävaikuttavan atsitromysiinin kumuloitumiseen kudoksiin.

Atsitromysiinin sitoutuminen proteiineihin seerumissa vaihtelee riippuen pitoisuuksista seerumissa (sitoutuminen vaihtelee 50 %:sta lääkeainepitoisuudella 0,05 mg/l 12 %:iin lääkeainepitoisuudella 0,5 mg/ml).

#### *Erittyminen*

Plasmasta mitattu terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on hyvin lähellä kudoksista mitattua puoliintumisaikaa, joka on 2–4 vuorokautta. Suonensisäisestä annoksesta noin 12 % erittyy muuttumattomana virtsaan kolmen päivän aikana, suurin osa ensimmäisten 24 tunnin aikana. Suurin osa atsitromysiinistä erittyy pääasiassa muuttumattomana sapen kautta.

Tunnetut metaboliitit, jotka muodostuvat N- ja O-demetylaation, desosamiini- ja aglykonirenkaiden hydroksylaation ja kladinoosikonjugaatin pilkkoutumisen kautta, ovat mikrobiologisesti inaktiiveja. Viiden päivän hoidon jälkeen iäkkäillä (> 65-vuotiailla) koehenkilöillä havaittiin hieman korkeampia (29 %) AUC-arvoja kuin nuoremmilla (< 45-vuotiailla), mutta ne eivät ole kliinisesti merkitseviä, eikä annoksen muuttamiseen ole tarvetta.

#### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Kun atsitromysiiniä annettiin suun kautta 1 g:n kerta-annos, keskimääräinen  $C_{max}$  suureni 5,1 % ja keskimääräinen  $AUC_{0-120}$  suureni 4,2 % lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus 10–80 ml/min) sairastavilla potilailla verrattuna henkilöihin, joilla on normaali munuaisten toiminta (GFR > 80 ml/min). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla keskimääräinen  $C_{max}$  suureni 61 % ja keskimääräinen  $AUC_{0-120}$  33 % verrattuna normaaliin.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei havaittu merkkejä atsitromysiinin farmakokinetiikan merkittävästä muuttumisesta seerumissa verrattuna henkilöihin, joiden maksa toimii normaalisti. Tällaisilla maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla atsitromysiinin puhdistuma virtsassa näyttää suurentuvan, ehkä vähentyneen maksapuhdistuman kompensoimiseksi.

##### *Iäkkäät potilaat*

Atsitromysiinin farmakokinetiikka oli iäkkäillä miehillä samaa luokkaa kuin nuorilla aikuisilla, mutta iäkkäillä naisilla havaittiin korkeampia huippupitoisuuksia (30–50 % tavallista suuremmat) plasmassa. Merkitsevää kumuloitumista ei kuitenkaan havaittu.

##### *Imeväiset, pikkulapset, lapset ja nuoret*

Lääkkeen farmakokinetiikkaa on tutkittu 4 kk:n – 15 vuoden ikäisillä lapsilla, jotka saivat kapseleita, rakeita tai suspensiota. Annostuksella 10 mg/kg ensimmäisenä hoitopäivänä ja 5 mg/kg päivinä 2–5  $C_{max}$  oli hieman pienempi kuin vastaava arvo aikuisilla. Kolmen hoitopäivän jälkeen  $C_{max}$  oli 224 mikrog/l 0,6–5 vuoden ikäisillä lapsilla ja 383 mikrog/l 6–15 vuoden ikäisillä. Vanhemmilta lapsilta mitattu  $t_{1/2}$  = 36 tuntia oli aikuisten henkilöiden odotettavissa olevien arvojen rajoissa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Suuriannoksisissa eläinkokeissa, joissa vaikuttavan aineen pitoisuudet olivat 40-kertaisia käytännön kliinisessä työssä tavattaviin pitoisuuksiin verrattuna, atsitromysiinin todettiin aiheuttaneen korjaantuvaa fosfolipidoosia, johon tavallisesti ei liittynyt mitään havaittavia toksikologisia seuraamuksia. Ei ole todisteita siitä, että tällä olisi merkitystä tavalliselle atsitromysiinin käytölle ihmisellä.

##### *Karsinogeenisuus:*

Pitkäaikaisia eläintutkimuksia ei ole tehty karsinogeenisten vaikutusten arvioimiseksi.

### *Mutageenisuus:*

Tavanomaisissa laboratoriotutkimuksissa (hiiren lymfoomatesti, ihmisen lymfosyyttien klastogeenisuustesti ja hiiren luuytimen klastogeenisuustesti) atsitromysiinillä ei ole ollut mutageenisia vaikutuksia.

### *Lisääntymistoksisuus:*

Hiiren ja rotan alkiotoksisuustutkimuksissa ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Kun rotille annettiin atsitromysiiniä 100 ja 200 mg/kg/vrk, sikiön luun muodostuminen ja emon painonnousu hidastuivat hieman. Rotilla tehdyissä peri- ja postnataalisissa tutkimuksissa lievää kehittymisen hidastumista havaittiin, kun atsitromysiiniä annettiin 50 mg/kg/vrk tai enemmän.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tablettiydin

mikrokiteinen selluloosa  
esigelatinoitu tärkkelys  
natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)  
kolloidinen vedetön piidioksidi  
natriumlauryylisulfaatti  
magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste

hypromelloosi  
titaanidioksidi (E 171)  
laktoosimonohydraatti  
makrogoli 4000

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Tabletit on pakattu PVC/PVDC/Alumiini-läpipainopakkauksiin, jotka on pakattu koteloon.

Pakkaus koot:

*250 mg kalvopäällysteiset tabletit:*

4, 6, 12, 24, 50 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

*500 mg kalvopäällysteiset tabletit:*

2, 3, 6, 12, 24, 30, 50 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.



## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

250 mg: 18329  
500 mg: 18330

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.01.2005  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 09.08.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

09.03.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Azithromycin Sandoz 250 mg, filmdragerade tabletter  
Azithromycin Sandoz 500 mg, filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 250 mg azitromycin (som dihydrat).

Hjälpämnen med känd effekt

En tablett innehåller 3,08 mg laktos (som monohydrat).

En filmdragerad tablett innehåller 500 mg azitromycin (som dihydrat).

Hjälpämnen med känd effekt

En tablett innehåller 6,16 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

250 mg filmdragerad tablett: Vit eller nästan vit, avlång, filmdragerad tablett, med cirka 14,0 mm längd, 7,0 mm bredd och 4,55 mm tjocklek, slät yta på båda sidorna.

500 mg filmdragerad tablett: Vit eller nästan vit, avlång, filmdragerad tablett, med cirka 18,7 mm längd, 8,7 mm bredd och 6,45 mm tjocklek, djup brytskåra på ena sidan och en s.k. vanlig skårad linje på den andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Azithromycin Sandoz kan användas för behandling av följande infektioner orsakade av mikroorganismer som är känsliga för azitromycin (se avsnitt 5.1):

- akut bakteriell sinusit (korrekt diagnostiserad)
- akut bakteriell otitis media (korrekt diagnostiserad)
- faryngit, tonsillit
- akut exacerbation av kronisk bronkit (korrekt diagnostiserad)
- lätt till medelsvår samhällsförvärd pneumoni
- infektioner i hud och mjukdelar
- okomplicerad uretrit och cervicit orsakad av *Chlamydia trachomatis*

Officiella riktlinjer för ändamålsenlig användning av antibiotika ska tas i beaktande.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

#### *Vuxna*

Vid okomplicerad uretrit och cervicit orsakad av *Chlamydia trachomatis* är dosen 1 000 mg, givet som en peroral engångsdos.

För alla andra indikationer är dosen 1 500 mg, givet som 500 mg dagligen tre dagar i sträck. Alternativt kan samma totaldos (1 500 mg) istället ges under en period på fem dagar med 500 mg dag 1 och 250 mg dag 2 till 5.

#### *Äldre*

Samma dos som till vuxna patienter kan användas till äldre personer. Eftersom äldre personer kan ha pågående proarytmiska tillstånd rekommenderas särskild försiktighet med tanke på risken att utveckla hjärtarytmi och torsades de pointes (se avsnitt 4.4).

#### *Pediatrisk population*

Azithromycin Sandoz tabletter ska endast ges till barn som väger mer än 45 kg, då normal vuxendos kan användas. Hos barn som väger mindre än 45 kg kan andra beredningsformer av azitromycin användas, t.ex. suspension.

*Patienter med nedsatt njurfunktion:* Dosjustering är inte nödvändig till patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 10–80 ml/min) (se avsnitt 4.4).

*Patienter med nedsatt leverfunktion:* Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

### Administreringsätt

Azithromycin Sandoz tabletter ska ges som en enkeldos dagligen. Tabletterna kan intas med föda.

## 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, erytromycin, andra makrolid- eller ketolidantibiotika, laktos eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## 4.4 Varningar och försiktighet

### Överkänslighet

Liksom för erytromycin och andra makrolider har sällsynta 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 nekrolys (TEN) (sällan med dödlig utgång) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS). 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 azitromycin huvudsakligen elimineras genom levern, ska azitromycin användas med försiktighet för patienter med betydande leversjukdom. Fall av fulminant hepatit som kan leda till livshotande leversfunktionsstörning har rapporterats för azitromycin (se avsnitt 4.8). Vissa patienter kan ha pre-existerande leversjukdom eller de kan samtidigt behandlas med andra hepatotoxiska läkemedel.

Om tecken eller symtom på leverfunktionsstörning såsom snabbt utvecklad asteni med gulsot, mörk urin, blödningstendenser eller hepatisk encefalopati uppstår, skall leverfunktionstest/undersökningar genomföras omedelbart. Om tecken eller symtom på leverfunktionsstörning uppträder bör behandlingen med azitromycin sättas ut.

Leverfunktionsstörningar, hepatit, kolestatisk gulsot, levernekros och nedsatt leverfunktion har rapporterats, i några fall med dödlig utgång. Användningen av azitromycin ska avbrytas omedelbart om tecken och symtom på hepatit uppträder.

#### 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.

#### Pseudomembranös kolit

Pseudomembranös kolit har rapporterats vid användning av makrolidantibiotika. Denna diagnos bör därför beaktas hos patienter som utvecklar diarré efter att de inlett behandling med azitromycin.

#### Ergotderivat

Hos patienter som har fått ergotaminderivat har ergotism rapporterats vid samtidig användning av vissa makrolidantibiotika. Det finns inga data om möjlig interaktion mellan ergotaminderivat och azitromycin. På grund av den teoretiska risken för ergotism ska inte azitromycin och ergotaminderivat administreras samtidigt (se avsnitt 4.5).

#### Korsresistens

Korsresistens existerar mellan azitromycin och andra makrolidantibiotika (erytromycin, klaritromycin, roxitromycin), linkosamider och streptogramin B (MLSB-fenotyp). Samtidig användning av flera läkemedel från samma eller en besläktad grupp antibiotika rekommenderas inte.

#### Kardiovaskulära händelser

Förlängd hjärtrepolarisation och förlängt QT-intervall, vilket medför risk för utveckling av hjärtarytmi och torsades de pointes, har setts vid behandling med andra makrolider och även azitromycin (se avsnitt 4.8). Eftersom följande situationer kan leda till ökad risk för kammararytmier (inklusive torsades de pointes), som kan leda till hjärtstillestånd, ska azitromycin användas med försiktighet till patienter med pågående proarytmiska tillstånd (särskilt kvinnor och äldre patienter), såsom patienter:

- med medfödd eller dokumenterad QT-förlängning
- som samtidigt behandlas med andra aktiva substanser som förlänger QT-intervallet såsom antiarytmika i klass IA (kinidin och prokainamid) och klass III (dofetilid, amiodaron och sotalol), cisaprid och terfenadin, antipsykotiska läkemedel såsom pimozid, antidepressiva såsom citalopram, samt fluorokinoloner såsom moxifloxacin och levofloxacin
- med elektrolytstörningar, särskilt vid hypokalemi och hypomagnesemi
- med kliniskt relevant bradykardi, hjärtarytmi och svår hjärtsvikt.

Epidemiologiska studier som undersökt risken för kardiovaskulära biverkningar av makrolider har gett varierande resultat. I vissa observationsstudier har man observerat en sällsynt och kortvarig risk för arytmier, hjärtinfarkt och kardiovaskulär mortalitet i samband med makrolidbehandling, bland annat azitromycin. Dessa resultat ska vägas mot behandlingsfördelarna när azitromycin ordineras.

#### *Clostridoides difficile*-associerad diarré

*Clostridoides difficile*-associerad diarré (CDAD) har rapporterats i samband med användning av så gott som alla antibakteriella läkemedel, inklusive azitromycin, och svårighetsgraden kan variera 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 hypotoxin leder till ökad dödlighet och sjuklighet, då dessa infektioner kan vara refraktära mot antimikrobiell behandling; kolektomi kan då 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. Läkemedel som motverkar peristaltiken är kontraindicerade vid CDAD.

#### Myasthenia gravis

Symtomexacerbation av myasthenia gravis och insjuknande i myasthenia gravis har rapporterats hos patienter som har fått behandling med azitromycin (se avsnitt 4.8).

#### Pediatrisk population

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

### **Följande ska beaktas före förskrivning av azitromycin:**

#### Allvarliga infektioner

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

Azitromycin ska inte användas som förstahandsläkemedel vid empirisk behandling av infektioner i områden där förekomsten av resistenta isolater är 10 % eller mer (se avsnitt 5.1).

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* (> 30 %) för azitromycin i vissa Europeiska länder (se avsnitt 5.1). Detta ska tas i beaktande när infektioner orsakade av *Streptococcus pneumoniae* behandlas.

#### Faryngit/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.

#### Sinuit

Azitromycin är oftast inte förstahandsvalet vid behandling av sinuit.

#### Akut otitis media

Azitromycin är oftast inte förstahandsvalet vid behandling av akut otitis media.

#### Hud- och mjukdelsinfektioner

Den vanligaste patogena mikroben som orsakar mjukdelsinfektion är *Staphylococcus aureus* som ofta är resistent mot azitromycin. Därför anses känslighetsbestämning vara en förutsättning för behandling av mjukdelsinfektioner med azitromycin.

#### Infekterade brännskador

Azitromycin är inte indicerat för behandling av infekterade brännskador.

#### Sexuellt överförda sjukdomar

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

#### Neurologiska eller psykiska störningar

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

#### Superinfektioner

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

### Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (GFR <10 ml/min) observerades en 33 % ökning av den systemiska exponeringen för azitromycin (se avsnitt 5.2).

### **Azithromycin Sandoz innehåller**

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 dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga 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 minskade med ca 24 %. Patienter som får både azitromycin och antacida ska inte ta läkemedlen samtidigt utan med ett intervall på cirka 2 timmar.

Samtidig administrering av azitromycin depotgranulat för oral suspension och en 20 ml enkeldos av co-magaldrox (aluminiumhydroxid och magnesiumhydroxid) påverkade inte hastighet och omfattning av azitromycinabsorptionen.

### *Efavirenz*

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

### *Flukonazol*

Samtidig administrering av en engångsdos på 1 200 mg azitromycin påverkade inte farmakokinetiken av en engångsdos på 800 mg flukonazol. Totalexpositionen och halveringstiden för azitromycin var oförändrade under samtidig administrering av flukonazol, men en klinisk insignifikant minskning av  $C_{max}$ -värdet (på 18 %) för azitromycin konstaterades.

### *Nelfinavir*

Samtidig administrering av azitromycin (1200 mg) vid uppnått steady state av nelfinavir (750 mg 3 gånger dagligen) resulterade i en minskning av azitromycinkoncentrationen. Inga kliniskt betydelsefulla biverkningar observerades och ingen justering av dosen är nödvändig.

### *Rifabutin*

Samtidig administrering av azitromycin och rifabutin påverkade inte koncentrationen i serum av någotdera läkemedlet.

Neutropeni observerades hos patienter som behandlades samtidigt med azitromycin och rifabutin. Trots att neutropeni har associerats med användningen av rifabutin, har inget kausalsamband med azitromycin fastställts (se avsnitt 4.8).

### *Terfenadin*

Farmakokinetiska studier har inte visat någon samverkan mellan azitromycin och terbinafin. I sällsynta fall har man rapporterat att sådan samverkan inte helt kunnat uteslutas; dock har inga specifika bevis framkommit för att sådan samverkan verkligen skulle ha förekommit.

### *Cimetidin*

I en farmakokinetisk studie, där effekten av en engångsdos cimetidin 2 timmar före administrering av azitromycin undersöktes, konstaterades ingen förändring i farmakokinetiken för azitromycin.

## **Inverkan av azitromycin på andra läkemedel**

### *Ergotalkaloider*

Samtidig användning av azitromycin och ergotalkaloidderivat rekommenderas inte, då det finns en teoretisk möjlighet för ergotism (se även avsnitt 4.4).

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

Samtidig administrering av makrolidantibiotika, däribland azitromycin, och P-glykoproteinsubstrat som digoxin och kolkicin, har rapporterats leda till ökade serumkoncentrationer av P-glykoproteinsubstratet. Om azitromycin och P-gp-substrat som digoxin administreras samtidigt ska därför risken för ökade substratnivåer i serum beaktas.

### *Orala antikoagulationsmedel av kumarintyp*

Azitromycin påverkade inte antikoagulationseffekten av en engångsdos på 15 mg av warfarin hos friska frivilliga i en farmakokinetisk interaktionsstudie. Sedan azitromycin kommit ut på marknaden har man rapporterat större blödningsbenägenhet som en följd av samtidig administrering av azitromycin och orala antikoagulationsmedel av kumarintyp. Trots att något kausalsamband inte konstaterats, ska man överväga frekvensen av bestämningarna av protrombintiden då azitromycin används av patienter som får orala antikoagulationsmedel av kumarintyp.

### *Ciklosporin*

I en farmakokinetisk studie fick friska frivilliga under 3 dagar en oral dos på 500 mg/dag av azitromycin, varefter följde en oral engångsdos på 10 mg/kg av ciklosporin. Detta ledde till en signifikant ökning av  $C_{max}$  och  $AUC_{0-5}$  för ciklosporin. Därför ska försiktighet iakttas, om samtidig användning av dessa läkemedel övervägs. Om kombinationsbehandling anses berättigat ska ciklosporinnivåerna kontrolleras noggrant och dosen justeras i enlighet med detta.

### *Teofyllin*

Farmakokinetiska studier med friska frivilliga uppvisade ingen kliniskt signifikant interaktion mellan azitromycin och teofyllin vid samtidig administrering. Eftersom interaktioner mellan andra makrolider och teofyllin rapporterats, ska man vara uppmärksam på tecken på ökade teofyllinnivåer.

### *Trimetoprim/sulfametoxazol*

Vid samtidig administrering av kombinationen trimetoprim/sulfametoxazol (160 mg/800 mg) under 7 dagar tillsammans med azitromycin 1 200 mg dag 7 inverkade inte azitromycin signifikant på maximalkoncentrationerna i blodet, den totala läkemedelsexpositionen eller på utsöndringen med urinen för varken trimetoprim eller sulfametoxazol. Koncentrationen av azitromycin i serum liknade motsvarande koncentrationer i andra studier.

### *Zidovudin*

Engångsadministrering av 1 000 mg azitromycin eller upprepad administrering av 600 mg eller 1 200 mg azitromycin hade ingen effekt på plasmakinetiken eller den renala utsöndringen av zidovudin eller dess glukuronidmetabolit. Administrering av azitromycin ökade emellertid koncentrationerna av fosforilerad zidovudin, den kliniskt aktiva metaboliten, i perifera mononukleära blodceller. Den kliniska betydelsen av denna upptäckt är oklar men det kan vara till nytta 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.

### *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) inverkar inte på halten av atorvastatin i plasmat (enligt en metod som baserar sig på bestämning av HMG-CoA-reduktashämmare). Efter godkännandet för försäljning har dock fall av rabdomyolys rapporterats hos patienter som behandlas med azitromycin tillsammans med statiner.

### *Karbamazepin*

I en farmakokinetisk interaktionsstudie med friska frivilliga sågs ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för karbamazepin eller för dess aktiva metabolit hos patienter som samtidigt fick azitromycin.

### *Cisaprid*

Cisaprid metaboliseras i levern av enzym CYP3A4. Eftersom makrolider hämmar detta enzym kan samtidig administrering av cisaprid orsaka ökad förlängning av QT-intervallet, kammararytmier och torsades de pointes.

### *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 interaktioner eller i en betydande förändring av QT-intervallet.

### *Didanosin*

Jämfört med placebo verkade inte samtidig administrering av 1 200 mg azitromycin dagligen och 400 mg didanosin dagligen till 6 hivpositiva patienter ge någon effekt på farmakokinetiken vid steady-state för didanosin.

### *Efavirenz*

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

### *Indinavir*

Samtidig administrering av en engångsdos på 1 200 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 med friska frivilliga hade azitromycin ingen signifikant inverkan på farmakokinetiken för metylprednisolon.

### *Midazolam*

Samtidig administrering av azitromycin 500 mg/dygn under 3 dagar och en engångsdos av midazolam på 15 mg till friska frivilliga hade ingen kliniskt signifikant inverkan på farmakokinetiken och farmakodynamiken för midazolam.

### *Sildenafil*

Hos friska manliga försökspersoner sågs inga tecken på att azitromycin (500 mg dagligen i 3 dagar) skulle påverka AUC- och  $C_{max}$ -värdet för sildenafil eller dess viktigaste metabolit i blodet.

### *Triazolam*

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

### *Hydroxiklorokin*

Azitromycin ska användas med försiktighet till patienter som får läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet med potential att inducera hjärtarytmi, till exempel hydroxiklorokin.



#### Läkemedel som förlänger QT-intervallet

Azitromycin ska inte administreras samtidigt med andra läkemedel som förlänger QT-intervallet (se avsnitt 4.4).

### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

#### *Graviditet*

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier gällande användning av azitromycin hos gravida kvinnor.

Reproduktionsstudier med djur visar passage genom placenta, men inga teratogena effekter observerades (se avsnitt 5.3). Säkerheten vid behandling med azitromycin under graviditet har inte fastställts. Därför ska azitromycin endast användas under graviditet om fördelarna överväger riskerna.

#### *Amning*

Azitromycin utsöndras i bröstmjölk. På grund av den långa halveringstiden är det möjligt att läkemedlet ackumuleras i bröstmjölk. Information som är tillgänglig i publicerad litteratur tyder på att detta vid kortvarigt bruk inte resulterar i kliniskt relevanta mängder i mjölken. Inga allvarliga biverkningar av azitromycin har observerats hos barn som ammas.

Ett beslut måste fattas om amningen ska avbrytas 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 på rått noterades minskad dräktighetsfrekvens efter administrering av azitromycin. Det är oklart om detta fynd är relevant för människa.

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

Inget tyder på att azitromycin skulle påverka patienters förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Synnedläggning och dimsyn skulle kunna påverka patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

### 4.8 Biverkningar

Tabellen nedan presenterar de biverkningar som har identifierats genom klinisk erfarenhet och erfarenhet efter att preparatet kommit ut på marknaden enligt organklass och frekvens. Biverkningar som har identifierats efter att preparatet kommit ut på marknaden är kursiverade. Frekvenserna är definierade enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar som möjligen eller troligen är relaterade till azitromycin enligt klinisk erfarenhet och erfarenhet efter att preparatet kommit ut på marknaden.

Organklass	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Kandidos Vaginal infektion Pneumoni Svampinfektion Bakterieinfektion Faryngit Gastroenterit Sjukdomar i andningsvägarna Rinit Oral kandidos

	Ingen känd frekvens	Pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.4)
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Leukopeni Neutropeni Eosinofili
	Ingen känd frekvens	Trombocytopeni Hemolytisk anemi
Immunsystemet	Mindre vanliga	Angioödem Överkänslighet
	Ingen känd frekvens	Svår (i vissa fall dödlig) anafylaktisk reaktion, t.ex. anafylaktisk chock (se avsnitt 4.4)
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Anorexi
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Nervositet Insomni
	Sällsynta	Agitation Depersonalisation
	Ingen känd frekvens	Aggressivitet Ångest Delirium Hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Yrsel Somnolens Dysgeusi Parestesi
	Ingen känd frekvens	Synkope, konvulsioner Hypestesi Psykomotorisk hyperaktivitet Anosmi Ageusi Parosmi Myasthenia gravis (se avsnitt 4.4)
Ögon	Mindre vanliga	Synnedstättning
	Ingen känd frekvens	Dimsyn
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Hörselproblem Vertigo
	Ingen känd frekvens	Hörselnedsättning inklusive dövhet och/eller tinnitus
Hjärtat	Mindre vanliga	Palpitationer
	Ingen känd frekvens	Torsades de pointes (se avsnitt 4.4) Arytmi (se avsnitt 4.4) inklusive kammartakykardi Förlängt QT-intervall i elektrokardiogram (se avsnitt 4.4)
Blodkärl	Mindre vanliga	Blodvallningar
	Ingen känd frekvens	Hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Dyspné Epistaxis
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré

	Vanliga	Kräkningar Buksmärtor Illamående
	Mindre vanliga	Förstoppning Flatulens Dyspepsi Gastrit Dysfagi Uppsvälldhet Muntorrhet Rapning Munsår Kraftig salivsekretion
	Ingen känd frekvens	Pankreatit Missfärgad tunga
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Hepatit
	Sällsynta	Nedsatt leverfunktion Kolestatisk gulsot
	Ingen känd frekvens	Leversvikt (som i sällsynta fall har lett till döden) (se avsnitt 4.4) Fulminant hepatit Levernekros
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Utslag Klåda Urtikaria Dermatit Torr hud Hyperhidros
	Sällsynta	Fotosensitivitetsreaktion Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) DRESS (läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom)
	Ingen känd frekvens	Stevens-Johnsons syndrom Toxisk epidermal nekrolys Erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Osteoartrit Myalgi Ryggsmärtor Nacksmärtor
	Ingen känd frekvens	Artralgi
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Dysuri Njursmärtor
	Ingen känd frekvens	Akut njursvikt Interstitiell nefrit
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Metrorragi Testikelstörning

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga	Ödem Asteni Malaise Fatigue Ansiktsödem Bröstmärtor Pyrexia Smärtor Perifert ödem
Undersökningar	Vanliga	Minskat antal lymfocyter Ökat antal eosinofiler Minskad mängd bikarbonat i blodet Ökat antal basofiler Ökat antal monocyter Ökat antal neutrofiler
	Mindre vanliga	Förhöjt aspartataminotransferas Förhöjt alaninaminotransferas Förhöjt blodbilirubin Förhöjt blodurea Förhöjt blodkreatinin Avvikande mängd kalium i blodet Förhöjda alkaliska fosfataser i blodet Förhöjd kloridhalt Förhöjd glukoshalt Ökat antal trombocyter Minskat hematokrit Förhöjt bikarbonat Avvikande natriumvärde
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mindre vanliga	Komplikationer efter ingrepp

**Biverkningar som skulle kunna vara eller sannolikt är relaterade till profylax och behandling av *Mycobacterium Avium*-komplex baserat på resultat från kliniska prövningar och övervakning efter godkännandet för försäljning. Dessa biverkningar skiljer sig från dem som rapporterats för läkemedel med omedelbar frisättning (tablett) eller fördröjd frisättning (depottablett), antingen vad gäller typ eller frekvens:**

Organklass	Frekvens	Biverkning
Metabolism och nutrition	Vanliga	Anorexi
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel Huvudvärk Parestesi Dysgeusi
	Sällsynta	Hypestesi
Ögon	Vanliga	Synnedsättning
Öron och balansorgan	Vanliga	Dövhets
	Sällsynta	Hörselnedsättning Tinnitus
Hjärtat	Mindre vanliga	Hjärtklappning
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré Buksmärtor Illamående Flatulens

Organklass	Frekvens	Biverkning
		Obehag från buken Lös avföring
Lever och gallvägar	Sällsynta	Hepatit
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag Klåda
	Sällsynta	Stevens–Johnsons syndrom Fotosensitivitetsreaktion
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Artralgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet
	Sällsynta	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:

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Biverkningar som upplevts vid högre doser än de som rekommenderats liknade dem som ses vid normala doser.

#### Symtom

Karakteristiska symtom vid överdos med makrolidantibiotika inkluderar reversibel hörselnedsättning, svårt illamående, kräkningar och diarré.

#### Behandling

I händelse av överdos är administrering av medicinskt kol och allmänna symtomatiska och stödjande åtgärder indikerade vid behov.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

#### Allmänna egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk; makrolider; azitromycin.  
ATC-kod: J01FA10

#### Verkningsmekanism

Azitromycin är en azalid, ett derivat av antibiotikaklassen makrolider. Azitromycinet binder till ribosomens 50S-subenhet och förhindrar transllokationen av peptidkedjor på ribosomerna. Konsekvensen av detta blir att den RNA-beroende proteinsyntesen i azitromycinkänsliga organismer förhindras.

#### PK/PD-samband

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

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.

#### Resistensmekanism:

Resistens mot azitromycin kan vara naturlig eller förvärvad. Det finns tre huvudsakliga resistensmekanismer hos bakterier: förändring av målområdet, förändring av antibiotikatransporten eller förändring av antibiotikumet.

Fullständig korsresistens existerar för *Streptococcus pneumoniae*, betahemolyserande streptokocker i grupp A, *Enterococcus faecalis* och *Staphylococcus aureus*, inklusive meticillinresistent *S. aureus* (MRSA) mot erytromycin, azitromycin, andra makrolider och linkosamider.

#### Brytpunkter

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Patogener	känslig (mg/l)	motståndskraftig (mg/l)
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (Grupp A, B, C, G) <sup>1</sup>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	Anm. <sup>2</sup>	Anm. <sup>2</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Anm. <sup>3</sup>	Anm. <sup>3</sup>

1. Erytromycin kan användas för att bestämma känsligheten för azitromycin.
2. Klimisk evidens på effekten av makrolider vid luftvägsinfektion med *H. influenzae* är motsägelsefull på grund av den höga frekvensen spontant tillfrisknande. Om det finns behov av att testa en makrolid mot denna art ska de epidemiologiska brytpunkterna (ECOFF-värdena) användas för att detektera stammar med förvärvad resistens. ECOFF för azitromycin är 4 mg/l.
3. Azitromycin används alltid tillsammans med ett annat effektivt medel. Vid testning med syfte att detektera förvärvade resistensmekanismer är ECOFF 1 mg/ml.

#### 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 svåra infektioner. Om nödvändigt ska expertråd inhämtas då den lokala prevalensen för resistens är sådan att användbarheten av läkemedlet kan ifrågasättas för vissa typer av infektioner.

Patogener för vilka resistens kan bli ett problem: prevalens för resistens är lika med eller större än 10 % i åtminstone ett EU-land.

#### Känslighetstabell

Vanligtvis känsliga arter
Aeroba gramnegativa mikroorganismer <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> *
Andra mikroorganismer <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Arter där förvärvad resistens kan vara ett problem

Aeroba grampositiva mikroorganismer	
	<i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> *
Andra mikroorganismer	
	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<b>Naturligt resistenta organismer</b>	
Aeroba grampositiva mikroorganismer	
	<i>Staphylococcus aureus</i> – meticillinresistenta och erytromycinresistenta stammar
Aeroba gramnegativa mikroorganismer	
	<i>Staphylococcus pneumoniae</i> – penicillinresistenta stammar <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> spp.
Anaeroba gramnegativa mikroorganismer	
	<i>Bacteroides fragilis</i> gruppen

\* Den kliniska effekten demonstreras av känsliga isolerade organismer för godkända kliniska indikationer.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

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

### Distribution

Kinetiska studier har visat betydligt högre azitromycinnivåer i vävnad än i plasma (upp till 50 gånger), vilket indikerar 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.

### Utsöndring

Terminal halveringstid för elimination i plasma återspeglar i stort sett halveringstiden i vävnad under 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. Största delen av av azitromycin utsöndras via gallan, huvudsakligen i oförändrad form.

De identifierade metaboliterna (bildade genom N- och O-demetylering, genom hydroxylering av desosamin- och aglykonringarna och genom delning av kladinokonjugat) är mikrobiologiskt inaktiva. Efter en 5-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 finns ingen rekommendation om dosjustering.

## Farmakokinetik hos specifika populationer

### *Nedsatt njurfunktion*

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 svårt nedsatt njurfunktion ökade genomsnittligt  $C_{\max}$  och  $AUC_{0-120}$  med 61 % respektive 33 % jämfört med normala värden.

### *Nedsatt leverfunktion*

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. Även om högre maximala koncentrationer (ökning med 30–50 %) observerades hos äldre kvinnor, inträffade 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 dag 1, följt av 5 mg/kg 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.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I djurstudier med höga doser, där man givit den aktiva substansen i koncentrationer som var 40 gånger högre än de som förväntas i klinisk verksamhet, har azitromycin noterats orsaka reversibel fosfolipidos, i allmänhet utan märkbara toxikologiska följder. Det finns inga belägg för att detta är relevant vid normal användning av azitromycin hos människa.

### *Karcinogenitet:*

Långtidsstudier med djur har inte genomförts för att utvärdera karcinogeniteten.

### *Mutagenitet:*

Azitromycin har inte visat någon mutagenitet i sedvanliga laboratorietester: lymfomstudie med mus, lymfocytklastogenstudie med människa och benmärgsklastogenstudie med mus.

### *Reproduktionstoxicitet:*

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

mikrokristallin cellulosa  
pregelatiniserad stärkelse  
natriumstärkelseglykolat (typ A)  
kolloidal, vattenfri kiseldioxid



natriumlaurylsulfat  
magnesiumstearat

Filmdragering  
hypromellos  
titandioxid (E171)  
laktosmonohydrat  
macrogol 4000

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Tabletterna är förpackade i PVC/PVDC/Aluminiumblisterförpackningar som finns i en kartong.

Förpackningsstorlekar:

*250 mg filmdragerade tabletter:*

4, 6, 12, 24, 50 och 100 filmdragerade tabletter.

*500 mg filmdragerade tabletter:*

2, 3, 6, 12, 24, 30, 50 och 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Köpenhamn S  
Danmark

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

250 mg: 18329

500 mg: 18330

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

Datum för det första godkännandet: 25.01.2005

Datum för den senaste förnyelsen: 09.08.2010

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

09.03.2022