****

19. oktober 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Azithromycin "Jubilant", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

27995

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Azithromycin "Jubilant"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Azithromycin "Jubilant" 250 mg filmovertrukne tabletter:

Hver tablet indeholder azithromycindihydrat svarende til 250 mg azithromycin.

Hjælpestof: Lactosemonohydrat. En tablet indeholder 5,40 mg lactosemonohydrat.

Azithromycin "Jubilant" 500 mg filmovertrukne tabletter:

Hver tablet indeholder azithromycindihydrat svarende til 500 mg azithromycin.

Hjælpestof: Lactosemonohydrat. En tablet indeholder 10,80 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Azithromycin "Jubilant" 250 mg filmovertrukne tabletter:

Hvide til råhvide, kapselformede, filmovertrukne tabletter, længde ca. 13,7 mm, bredde ca. 6,8 mm og tykkelse ca. 5,9 mm, præget med "AZ" og "250" på den ene side, og glat på den anden side.

Azithromycin "Jubilant" 500 mg filmovertrukne tabletter:

Hvide til råhvide, kapselformede, filmovertrukne tabletter, længde ca. 17,7 mm, bredde ca. 9,2 mm og tykkelse ca. 7,1 mm, præget med "AZ" og "500" på den ene side, og glat på den anden side. Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af følgende bakterieinfektioner forårsaget af mikroorganismer, der er følsomme over for azithromycin (se pkt. 4.4 og 5.1):

- Infektioner i de nedre luftveje: Akut forværring af kronisk bronkitis (diagnosticeret adækvat) og let til moderat pneumoni erhvervet uden for sygehusmiljøet.

- Infektioner i de øvre luftveje: sinusitis og faryngitis/tonsillitis.

- Akut otitis media.

- Lette til moderate infektioner i hud og bløddele, f.eks. follikulitis, cellulitis, erysipelas.

- Ukompliceret urethritis og cervicitis forårsaget af *Chlamydia trachomatis*.

Der bør tages hensyn til officielle regler vedrørende korrekt anvendelses af antibakterielle midler.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

*Børn og unge med en legemsvægt over 45 kg, voksne og ældre:*

Den totale dosis azithromycin er 1.500 mg, som fordeles over 3 dage (500 mg én gang dagligt). Alternativt kan dosis fordeles over 5 dage (500 mg som en enkeltdosis den første dag og derefter 250 mg én gang dagligt).

Ved ukompliceret urethritis og cervicitis forårsaget af *Chlamydia trachomatis* er dosis 1.000 mg som en peroral enkeltdosis.

Børn og unge med en legemsvægt under 45 kg:

Tabletter er ikke indiceret til disse patienter. I stedet kan andre lægemiddelformer af azithromycin anvendes, f.eks. suspensioner.

*Ældre:*

Dosisjustering er ikke nødvendig til ældre.

*Patienter med nedsat nyrefunktion:*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (GFR 10-80 ml/min) (se pkt. 4.4).

*Patienter med nedsat leverfunktion:*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

Administrationsmåde

Dette lægemiddel bør indtages som en enkelt daglig dosis. Tabletterne skal synkes hele og kan indtages med eller uden føde. Varigheden af behandlingen af de forskellige infektionssygdomme angives ovenfor.

**4.3 Kontraindikationer**

Anvendelse af azithromycin er kontraindiceret hos patienter med overfølsomhed over for azithromycin, erythromycin, andre makrolid- eller ketolidantibiotika eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Valget af azithromycin til behandling af den enkelte patient bør tage højde for hensigtsmæssigheden af anvendelse af et makrolid antibiotikum, baseret på en adækvat diagnose med hensyn til at bestemme den bakterielle ætiologi af infektionen i de godkendte indikationer, og på forekomsten af resistens over for azithromycin og andre makrolider.

I områder med høj forekomst af erythromycin A-resistens, er det særligt vigtigt at tage højde for udviklingen i mønstret af følsomhed over for azithromycin og andre antibiotika.

Som for andre makrolider er der rapporteret høje resistensrater for Streptococcus pneumoniae over for azithromycin i visse europæiske lande (se pkt. 5.1). Dette bør tages i betragtning ved behandling af infektioner forårsaget af Streptococcus pneumoniae.

Ved bakteriel pharyngitis anbefales anvendelse af azithromycin kun i tilfælde, hvor første linje behandling med beta-lactam-antibiotika ikke er mulig.

*Hypersensitivitet*

Som med erythromycin og andre makrolider er der indberettet sjældne tilfælde af alvorlige allergiske reaktioner, herunder angioneurotisk ødem og anafylakse (sjældent med dødelig udgang), dermatologiske reaktioner, herunder akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (sjældent med fatal udgang) og medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). Nogle af disse reaktioner ved behandling med azithromycin har medført tilbagevendende symptomer og nødvendiggjorde en længere periode med overvågning og behandling.

Hvis en allergisk reaktion forekommer, skal lægemidlet seponeres, og passende behandling påbegyndes. Læger bør være bevidste om, at de allergiske symptomer kan opstå igen, når den symptomatiske behandling seponeres.

*Nyresvigt*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (GFR 10-80 ml/min). Hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (GFR <10 ml/min) blev der set en 33 % stigning i systemisk eksponering med azithromycin (se pkt. 5.2).

*Leversvigt*

Da leveren er den vigtigste eliminationsvej for azithromycin, bør anvendelsen af azithromycin ske med forsigtighed hos patienter med signifikant leversygdom. Tilfælde af fulminant hepatitis, som potentielt kan føre til livstruende leversvigt, er blevet rapporteret i forbindelse med azithromycin (se pkt. 4.8). Nogle patienter kan have haft en eksisterende leversygdom eller kan have taget andre levertoksiske lægemidler.

I tilfælde af tegn og symptomer på leverdysfunktion, såsom hurtigt udviklende asteni forbundet med gulsot, mørk urin, blødningstendens eller hepatisk encefalopati, bør leverfunktionsprøver/-undersøgelser straks udføres.

Behandlingen med azithromycin skal afbrydes, hvis alvorlig nedsat leverfunktion opstår.

*Sekalealkaloider og azithromycin*

Hos patienter, der behandles med sekalederivater, er der udløst ergotisme ved samtidig administration af visse makrolidantibiotika. Der foreligger ingen data vedrørende muligheden for interaktion mellem sekalederivater og azithromycin. Da der er en teoretisk mulighed for ergostisme, bør azithromycin og sekalederivater ikke administreres samtidigt (se pkt. 4.5).

*QT-forlængelse*

Forlænget kardiel repolarisering og QT-interval, som indebærer en risiko for udvikling af hjertearytmi og torsade de pointes, er set ved behandling med andre makrolider. Tilsvarende virkning af azithromycin kan ikke udelukkes fuldstændigt hos patienter, der har øget risiko for forlænget kardiel repolarisering (se pkt. 4.8), hvorfor der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter:

* med kongenit eller dokumenteret QT-forlængelse.
* som samtidig behandles med andre aktive stoffer, der vides at forlænge QT-intervallet som f.eks. antiarytmika i klasse IA og III, cisaprid og terfenadin.
* med elektrolytforstyrrelse, især i tilfælde af hypokaliæmi og hypomagnesiæmi.
* med klinisk relevant bradykardi, hjertearytmi eller alvorlig hjerteinsufficiens.

*Pneumokokinfektioner*

Som for andre makrolider er der rapporteret høje resistensrater for *Streptococcus pneumoniae* (> 30 %) over for azithromycin i visse europæiske lande (se pkt. 5.1). Dette bør tages i betragtning ved behandling af infektioner forårsaget af *Streptococcus pneumoniae*.

På grund af krydsresistens blandt makrolider er det i områder med høj incidens af erythromycinresistens især vigtigt at tage højde for udviklingen af følsomhedsmønsteret for azithromycin og andre antibiotika (se pkt. 5.1).

*Superinfektioner*

Det anbefales at være opmærksom på eventuelle symptomer på superinfektioner med ikke-følsomme mikroorganismer, herunder svampe. En superinfektion kan kræve afbrydelse af behandlingen med azithromycin og iværksættelse af egnede forholdsregler.

*Neurologiske eller psykiatriske sygdomme:*

Azithromycin bør indgives med forsigtighed til patienter, som lider af neurologiske eller psykiatriske sygdomme.

*Pseudomembranøs colitis*

Der er rapporteret *pseudomembranøs colitis* efter anvendelse af makrolid-antibiotika. Derfor bør denne diagnose overvejes hos patienter, som får diarré efter påbegyndelse af behandlingen med azithromycin. Såfremt azithromycin medfører pseudomembranøs colitis, bør antiperistaltiske midler være kontraindiceret.

*Clostridum difficile associeret diarré*

Der er rapporteret om *Clostridum difficile* associeret diarré (CDAD) efter brugen af næsten alle antibakterielle midler, herunder azithromycin, og kan variere i sværhedsgrad fra let diarré til fatal colitis. Behandling med antibakterielle midler ændrer den normale tarmflora i kolon, hvilket medfører overvækst af *C. difficile*.

*C. difficile* danner toksinerne A og B, som bidrager til udviklingen af CDAD.

Hypertoksin producerende stammer af *C. difficile* forårsager øget morbiditet og mortalitet, da disse infektioner kan være refraktære over for antimikrobiel behandling og kan kræve kolektomi. CDAD skal overvejes hos alle patienter med diarré efter brug af antibiotika. Omhyggelig medicinsk historie er nødvendig, da CDAD er blevet rapporteret at forekomme mere end to måneder efter administration af antibakterielle midler.

*Langvarig brug*

Der er ingen erfaringer med hensyn til sikkerhed og virkning ved langvarig brug af azithromycin ved de nævnte indikationer. Ved hurtige recidiverende infektioner bør behandling med andre antibiotika overvejes.

Azithromycin er ikke indiceret til behandling af inficerede brandsår.

I tilfælde af seksuelt overførte sygdomme bør en samtidig infektion med *T. pallidum* udelukkes.

Der er rapporteret om forværring af symptomerne på myastenia gravis og ny forekomst af myastenia syndrom hos patienter, som får behandling med azithromycin (se pkt. 4.8).

Dette lægemiddel er ikke egnet til behandling af svære infektioner, hvor der hurtigt er behov for en høj koncentration af antibiotika i blodet.

Sikkerhed og virkning til forebyggelse eller behandling af Mycobacterium avium kompleks (MAC) infektion hos børn er ikke fastslået.

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en sjælden form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galaktosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Antacida*

I en farmakokinetisk undersøgelse, hvor effekten af samtidig administration af antacida og azithromycin på azithromycins farmakokinetik blev undersøgt, sås ingen virkning på den totale biotilgængelighed, selv om maksimal plasmakoncentration af azithromycin faldt med ca. 25 %. Hos patienter, der får både azithromycin og antacida, bør lægemidlerne ikke tages samtidigt.

*Cetirizin*

Hos raske frivillige medførte samtidig administration af et regime med azithromycin og 20 mg cetirizin i 5 dage ved steady state sås ingen farmakokinetisk interaktion og ingen signifikante ændringer i QT-intervallet.

*Didanosin (dideoxyinosin)*

Samtidig administration af 1.200 mg azithromycin og 400 mg didanosin daglig til 6 HIV-positive forsøgspersoner syntes ikke at påvirke didanosins farmakokinetik sammenlignet med placebo.

*Digoxin og colchicin*

Der er rapporteret om, at samtidig administration af makrolidantibiotika, herunder azithromycin, og P-glycoproteinsubstrater, såsom digoxin og colchicin, har ført til forhøjede serumniveauer af P-glycoproteinsubstratet. Ved samtidig administration af azithromycin og P-glycoproteinsubstrater, såsom digoxin, skal risikoen for forhøjede serumkoncentrationer af digoxin derfor tages i betragtning. Klinisk monitorering, og evt. monitorering af serumniveau for digoxin, er nødvendig under behandling med og efter seponering af azithromycin.

*Zidovudin*

Enkeltdoser på 1.000 mg og gentagne doser på 1.200 mg eller 600 mg azithromycin havde kun ringe virkning på farmakokinetikken i plasma eller på urinudskillelsen af zidovudin eller dets glucuronid metabolit. Administration af azithromycin øgede dog koncentrationen af phosphoryleret zidovudin, den klinisk aktive metabolit, i mononukleære celler i perifert blod. Den kliniske betydning af dette resultat er uklar, men det kan være til patienternes fordel.

Azithromycin interagerer ikke i signifikant grad med det hepatiske cytochrom P450 system. Det ser ikke ud til at være genstand for de samme farmakokinetiske interaktioner, der ses med erythromycin og andre makrolider. Hepatisk cytochrom 450 induktion eller inaktivering via cytochrom-metabolit kompleks forekommer ikke med azithromycin.

*Ergotamin*

På grund af en teoretisk risiko for ergotisme, frarådes samtidig brug af azithromycin og ergotderivater (se pkt. 4.4).

Der er udført farmakokinetiske undersøgelser mellem azithromycin og de følgende lægemidler, som er kendte for at gennemgå signifikant cytochrom P450-medierende metabolisme.

*Atorvastatin*

Samtidig administration af atorvastatin (10 mg daglig) og azithromycin (500 mg daglig) ændrede ikke atorvastatins plasmakoncentration (baseret på en analyse af hæmningen af HMG-CoA-reduktase).

*Carbamazepin*

I et farmakokinetisk interaktionsstudie med raske frivillige blev der ikke observeret en signifikant virkning på plasmaniveauet af carbamazepin eller dets aktive metabolit hos patienter, som samtidigt fik azithromycin.

*Cimetidin*

I en farmakokinetisk undersøgelse, der undersøgte virkningen af en enkelt dosis cimetidin administreret 2 timer før azithromycin, på azithromcyins farmakokinetik, blev der ikke observeret ændringer i azithromycins farmakokinetik.

*Coumarin-lignende orale antikoagulantia*

I et farmakokinetisk interaktionsstudie ændrede azithromycin ikke den antikoagulerende virkning af 15 mg warfarin administreret som enkeltdosis til raske frivillige. I perioden efter markedsføring er der modtaget rapporter om potenseret antikoagulation efter samtidig administration af azithromycin og c*oumarin-lignende* orale antikoagulantia. Selvom der ikke er påvist kausal sammenhæng, bør man være opmærksom på, hvor hyppigt protrombintiden overvåges, når azithromycin anvendes til patienter, som modtager coumarin-lignende orale antikoagulantia.

*Ciclosporin*

I en farmakokinetisk undersøgelse med raske frivillige, som fik en oral dosis på 500 mg azithromycin daglig i 3 dage, derefter en enkelt oral dosis på 10 mg/kg ciclosporin, sås der efterfølgende en signifikant stigning i Cmax og AUC0-5 af ciclosporin. Derfor bør der udvises forsigtighed, før der overvejes en samtidig administration af disse lægemidler. Hvis det er nødvendigt at administrere lægemidlerne samtidigt, skal niveauerne af ciclosporin monitoreres og dosis justeres i overensstemmelse hermed.

*Efavirenz*

Samtidig administration af en enkeltdosis på 600 mg azithromycin og 400 mg efavirenz daglig i 7 dage medførte ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner.

*Fluconazol*

Samtidig administration af en enkeldosis azithromycin på 1.200 mg ændrede ikke farmakokinetikken af en enkeldosis fluconazol på 800 mg. Total eksponering og azithromycins halveringstid var uændret ved samtidig administration af fluconazol. Der blev imidlertid observeret et klinisk ikke signifikant fald i Cmax (18 %) for azithromycin.

*Indinavir:*

Ved administration af 800 mg indinavir tre gange daglig i 5 dage havde samtidig administration af en enkeltdosis på 1.200 mg azi­thromycin ingen statistisk signifikant effekt på indinavirs farmakokinetik.

*Methylprednisolon*

I et farmakokinetisk interaktionsstudie med raske frivillige havde azithromycin ingen signifikant virkning på methylprednisolons farmakokinetik.

*Midazolam*

Hos raske frivillige medførte samtidig administration af 500 mg azithromycin dagligt i 3 dage ingen klinisk signifikante ændringer i farmakokinetikken og farmakodynamikken af en enkeltdosis midazolam på 15 mg.

*Nelfinavir*

Samtidig administration af azithromycin (1200 mg) og steady state for nelfinavir (750 mg tre gange daglig) medførte en stigning i azithromycin-koncentrationerne. Der blev ikke observeret klinisk signifikante bivirkninger, og dosisjustering er ikke nødvendig.

*Rifabutin*

Samtidig administration af azithromycin og rifubatin påvirkede ikke serumkoncentrationen af hverken azithromycin eller rifubatin.

Der er observeret neutropeni hos patienter, der blev behandlet med azithromycin og rifabutin samtidigt. Selvom neutropeni er associeret med brugen af rifabutin, er en kausal sammenhæng med kombination med azithromycin ikke fastslået (se pkt. 4.8).

*Sildenafil*

Hos normale raske, mandlige frivillige var der ingen tegn på, at azithromycin (500 mg daglig i tre dage) havde en virkning på AUC og Cmax for sildenafil eller dets primære cirkulerende metabolit.

*Terfenadin*

I farmakokinetiske studier er der ikke rapporteret om interaktioner mellem azithromycin og terfenadin. Der er rapporteret om sjældne tilfælde hvor risikoen for en sådan interaktion ikke kunne udelukkes, men det blev ikke specifikt påvist, at en sådan interaktion havde fundet sted.

*Theofyllin*

Der er ikke tegn på klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion, når raske frivillige får azithromycin og theofyllin samtidigt.

*Triazolam*

Hos 14 raske frivillige havde samtidig administration af azithromycin 500 mg på dag 1 og 250 mg på dag 2 med 0,125 mg triazolam på dag 2 ingen signifikant virkning på nogen af de farmakokinetiske variabler for triazolam sammenlignet med triazolam og placebo.

*Trimethoprim/sulphamethoxazol*

Samtidig administration af trimethoprim/sulphamethoxazol DS (160 mg/800 mg) i 7 dage med 1.200 mg azithromycin på dag 7 viste ingen signifikant virkning på den maksimale koncentration, total eksponering eller urinudskillelse for hverken trimethoprim eller sulphamethoxazol. Azithromycins serumkoncentrationer svarer til dem set i andre undersøgelser.

CYP3A4-substrater:

Selv om azithromycin tilsyneladende ikke hæmmer enzymet CYP3A4, tilrådes forsigtighed, når lægemidlet kombineres med quinidin, ciclosporin, cisaprid, astemizol, terfenadin, ergotalkaloider, pimozid og andre lægemidler med et snævert terapeutisk indeks, der primært metaboliseres af CYP3A4.

Cisaprid

Cisaprid metaboliseres i leveren af enzymet CYP 3A4. Eftersom makrolider hæmmer dette enzym, kan samtidig administration af cisaprid forårsage forlængelse af QT-intervallet, ventrikulær arytmi samt torsade de pointes.

*Astemizol, og alfentanil:*

Der findes ingen data om interaktioner med astemizol, og alfentanil. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig brug af disse stoffer og azithromycin i betragtning af den beskrevne potensering af dets virkning ved samtidig brug af makrolidantibiotikummet erythromycin.

**4.6 Graviditet og amning**

*Graviditet:*

Der er ikke gennemført tilstrækkelige fyldestgørende og velkontrollerede undersøgelser af azithromycinbehandling af gravide kvinder. Begrænsede data fra mennesker tyder ikke på en stigning i risikoen for fødselsskader.

I dyreforsøg med undersøgelser af reproduktionstoksiciteten viste azithromycin sig at passere placenta, men der blev ikke observeret nogen teratogene effekter (se pkt. 5.3).

Sikkerheden ved azithromycin er ikke bekræftet for så vidt angår anvendelsen af det aktive stof under graviditet. Azithromycin bør derfor kun bruges under graviditet, hvis fordelen opvejer risikoen.

*Amning:*

Det rapporteret, at azithromycin udskilles i human modermælk, men der er ingen tilstrækkelige og velkontrollerede kliniske undersøgelser på ammende kvinder, som har kendetegnet farmakokinetikken for udskillelsen af azithromycin i human modermælk.

En risiko for det diende barn kan ikke udelukkes. Azithromycin "Jubilant" bør ikke anvendes til behandling af kvinder, der ammer, medmindre de potentielle fordele for moderen opvejer de potentielle risici for spædbarnet.

*Fertilitet:*

I fertilitetsundersøgelser, der er gennemført på rotter, blev der noteret reducerede drægtighedsrater efter administration af azithromycin. Relevansen af dette fund for mennesker er ukendt.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Intet tyder på at azithromycin har indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

I nedenstående tabel er alle bivirkninger, der er identificeret via erfaring fra kliniske studier og overvågning efter markedsføringen, angivet efter systemorganklasse og hyppighed. Bivirkninger, der er identificeret efter markedsføringen er anført med kursiv. Frekvensgruppen er defineret i henhold til følgende konvention er:

Meget almindelig (≥1/10)

Almindelig (≥1/100 til <1/10)

Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100);

Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000);

Meget sjælden (<1/10.000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Bivirkninger, der muligvis eller sandsynligvis er relateret til azithromycin på baggrund af erfaring fra kliniske forsøg og overvågning efter markedsføringen.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Meget almindelig**  ≥ 1/10 | **Almindelig**  ≥ 1/100 til  < 1/10 | **Ikke almindelig**  ≥ 1/1000 til  < 1/100 | **Sjælden**  ≥ 1/10.000 til <1/1000 | **Meget sjælden**  < 1/10.000 | **Ikke kendt** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | | | | | |
|  |  | Candidiasis  Oral candidiasis  Vaginal infektion  Pneumoni  Fungusinfektion  Bakterieinfektion  Pharyngitis  Gastroenteritis  Luftvejslidelse  Rhinitis |  |  | *Pseudomem-branøs colitis* *(se pkt. 4.4)* |
| **Blod og lymfesystem** | | | | | |
|  |  | Leukopeni  Neutropeni  Eosinophili |  |  | *Trombycytopeni, Hæmolytisk anæmi* |
| **Immunsystemet** | | | | | |
|  |  | Angioødem  Overfølsomhed |  |  | *Anafylaktiske reaktioner* *(se pkt. 4.4)* |
| **Metabolisme og ernæring** | | | | | |
|  |  | Anoreksi |  |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** | | | | | |
|  |  | Nervøsitet  Søvnløshed | Agitation |  | *Aggression*  *Angst*  *Delirium*  *Hallucination* |
| **Nervesystemet** | | | | | |
|  | Hovedpine | Svimmelhed  Somnolens  Paræstesi  Dysgeusi |  |  | *Synkope*  *Kramper*  *Hypoæstesi*  *Psyk-motorisk*  *Hyper*  *aktivitet*  *Anosmi*  *Parosmi*  *Ageusi*  *Forværring af*  *Myasthenia gravis (se pkt. 4.4)* |
| **Øjne** | | | | | |
|  |  | Synforstyrrelser |  |  |  |
| **Øre og labyrint** | | | | | |
|  |  | Vertigo  Ørelidelse |  |  | *Forringet hørelse, herunder døvhed og/eller tinnitus* |
| **Hjerte** | | | | | |
|  |  | Palpitationer |  |  | *Torsade de pointes (se pkt. 4.4)*  *Arytmi (se pkt. 4.4), herunder ventrikulær takykardi*  *QT-forlængelse på EKG (se pkt. 4.4)* |
| **Vasculære sygdomme** | | | | | |
|  |  | Hedestigninger |  |  | *Hypotension* |
|  |  | **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |  |  |
|  |  | Dyspnø  Epistaxis |  |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | | | | | |
| Diarré | Opkastning  Mavesmerter  Kvalme | Forstoppelse  Flatulens  Dyspepsi  Gastritis  Dysfagi  Abdominal distension  Mundtørhed  Opstød  Sårdannelse i munden  Øget salivation |  |  | *Pancreatitis*  *Misfarvning af tungen* |
| **Lever og galdeveje** | | | | | |
|  |  | Hepatitis | Abnorm leverfunktion  Kolestatisk gulsot |  | *Leversvigt*  *som sjældent*  *har resulteret*  *i dødsfald*  *(se pkt. 4.4)*  *hepatitis*  *fulminant*  *levernekrose* |
| **Hud og subkutane væv** | | | | | |
|  |  | Udslæt  Pruritus  Nældefeber  Dermatitis  Hudtørhed  Hyperhidrose | Lysfølsomheds-  reaktioner  Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) |  | *Stevens-Johnson syndrom*  *Toksisk epidermal nekrolyse*  *Erythema multiforme* |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | | | | | |
|  |  | Osteoarthritis  Myalgi  Rygsmerter  Nakkesmerter |  |  | *Artralgi* |
| **Nyrer og urinveje:** | | | | | |
|  |  | Dysuri  Nyresmerter |  |  | *Interstitiel nefritis*  *Akut nyresvigt.* |
| **Det reproduktive system og mammae** | | | | | |
|  |  | Metrorrhagi  Testikellidelse |  |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | | | | | |
|  |  | Ødem  Asteni  Utilpashed  Træthed  Ansigtsødem  Brystsmerter  Pyreksi  Smerter  Perifert ødem |  |  |  |
| **Undersøgelser** | | | | | |
|  | Nedsat lymfocyttal, øget eosinofiltal  Fald i bicarbonatkoncentrationen i blodet  Forhøjet basofiler  Forhøjet monocytter  Forhøjet neutrofiler | Øget aspartataminotransferase  Øget alanin aminotransferase  Forhøjet bilirubin i blodet  Forhøjet urinstof i blodet  Forhøjet kreatinin i blodet  Anormal kaliumkoncentration i blodet  Forhøjet alkalisk phosphatase i blodet  Forhøjet chlorid  Forhøjet glucose  Forhøjet thrombocytter  Fald i hæmatokrit  Forhøjet bicarbonat  Anormal natrium |  |  |  |
|  | **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** | | | | |
|  |  | Komplikationer efter behandlingen |  |  |  |

Bivirkninger, der muligvis eller sandsynligvis er relateret til profylakse eller behandling med Mycobacterium avium kompleks på baggrund af erfaring fra kliniske forsøg og overvågning efter markedsføringen. Disse bivirkninger adskiller sig enten i type eller hyppighed fra dem, der er indberettet for formuleringerne med frigivelse straks eller depotformuleringerne:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Meget almindelig**  ≥ 1/10 | **Almindelig**  ≥ 1/100 til < 1/10 | **Ikke almindelig**  ≥ 1/1.000 til < 1/100 |
| **Metabolisme og ernæring** | | |
|  | Anoreksi |  |
| **Nervesystemet** | | |
|  | Svimmelhed  Hovedpine  Paræstesi  Dysgeusi | Hypoæstesi |
| **Øjne** | | |
|  | Synsforringelse |  |
| **Øre og labyrint** | | |
|  | Døvhed | Nedsat hørelse  Tinnitus |
| **Hjerte** | | |
|  |  | Palpitationer |
| **Mave-tarm-kanalen** | | |
| Diaré  Mavesmerter  Kvalme  Flatulens  Ubehag i maven  Løs afføring |  |  |
| **Lever og galdeveje** | | |
|  |  | Hepatitis |
| **Hud og subkutane væv** | | |
|  | Udslæt  Pruritis | Stevens-Johnsons syndrom  Lysfølsomhedsreaktion |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | | |
|  | Arthralgi |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | | |
|  | Træthed | Asteni  Utilpashed |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Bivirkningerne, der forekom ved højere end de anbefalede doser lignede dem, der ses efter normale doser. I tilfælde af overdosering er almen symptomatisk behandling og generelle støtteforanstaltninger indikeret efter behov

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: J 01 FA 10. Antibakterielle midler til systemisk brug, makrolider.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Azithromycin er et makrolid-antibiotikum, der tilhører azalidgruppen. Molekylet er konstrueret ved tilføjelse af et nitrogenatom til laktonringen på erythromycin A.

*Virkningsmekanisme*

Azithromycins virkningsmekanisme er baseret på suppression af bakteriel proteinsynteseved at binde sig til den ribosomale 50S-underenhed og dermed hæmme translokationen af peptider.

*PK/PD-forhold*

Den vigtigste PK/PD-parameter for azithromycin er AUC/MIC, der korrelerer bedst med azithromycins virkning.

*Resistensmekanisme*

Generelt er det rapporteret tre mekanismer for forskellige bakteriearters resistens over for makrolider, som er forbundet med ændring af virkningsstedet, modifikation af antibiotika eller ændret antibiotikatransport (efflux). Efflux hos streptokokker overføres af *mef*-gener og medfører makrolidbegrænset resistens (M-fænotype). Target-modifikation kontrolleres af *erm*-kodede metylaser.

Der findes fuldstændig krydsresistens imellem erythromycin, azithromycin, andre makrolider og lincosamider over for *Streptococcus pneumoniae*, betahæmolytiske streptokokker i gruppe A, *Enterococcus* spp. og *Staphylococcus aureus*, herunder meticillinresistent *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Det er mere sandsynligt, at penicillinfølsom *Streptococcus pneumoniae* også er følsom over for azithromycin end penicillinresistente stammer af *Streptococcus pneumoniae*. Det er mindre sandsynligt, at meticillinresistent *Staphylococcus aureus* (MRSA) er følsom over for azithromcyin end meticillinfølsom *Staphylococcus aureus* (MSSA).

Både *in vitro*- og *in vivo*-modeller har vist, at induktion af signifikant resistens er mindre end en fortynding af MIC for *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* og *Enterobacterciae* efter ni subletale passager af det aktive stof. For *Staphylococcus aureus* er tre fortyndinger nødvendige for induktion. Udvikling af *in vitro*-resistens som følge af mutation er sjælden.

Breakpoints

Breakpoints for azithromycins følsomhed over for typiske bakterielle patogener:

EUCAST:

- *Staphylococcus* spp.:følsomme ≤ 1 mg/l, resistente > 2 mg/l

*- Haemophilus* spp.: følsomme ≤ 0,12 mg/l, resistente > 4 mg/l

*- Streptococcus pneumoniae* og *Streptococcus* A, B, C, G: følsomme ≤ 0,25 mg/l, resistente ≥ 0,5 mg/l

- *Moraxella catarrhalis*: ≤ 0,5 mg/l, resistente > 0,5 mg/l

- *Neisseria gonorrhoeae*: ≤ 0,25 mg/l, resistente > 0,5 mg/l

Prævalensen af resistens kan variere geografisk og tidsmæssigt for udvalgte arter, og lokal information om resistens er ønskelig, især ved behandling af svære infektioner. Nedenstående oplysninger giver kun en tilnærmet vejledning om sandsynligheden for, at en organisme er følsom over for azithromycin.

Tabel: Azithromycins antibakterielle spektrum

|  |
| --- |
| **Almindeligvis følsomme arter** |
|  |
| **Aerobe gramnegative** |
| *Haemophilus influenzae* |
| *Moraxella catarrhalis* |
| *Neisseria gonorrhoeae* |
| **Andre mikroorganismer** |
| *Chlamydophila pneumoniae* |
| *Chlamydia trachomatis* |
| *Legionella* spp. |
| *Mycobacterium avium* |
| *Mycoplasma pneumoniae* |
|  |
| **Arter, hvor erhvervet resistens kan være et problem** |
|  |
| **Aerobe grampositive** |
| *Staphylococcus aureus* (meticillinfølsomme) |
| *Streptococcus pneumoniae* |
| *Streptococcus pyogenes* (erythromycinmiddelfølsomme) |
| **Andre** |
| *Ureaplasma urealyticum* |

|  |
| --- |
| **Medfødt resistente organismer** |
|  |
| **Aerobe grampositive** |
| *Staphylococci* MRSA, MRSE |
| **Aerobe gramnegative** |
| *Escherichia coli* |
| *Klebsiella* spp. |
| *Pseudomonas aeruginosa* |
| **Anaerobe** |
| *Bacteroides fragilis*-gruppen |

° Der findes ingen data på publikationstidspunktet. Følsomhed antages i den primære litteratur, standardværker og behandlingsretningslinjer.

Efter vurdering af forsøg med børn anbefales azithromycin ikke til behandling af malaria, hverken som monoterapi eller i kombination med chloroquin- eller artemisininbaserede lægemidler, da der ikke kunne fastslås non-inferioritet i forhold til malariamidler, som anbefales til behandling af ukompliceret malaria.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

*Absorption*

Efter oral indgift er biotilgængeligheden af azithromycin ca. 37 %. Maksimal plasmakoncentration opnås efter 2-3 timer. Gennemsnitlig maksimal koncentration (Cmax) observeret efter en enkeltdosis på 500 mg er ca. 0,4 μg/ml.

*Fordeling*

Oralt indgivet azithromycin fordeles jævnt i hele kroppen.

Farmakokinetiske undersøgelser har vist væsentligt højere azithromycinkoncentrationer i væv (op til 50 gange den maksimale koncentration målt i plasma) end i plasma. Dette indikerer, at stoffet er kraftigt vævsbundet (steady state-fordelingsvolumen er ca. 31 l/kg).

Der sker ingen akkumulation i serum/plasma ved de anbefalede doser. Der sker akkumulation i væv, hvis niveauerne er væsentligt højere end i serum/plasma. Koncentrationer i væv såsom lunger, tonsiller og prostata efter en enkeltdosis på 500 mg overskrider MIC90-værdierne for de sandsynlige patogener.

I *in vitro*- og *in vivo*-forsøg akkumulerer azithromycin i fagocytter. Frigørelse sker ved aktiv fagocytose. I dyremodeller syntes denne proces at bidrage til akkumulation af azithromycin i vævet. Azithromycins binding til plasmaproteiner varierer fra 52 % ved 0,05 μg/ml til 18 % ved 0,5 μg/ml alt efter serumkoncentrationen.

*Metabolisme og udskillelse*

Den terminale plasmaelimineringshalveringstid følger halveringstiden for depletering fra væv på 2-4 dage.

Ca. 12 % af en intravenøst indgivet dosis udskilles uforandret med urinen inden for de følgende 3 dage og størstedelen inden for de første 24 timer. Koncentrationer på op til 237 μg/ml azithromycin er blevet fundet i human galde 2 dage efter et behandlingsforløb på 5 dage. Der er identificeret 10 metabolitter (dannet ved N- og O-demetylering, ved hydroxylering af desosamin- og aglykonringe og ved nedbrydning af cladinosekonjugat). Undersøgelser tyder på, at metabolitterne ikke spiller nogen rolle for azithromycins mikrobiologiske aktivitet.

Farmakokinetik hos særlige patientgrupper

*Nyreinsufficiens*

Efter en oral enkeltdosis af azithromycin på 1 g sås en forøgelse af gennemsnitlig Cmax og AUC0-120 på henholdsvis 5,1 % og 4,2 % hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate på 10-80 ml/min) sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (GFR > 80 ml/min). Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion sås en forøgelse af gennemsnitlig Cmax og AUC0-120 på henholdsvis 61 % og 35 % sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion.

*Leverinsufficiens*

Hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion er der ikke påvist væsentlig ændring af azithromycins farmakokinetik i serum sammenlignet med normal leverfunktion. Hos disse patienter synes udskillelse af azithromycin med urinen at øges, muligvis for at kompensere for den nedsatte hepatiske udskillelse.

*Ældre*

Azithromycins farmakokinetik hos ældre mænd svarede til farmakokinetikken hos yngre voksne. Hos ældre kvinder blev der dog observeret højere maksimalkoncentrationer (30-50 % højere), men der var ingen signifikant akkumulation.

Hos ældre frivillige forsøgspersoner (> 65 år) blev der altid observeret højere (29 %) AUC-værdier efter et behandlingsforløb på 5 dage end hos yngre frivillige forsøgspersoner (< 45 år). Disse forskelle betragtes dog ikke som klinisk relevante, og dosisjustering anbefales derfor ikke.

*Spædbørn, små børn, børn og unge*

Farmakokinetikken er blevet undersøgt hos børn i alderen fra 4 måneder til 15 år efter indtagelse af kapsler, granulat eller suspension. Efter indgift af 10 mg/kg den første dag efterfulgt af 5 mg/kg på dag 2-5 var Cmax en smule lavere end hos voksne med 224 ug/l hos børn i alderen 0,6-5 år og efter 3 dages dosering og 383 ug/l hos børn i alderen 6-15 år. Halveringstiden på 36 timer hos de større børn lå inden for det forventede område for voksne.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

I dyreforsøg med eksponeringer, der var 40 gange højere end dem, der blev opnået ved de kliniske terapeutiske doser, forårsagede azithromycin reversibel fosfolipidose, men der var generelt ingen toksikologiske følger. Betydningen af dette fund for mennesker, der er i behandling med azithromycin i overensstemmelse med anbefalingerne, kendes ikke.

Elektrofysiologiske undersøgelser har vist, at azithromycin forlænger QT-intervallet.

*Karcinogent potentiale*

Der er ikke udført langtidsforsøg med dyr med henblik på at evaluere karcinogent potentiale.

*Mutagent potentiale*

Der er ikke påvist potentiale for gen- eller kromosommutationer i *in vivo*- og *in vitro*-testmodeller.

*Reproduktionstoksicitet*

I embryotoksicitetsforsøg med rotter blev der ikke observeret teratogene virkninger. Ved lette toksiske maternelle doser blev der observeret forsinket føtal knogledannelse. I peri-/postnatale studier hos rotter, blev der observeret let forsinket fysisk udvikling og forsinkelse i refleksudvikling.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne:

Kalciumhydrogenphosphat, dihydrat

Hypromellose (E464)

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat (E470b)

Prægelatineret stivelse (majs)

Natriumlaurylsulfat

Tabletovertræk

Hypromellose (E464)

Lactosemonohydrat

Titandioxid (E171)

Triacetin

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Ingen særlige forholdsregler opbevaringsbetingelser.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Hvid, uigennemsigtig PVC/PVdC-A1 blisterkort.

250 mg

3, 4 eller 6 tabletter.

500 mg

2, 3, 6 eller 30 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Jubilant Pharmaceuticals n.v.

Axxes Business Park

Guldensporenpark 22 – Block C

9820 Merelbeke

Belgien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

250 mg: 49398

500 mg: 49399

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

22. december 2011

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

19. oktober 2020