

 5. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Azithromycin "Krka", filmovertrukne tabletter**

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

 28828

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Azithromycin "Krka"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 500 mg azithromycin (som azithromycindihydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukket tablet indeholder op til 1 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Hvide eller næsten hvide, kapselformede, filmovertrukne tabletter (længde: 16,7-17,3 mm, bredde: 8,2-8,8 mm), præget ”S5” på den ene side og med en delekærv på den anden side. Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Azithromycin "Krka" er indiceret til følgende infektioner forårsaget af azithromycin-følsomme mikroorganismer (se pkt. 4.4 og 5.1):

* Akut bakteriel sinusitis (tilstrækkeligt diagnosticeret)
* Akut bakteriel otitis media (tilstrækkeligt diagnosticeret)
* Pharyngitis, tonsilitis
* Akut forværring af kronisk bronchitis (tilstrækkeligt diagnosticeret)
* Let til moderat alvorlig pneumoni erhvervet uden for sygehusmiljøet
* Hud- og bløddelsinfektioner af let til moderat sværhedsgrad, f.eks. follikulitis, cellulitis, erysipelas
* Ukompliceret Chlamydia trachomatis urethritis og cervicitis.

Ved behandling med antibiotika skal man tage højde for de officielle/lokale regler vedrørende den korrekte anvendelse af antimikrobiel behandling.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Azithromycin "Krka" skal indtages som en enkelt daglig dosis. Behandlingsvarigheden for den enkelte infektionssygdom er anført nedenfor.

Voksne, ældre, børn og unge med en legemsvægt på over 45 kg

Den samlede dosis er 1500 mg, administreret som 500 mg en gang daglig i 3 dage. Alternativt kan samme samlede dosis (1500 mg) administreres over fem dage, 500 mg som enkeltdosis den første dag og derefter 250 mg på dag 2-5.

Ved ukompliceret urethritis og cervicitis forårsaget af *Chlamydia trachomatis* er doseringen 1000 mg som en oral enkeltdosis.

Børn og unge med en legemsvægt under 45 kg

Azithromycin "Krka" er ikke indiceret til patienter, der vejer under 45 kg. Der findes andre lægemiddelformer til denne patientgruppe.

Ældre patienter

Der anvendes den samme dosis til ældre, som til voksne patienter. Da ældre patienter kan være patienter med vedvarende proarytmiske tilstande, tilrådes forsigtighed, på grund af risikoen for udvikling af hjertearytmi og torsade de pointes (se pkt. 4.4).

Patienter med nedsat nyrefunktion

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

Der skal udvises forsigtighed, når azithromycin administreres til patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion (GFR < 10 ml/min) (se pkt. 4.4 og 5.2).

Patienter med nedsat leverfunktion

Hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion er dosisjustering ikke nødvendig (Child-Pugh klasse A eller B). Da azithromycin metaboliseres i leveren og udskilles med galden, skal anvendelse af azithromycin foretages med forsigtighed hos patienter med signifikant leversygdom. Der er ikke udført studier af behandling med azithromycin til sådanne patienter (se pkt. 4.4).

Administration

Tabletterne kan tages med eller uden mad. Tabletterne skal indtages sammen med vand.

**4.3 Kontraindikationer**

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**

Overfølsomhed

Som for erythromycin og andre makrolider er der rapporteret sjældne, alvorlige allergiske reaktioner, herunder angioneurotisk ødem og anafylaksi (i sjældne tilfælde fatalt), dermatologiske reaktioner, herunder akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (sjældent med fatal udgang) og medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). Nogle af disse reaktioner med azithromycin har medført recidiverende symptomer og har krævet længere observation 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.

Hepatotoksicitet

Eftersom azithromycin primært elimineres via leveren, skal azithromycin administreres med forsigtighed til patienter med signifikant leversygdom. Der er rapporteret om tilfælde af fulminant hepatitis, som potentielt kunne medføre livstruende leversvigt, ved brug af azithromycin (se pkt. 4.8).

Nogle patienter kan have haft en eksisterende leversygdom eller kan have taget andre hepatotoksiske lægemidler.

Der er rapporteret om unormal leverfunktion, hepatitis, kolestatisk ikterus, levernekrose og leversvigt, der i nogle tilfælde har medført døden.

Der skal straks udføres leverfunktionsundersøgelser i tilfælde, hvor der opstår tegn og symptomer på nedsat leverfunktion, såsom hurtig udvikling af asteni forbundet med gulsot, mørkfarvet urin, blødningstendens eller hepatisk encefalopati. I tilfælde af udvikling af nedsat leverfunktion skal behandlingen med azithromycin seponeres.

Infantil hypertrofisk pylorusstenose (IHP)

Der er set infantil hypertrofisk pylorusstenose hos nyfødte, der er blevet behandlet med azithromycin inden for de første 42 dage efter fødslen. Forældre og pårørende skal informeres om, at lægen skal kontaktes, hvis barnet kaster op eller der opstår irritabilitet, når barnet får mad.

Ergotaminderivater

Hos patienter, der fik ergotaminderivater, har samtidig administration af visse makrolidantibiotika accelereret udviklingen af ergotisme. Der er ingen data med henblik på en mulig interaktion imellem ergotamin og azithromycin. Azithromycin og ergotaminderivater bør dog ikke administreres samtidig pga. den teoretiske risiko for ergotisme.

Superinfektioner

Som for alle antibiotika tilrådes observation for tegn på superinfektioner med ikke-følsomme organismer, herunder svampe.

*Clostridioides difficile* forårsaget diarré

Der er rapporteret om diarré forårsaget af *Clostridioides difficile* ved brug af næsten alle antibakterielle midler, herunder azithromycin. Diarréen kan variere i sværhedsgrad fra let diarré til fatal colitis. Behandling med antibakterielle midler ændrer den normale flora i tyktarmen, hvilket fører til overvækst af *C. difficile*.

*C. difficile* danner toksin A og B, som bidrager til udviklingen af diarré forårsaget af *C. difficile*. Hypertoksinproducerende strenge af *C. difficile* forårsager øget morbiditet og mortalitet, da disse infektioner kan være refraktære over for antimikrobiel behandling og eventuelt kræve kolektomi. Diarré forårsaget af *C. difficile* skal overvejes hos alle patienter, der får diarré efter brug af antibiotika. Der skal optages en omhyggelig anamnese, da der er rapporteret om tilfælde af diarré forårsaget af *C. difficile* mere end to måneder efter administration af antimikrobielle midler.

Nedsat nyrefunktion

Til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (GFR 10-80 ml/min) er dosisjustering ikke nødvendig. Forsigtighed tilrådes hos patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion (GFR < 10 ml/min), da der blev observeret en 33 % stigning i systemisk eksponering for azythromycin (se pkt. 5.2).

Forlænget QT-interval

Forlænget kardial repolarisering og QT-interval med risiko for udvikling af kardielle arytmier og torsade de pointes, er set ved behandling med andre makrolider, herunder azithromycin (se pkt. 4.8).

Følgende situationer kan forårsage en øget risiko for ventrikulære arytmier (herunder torsade de pointes), der kan forårsage hjertestop (kan være fatalt).

Azithromycin skal anvendes med forsigtighed hos patienter med vedvarende proarytmiske tilstande (især kvinder og ældre patienter) såsom patienter:

* med kongenit eller dokumenteret forlænget QT-interval
* der aktuelt er i behandling med andre aktive stoffer, der er kendt for at forlænge QT-intervallet som f.eks. antiarytmika i klasse IA (quinidin og procainamid) og III (dofetilidamiodaron og sotalol), cisaprid og terfenadin. Antipsykotika såsom pimozid. Antidepressiva såsom citalopram samt flouroquinoloner såsom moxifloxacin og levofloxacin, og chloroquin eller hydroxychloroquin
* med elektrolytforstyrrelser, navnlig ikke i tilfælde af hypokaliæmi og hypomagnesæmi
* med klinisk relevant bradykardi, hjertearytmi eller alvorlig hjerteinsufficiens
* ældre patienter: ældre patienter kan være mere modtagelige for lægemiddelrelaterede virkninger på QT-intervallet.

Myasthenia gravis

Forværring af myasthenia gravis-symptomer og nye tilfælde af myasthenia gravis er rapporteret hos patienter i azithromycinbehandling (se pkt. 4.8).

Streptokok-infektioner

Penicillin er normalt førstevalgsbehandling ved pharyngitis/tonsillitis forårsaget af *Streptococcus pyogenes* og også til profylakse af akut reumatisk feber. Generelt er azithromycin virksom over for streptokokker i oropharynx, men der er ingen tilgængelige data, der demonstrerer, at azithromycin er virksomt til forebyggelse af akut reumatisk feber.

Pædiatrisk population

Azithromycins sikkerheden og virkningen til forebyggelse eller behandling af *Mycobacterium avium* kompleks (MAC) infektion hos børn er ikke klarlagt.

Azithromycin er ikke egnet til behandling af alvorlige infektioner, hvor det hurtigt er nødvendigt at opnå en høj koncentration af antibiotika i blodet.

Følgende skal overvejes, før ordinering af azithromycin:

Ved valg af azithromycin til behandling af den enkelte patient, bør det tages i betragtning, hvorvidt makrolider er egnede ud fra en tilstrækkelig diagnose, for at sikre infektionens bakterielle ætiologi med de godkendte indikationer samt forekomst af resistens over for azithromycin eller andre makrolider.

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

Som for andre makrolider, er der indberettet om høj resistenshastighed for *Streptococcus pneumoniae* for azithromycin i nogle europæiske lande (se pkt. 5.1). Dette bør tages i betragtning, når der behandles for infektioner forårsaget af *Streptococcus pneumoniae*.

Azithromycin anbefales kun til bakteriel pharyngitis i de tilfælde, hvor førstevalgs­behandling med betalactamer ikke er mulig.

Hud- og bløddelsinfektioner

Den primære årsag til bløddelsinfektioner, *Staphylococcus aureus*, er ofte resistent over for azithromycin. Derfor er en følsomhedsundersøgelse en forudsætning for at anvende azithromycin til behandling af bløddelsinfektioner.

Inficerede brandsår

Azithromycin er ikke indiceret til behandling af inficerede brandsår.

Seksuelt overførte sygdomme

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

Neurologiske eller psykiatriske sygdomme

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

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige ”natriumfrit”.

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

*Antacida*: I farmakokinetiske studier af virkningen af samtidigt administreret antacida og azithromycin, er der ikke observeret nogen total ændring i biotilgængeligheden, selvom de maksimale plasmakoncentrationer af azithromycin faldt med ca. 25 %. Patienter, der tager både azithromycin og antacida, bør ikke tage dem samtidig. Samtidig administration af azithromycin depotgranulat til oral suspension med en enkeltdosis co-magaldrox 20 ml (aluminiumhydroxid og magnesiumhydroxid) påvirkede ikke azithromycins absorptionshastighed eller omfanget. Azithromycin bør administreres mindst 1 time før eller 2 timer efter administration af antacida.

*Cetirizin*: Hos raske frivillige medførte samtidig administration af et regimen med azithromycin og 20 mg cetirizin ved steady state over fem dage ingen farmakokinetisk interaktion og ingen signifikante ændringer i QT-intervallet.

*Didanosin (dideoxyinosin)*: Samtidig behandling med en daglig dosis på 1200 mg azithromycin og 400 mg didanosin daglig til 6 hiv-positive forsøgspersoner syntes ikke at påvirke didanosins farmakokinetik ved steady state sammenlignet med placebo.

*Digoxin og colchicin*: Det er rapporteret om, at samtidig administration af microlide antibiotika, 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, f.eks. 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*: 1000 mg som enkeltdoser og 600 mg eller 1200 mg som flergangsdoser af azithromycin havde ringe virkning på zidovudins farmakokinetik, urinudskillelse eller dets glucuronidmetabolit. Administration af azithromycin forhøjede dog koncentrationerne af fosforyleret zidovudin, den klinisk aktive metabolit, i mononukleære celler i det perifere kredsløb. Den kliniske betydning af dette er uklar, men det kan være en fordel for patienten.

Azithromycin interagerer ikke i signifikant grad med det hepatiske cytokrom P450-system. Det menes ikke at gennemgå de samme farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner som erythromycin og andre makrolider. Induktion eller deaktivering af det hepatiske cytokrom P450-system via cytokrom-metabolit-komplekset forekommer ikke ved brug af azithromycin.

*Ergotaminderivater*: På grund af den teoretiske risiko for ergotisme, bør azithromycin og ergotaminderivater ikke anvendes sammen (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske studier er blevet udført mellem azithromycin og følgende andre lægemidler, som vides at gennemgå signifikant cytochrome P450 medieret metabolisme.

*Astemizol, alfentanil*: Der foreligger ingen data om interaktioner med astemizol eller alfentanil. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig brug af disse lægemidler og azithromycin, på grund af den kendte forstærkede virkning af disse lægemidler, ved samtidig brug af makrolidantibiotikummet erythromycin.

*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). Tilfælde af rhabdomyolyse hos patienter, der fik azithromycin og simvastatin er rapporteret efter markedsføringen.

*Carbamazepin*: Der blev ikke fundet nogen signifikant virkning på carbamazepins plasmaniveau eller dets aktive metabolitter ved et farmakokinetisk interaktionsstudie med raske frivillige, som samtidig tog azithromycin.

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

*Cimetidin*: I et farmakokinetisk studie af virkningen af en enkelt dosis cimetidin administreret 2 timer før azithromycin, på azithromycins farmakokinetik, blev der ikke set ændringer i farmakokinetikken af azithromycin.

*Coumarin-lignende perorale antikoagulantia*: I et farmakokinetisk interaktionsstudie ændrede azithromycin ikke den antikoagulerende virkning af en enkeltdosis med 15 mg warfarin administreret til raske frivillige. I perioden efter markedsføringen er der modtaget rapporter om forstærket antikoagulation efter samtidig administration af azithromycin og coumarin-lignende perorale antikoagulantia. Selvom der ikke er påvist en årsagssammenhæng, skal det overvejes at monitorere protrombintiden hyppigt, når azithromycin anvendes til patienter, som får coumarin-lignende perorale antikoagulantia.

*Ciclosporin*: I et farmakokinetisk studie med raske frivillige, som fik en peroral dosis azithromycin på 500 mg daglig i tre dage og derefter en enkelt peroral dosis ciclosporin på 10 mg/kg, sås der efterfølgende en signifikant stigning i Cmax og AUC0-5 af ciclosporin. Derfor skal der udvises forsigtighed, før det overvejes at administrere disse lægemidler samtidigt. 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 enkeltdosis på 1200 mg azithromycin ændrede ikke farmakokinetikken af en enkelt dosis 800 mg Fluconazol. Den totale eksponering og halveringstiden af azithromycin var uændret ved samtidig administration af fluconazol, dog blev der observeret et klinisk insignifikant fald i Cmax (18 %) for azithromycin.

*Indinavir*: Samtidig administration af en enkeltdosis 1200 mg azithromycin havde ingen statistisk signifikant virkning på farmakokinetikken af indinavir, administreret som 800 mg 3 gange daglig i 5 dage.

*Methylprednisolon*: I et farmakokinetisk interaktionsstudie hos raske frivillige havde azithromycin ingen signifikant virkning på methylprednisolons farmakokinetik.

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

*Nelfinavir*: Samtidig administration af azithromycin (1.200 mg) og nelfinavir ved steady state (750 mg 3 gange daglig) resulterede i forhøjede koncentrationer af azithromycin. Der blev ikke observeret klinisk signifikante bivirkninger og dosisjustering er ikke nødvendig.

*Rifabutin*: Samtidig administration af azithromycin og rifabutin påvirkede ikke serumkoncentrationerne for nogen af de to aktive stoffer.

Der er observeret neutropeni hos personer, der samtidig fik behandling med azithromycin og rifabutin. Selvom neutropeni har været associeret med brugen af rifabutin, er der ikke påvist nogen kausal sammenhæng med kombination med azithromycin (se pkt. 4.8).

*Sildenafil*: Hos normale, raske frivillige mænd var der ingen tegn på, at azithromycin (500 mg daglig i 3 dage) havde en virkning på AUC og Cmax af sildenafil eller dets primære cirkulerende metabolit.

*Terfenadin:* I farmakokinetiske studier er der ikke rapporteret om tegn på interaktioner mellem azithromycin og terfenadin. Der er rapporteret om sjældne tilfælde, hvor muligheden for en sådan interaktion ikke kunne udelukkes, men det blev ikke specifikt påvist, at en sådan interaktion var forekommet.

*Theofyllin*:Farmakokinetiske studier med raske forsøgspersoner viste ingen interaktion mellem azithromycin og theofyllin ved samtidig administration. Eftersom der er rapporteret interaktioner af andre makrolider med theofyllin, bør der udvises forsigtighed ved stigning i theofyllinniveauer.

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

*Trimethoprim/sulfamethoxazol*: Samtidig administration af trimethoprim/sulfamethoxazol DS (160 mg/800 mg) i 7 dage med azithromycin 1200 mg på dag 7 havde ingen signifikant virkning på de maksimale plasmakoncentrationer, total eksponering eller urinudskillelse af hverken trimethoprim eller sulfamethoxazol. Serumkoncentrationer af azithromycin var tilsvarende dem set i andre studier.

*Stoffer, der kan forlænge QT-intervallet:* Azithromycin bør ikke anvendes samtidig med andre aktive stoffer, der kan forlænge QT-intervallet f.eks. hydroxychloroquin og chloroquin (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af azithromycin til gravide kvinder. I dyrestudier af reproduktionstoksicitet har azithromycin vist sig at passere placenta, men der blev ikke påvist teratogene virkninger (se pkt. 5.3). Azithromycins sikkerhed er ikke påvist med hensyn til anvendelse af det aktive stof under graviditet. Derfor skal azithromycin kun anvendes under graviditet, hvis fordelene opvejer risiciene.

Amning

Der er rapporter om udskillelse af azithromycin i human mælk. Begrænset information, der er tilgængelig fra publiceret litteratur, indikerer, at azithromycin er til stede i human mælk ved en anslået gennemsnitlig daglig dosis på højst 0,1 til 0,7 mg/kg/dag. Der blev ikke observeret alvorlige bivirkninger af azithromycin hos de spædbørn, der blev ammet. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med azithromycin seponeres/ikke initieres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for kvinden.

Fertilitet

I fertilitetsstudier udført med rotter, blev der observeret en nedsat drægtighedshyppighed efter administration af azithromycin. Relevansen af dette for mennesker er ikke kendt.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er intet, der tyder på at azithromycin kan påvirke patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. På grund af forekomsten af bivirkninger (se pkt. 4.8) kan reaktionsevnen dog blive påvirket, og evnen til at færdes i trafikken eller betjene maskiner kan være nedsat.

**4.8 Bivirkninger**

I nedenstående tabel er alle bivirkninger, der er identificeret via klinisk erfaring og overvågning efter markedsføringen, angivet efter organklasse og hyppighed. Inddeling af hyppighed er defineret i henhold til følgende konvention:

* 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 hyppighed 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 studier og overvågning efter markedsføringen:**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Meget almindelig** | **Almindelig**  | **Ikke almindelig**  | **Sjælden**  | **Ikke kendt** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  |  | Candidiasis, vaginal infektion, pneumoni, svampe­infektion, bakteriel infektion, pharyngitis, gastroenteritis, luftvejs­lidelser, rhinitis, oral candidiasis |  | Pseudomembranøs colitis (se pkt. 4.4) |
| **Blod og lymfesystem** |  |  | Leukopeni, neutropeni, eosinophili |  | Thrombo­cytopeni, hæmolytisk anæmi |
| **Immun**­**systemet** |  |  | Angioødem hyper­sensitivitet |  | Anafylaktisk reaktioner (se pkt. 4.4) |
| **Metabolisme og ernæring** |  |  | Anorexi |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  |  | Nervøsitet, insomni | Agitation | Aggression, angst, delirium, hallucination |
| **Nerve**­**systemet** |  | Hovedpine | Svimmelhed, døsighed, dysgeusi, paræstesi |  | Synkope, kramper, hypæstesi, psykomotorisk hyperaktivitet, anosmi, ageusi, parosmi, myasthenia gravis (se pkt. 4.4). |
| **Øjne**  |  |  | Syns­forstyrrelser  |  |  |
| **Øre og labyrint**  |  |  | Ørelidelser, vertigo |  | Nedsat hørelse herunder døvhed og/eller tinnitus |
| **Hjerte**  |  |  | Palpitationer |  | Torsades de pointes (se pkt. 4.4), arytmier (se pkt. 4.4) herunder ventrikulær takykardi, herunder forlænget QT-interval på ekg (se pkt. 4.4) |
| **Vaskulære sygdomme**  |  |  | Hedeture  |  | Hypotension |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |  | Dyspnø, epistaxis |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Diarré | Opkast, mave­smerter, kvalme  | Obstipation, flatulens, dyspepsi, gastritis, dysphagi, udspiling af abdomen, mundtørhed, opstød, mundsår, hyper­sekretion af spyt |  | Pankreatitis, misfarvning af tungen |
| **Lever og galdeveje** |  |  |  | Unormal lever­funktion, kolestatisk ikterus  | Leversvigt (der i sjældne tilfælde har medført døden) (se pkt. 4.4), fulminant hepatitis, levernekrose |
| **Hud og subkutane væv** |  |  | Udslæt, pruritus, urticaria, dermatitis, tør hud, hyperhidrose | Lysfølsomheds­reaktioner, akut generaliseret eksantema­tøs pustulose (AGEP), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (se pkt. 4.4) | Stevens-Johnson's syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv**  |  |  | Osteoarthritis, myalgi, rygsmerter, nakkesmerter |  | Artralgi |
| **Nyrer og urinveje** |  |  | Dysuri, nyresmerter |  | Akut nyresvigt, interstitiel nefritis |
| **Det reproduktive system og mammae** |  |  | Metroragi, testikellidelser |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administra**­**tionsstedet** |  |  | Ødem, asteni, utilpashed, træthed, ansigtsødem, brystsmerter, pyrexi, smerter, perifer ødem |  |  |
| **Under**­**søgelser**  |  | Nedsat lymfocyt­tal, øget eosinofiltal, fald i niveauet af bicarbonat i blodet, øget basofiltal, øget monocyttal, øget neutrofiltal | Forhøjet niveau af aspartat-amino-transferase, forhøjet niveau af alanin-amino-transferase, forhøjet niveau af bilirubin i blodet, øget niveau af urinstof i blodet, øget niveau af kreatinin i blodet, abnormt niveau af kalium i blodet, øget indhold af basisk phosphotase, øget indhold af chlorid, øget indhold af glucose, øget indhold af blodplader, fald i hæmatokrit, øget bikarbonat, abnormt natrium  |  |  |

**Bivirkninger, der muligvis eller sandsynligvis er relateret til profylakse og behandling af *Mycobacterium avium* kompleks på baggrund af erfaringer fra kliniske studier og overvågning efter markedsføring. Disse bivirkninger adskiller sig enten i type eller hyppighed fra de bivirkninger, der er rapporteret ved formuleringer med en hurtig eller forsinket (depot) virkning:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Meget almindelig****(≥1/10)** | **Almindelig****(≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig****(≥1/1000 til < 1/100)** |
| Metabolisme og ernæring |  | Anorexi |  |
| Nervesystemet |  | Svimmelhed, hovedpine, par;stesi, dysgeusi, | Hypæstesi |
| Øjne  |  | Nedsat syn |  |
| Øre og labyrint  |  | Døvhed | Nedsat hørelse,tinnitus |
| Hjerte  |  |  | Palpitationer |
| Mave-tarm-kanalen | Diarré, abdominale smerter,kvalme,flatulens, abdominale gener, løs afføring |  |  |
| Lever og galdeveje |  |  | Hepatitis |
| Hud og subkutane væv |  | HududslætKløe | Stevens-Johnson's syndrom,fotosensitivitetsreaktioner |
| Knogler, led, muskler og bindevæv  |  | Artralgi |  |
| 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**

Symptomer

Bivirkningerne ved doser, der var højere end de anbefalede, svarede til de bivirkninger, der blev observeret ved normale doser. De typiske symptomer på en overdosering med makrolider omfatter reversibelt høretab, kraftig kvalme, opkastning og diarré.

Behandling

I tilfælde af overdosering er almen symptomatisk behandling samt understøttende behandling indiceret, hvor det er nødvendigt.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug; makrolider.

ATC-kode: J 01 FA 10.

Virkningsmekanisme

Azithromycin er en makrolid, der tilhører azalidgruppen. Molekylet dannes ved tilføjelse af et nitrogenatom til erythromycin A’s lactonring. Virkningsmekanismen for azithromycin er baseret på undertrykkelsen af bakteriel proteinsyntese, dvs. at det binder sig til den ribosomale 50s underenhed/subenhed og derved hæmmer translokationen af peptider.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Den vigtigste FK/FD-parameter for azithromycin er AUC/MIC, der bedst korrelerer med azithromycins effektivitet.

Resistensmekanisme

Grampositive bakteriers resistens over for makrolider, er normalt forbundet med en ændring af det antimikrobielle bindingssted. Resistens af typen mlSB (se nedenfor), som kan være konstitutivt i stafylokokker eller induceret i stafylokokker og streptokokker ved eksponering for visse makrolider, medieres af forskellige erhvervede gener (erm-familien), som afkoder methylase, der er målrettet i peptidyltransferasecenteret på 23S ribosomalt RNA.

Methylering hæmmer antibiotikas binding til ribosomer og fremmer krydsresistens over for makrolider (alle makrolider, hvis de er konstitutive), lincosamider og type B streptograminer, men ikke over for type A streptograminer. Mindre hyppigt forekommende resistensmekanismer omfatter nedbrydning af antibiotika ved inaktivering af enzymer såsom esteraser og aktiv efflux af antibiotika fra bakterien.

Gramnegative organismer kan også producere ribosomalt methylase eller macrolid-inaktiverende enzymer.

Breakpoints

Breakpoints for azithromycins følsomhed over for typiske bakterielle patogener:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

|  |  |
| --- | --- |
|  | **MIC breakpoint (mg/l)**  |
| **Patogener** | **Følsom (mg/l)**  | **Resistent (mg/)**  |
| *Staphylococcus* spp*.*  | ≤ 1  | > 2  |
| *Streptococcus* spp*.* (Gruppe A, B, C, G)  | ≤ 0,25  | > 0,5  |
| *Streptococcus pneumoniae*  | ≤ 0,25  | > 0,5  |
| *Haemophilus influenzae*  | ≤ 0,12  | > 4  |
| *Moraxella catarrhalis*  | ≤ 0,25  | > 0,5  |
| *Neisseria gonorrhoeae*  | ≤ 0,25  | > 0,5  |

Følsomhed

Forekomsten af erhvervet resistens kan variere geografisk og tidsmæssigt for udvalgte arter, og lokal information om resistens er ønskelig, især ved behandling af alvorlige infektioner. Eksperthjælp søges, som nødvendigt, når den lokale prævalens af resistens bevirker, at fordelen ved brug af denne medicin mod mindst nogle infektionstyper er tvivlsom.

**Tabel over følsomheder**

|  |
| --- |
| **Almindeligt følsomme arter** |
| **Aerobe gram-positive**  |
| *Mycobacterium aviumo* |
| *Streptococcus pyogenes1* |
| **Aerobe gram-negative**  |
| *Haemophilus influenzae$* |
| *Moraxella catarrhalis°* |
| *Neisseria gonorrhoeae* |
| **Andre mikroorganismer** |
| *Chlamydophila pneumoniae°* |
| *Chlamydia trachomatis*° |
| *Legionella* spp*.* ° |
| *Mycoplasma pneumoniae*° |
| **Arter hvor erhvervet resistens kan være et problem** |
| **Aerobe gram-positive** |
| *Staphylococcus aureus (*methicillin-følsom) |
| *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistent)+ |
| *Streptococcus pneumoniae* |
| *Streptococcus agalactiae* |
| **Naturligt resistente mikroorganismer** |
| **Aerobe gram-negative**  |
| *Escherichia coli* |
| *Klebsiella* spp*.* |
| *Pseudomonas aeruginosa* |

° Der forelå ingen aktuelle data ved markedsføringen. I den primære litteratur, standardarbejde og terapeutiske anbefalinger antages det, at de er følsomme.

1 Resistensprocenten er i nogle undersøgelser/studier ≥ 10 %.

$ Arter der viser naturlig intermediær følsomhed (ved fravær, hvis der er erhvervet resistensmekanisme).

+ Minimum en region i EU har en resistensprocent på over 50 %.

Pædiatrisk population

Efter en gennemgang af kliniske studier med børn, kan azithromycin ikke anbefales til behandling af malaria, hverken som monoterapi eller i kombination med chloroquin eller artemisininer da der ikke kunne påvises non-inferioritet sammenlignet med midler mod malaria, der anbefales til behandling af ukompliceret malaria.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Biotilgængeligheden efter oral administration er er ca. 37 %. Maksimal plasma­koncentration nås i løbet af 2-3 timer efter indtagelse af lægemidlet. Den gennemsnitlige maksimalkoncentration (Cmax) efter en enkeltdosis på 500 mg er ca. 0,4 µg/ml.

Fordeling

Efter oraladministration fordeles azithromycin overalt i kroppen. Farmakokinetiske undersøgelser/studier har vist, at koncentrationen af azithromycin i vævet er betydeligt højere (op til 50 gange) end den koncentration, der er målt i plasma. Dette indikerer, at lægemidlet i vid udstrækning bindes til væv. Koncentrationer i ”target væv” såsom lunger, mandler og prostata oversteg MIC90 for sandsynlige patogener efter en enkeltdosis på 500 mg.

I dyrestudier er der fundet høje koncentrationer i fagocytter. Det er også klarlagt, at der under aktiv fagocytose frigøres højere koncentrationer af azithromycin, end der frigøres af inaktive fagocytter. Som en konsekvens heraf, er azithromycinkoncentrationer målt i inflammationsfoki høje i dyrestudier. Binding til serumproteiner er variabel efter koncentration og varierer fra 12 % ved 0,5 mikrogram/ml til 52 % ved 0,05 mikrogram/ml. Det gennemsnitlige distributionsvolumen ved steady state (VVss) er beregnet til 31,0 l/kg.

Biotransformation og elimination

Den terminale plasmahalveringstid afspejler nøje halveringstiden fra væv på 2-4 dage. Cirka 12 % af en intravenøst indgivet dosis azithromycin udskilles uændret i urinen inden for de følgende 3 dage. Der er fundet særlig høje koncentrationer af uændret azithromycin i human galde. Der blev også detekteret 10 metabolitter i galden, der blev dannet gennem N- og O-demetylering, hydroxylering af desosamin- og aglykonringe og nedbrydning af cladinosekonjugat. En sammenligning af resultaterne af væskekromotografi og mikrobiologiske analyser har vist, at azithromycins metabolitter ikke er mikrobiologisk aktive.

Farmakokinetik i særlige populationer:

*Nedsat nyrefunktion*

Ved sammenligning af patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion (glomerulær filtreringshastighed på 10 til 80 ml/min) og patienter med normal nyrefunktion (GFR > 80 ml/min) sås der efter oral/peroral enkeltdosis af azithromycin på 1 g en gennemsnitlig forøgelse af henholdsvis Cmax og AUC0-120 på 5,1 % og 4,2 %. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR < 10 ml/min) sås en gennemsnitlig forøgelse af Cmax og AUC0-120 på henholdsvis 61 % og 35 % sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion.

*Nedsat leverfunktion*

Hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion er der ikke påvist væsentlig ændring af azithromycins farmakokinetik i serum, sammenlignet med patienter med normal leverfunktion. Hos disse patienter stiger azithromycin genfundet i urinen tilsyneladende, muligvis for at kompensere for nedsat udskillelse via leveren.

*Ældre*

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

Hos ældre frivillige (>65 år) blev der altid efter en fem dages periode observeret højere (29 %) AUC-værdier end hos yngre frivillige (<40 år). Disse forskelle anses dog ikke for klinisk relevante og derfor er dosisjustering ikke nødvendig.

*Pædiatrisk population*

Farmakokinetikken efter indtagelse af kapsler, granulat eller suspension er studeret hos børn i alderen 4 måneder til 15 år. Efter administration af 10 mg/kg den første dag efterfulgt af 5 mg/kg på dag 2 til dag 5 var Cmax for børn i alderen 0,6-5 år efter 3 dage en smule lavere end for voksne, nemlig 224 µg/l; tilsvarende var Cmax i aldersgruppen 6-15 år 383 mikrogram/l. T½ på 36 timer for ældre børn var inden for det forventede område hos voksne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I dyrestudier, hvor de anvendte doser var op til 40 gange de kliniske behandlingsdoser, fandtes azithromycin at have medført reversibel fosfolipidose, men som regel blev der ikke observeret egentlige toksikologiske konsekvenser.

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

*Karcinogent potentiale*

Der er ikke udført langtidsstudier med dyr for at evaluere karcinogent potentiale, da lægemidlet kun er indiceret til kortidsbehandling. Der er ikke observeret tegn, der indikerer karcinogen aktivitet i andre studier.

*Mutagent potentiale*

Der var intet bevis på et potentiale for genetiske eller kromosomale mutationer i *in vivo* og *in vitro* testmodeller.

*Reproduktionstoksicitet*

Der er ikke observeret teratogene virkninger i embryotoksicitetsstudier af oralt/peroralt administreret azithromycin til mus og rotter. Hos rotter ledte doseringer af azithromycin på 100 og 200 mg/kg legemsvægt/dag til let forsinket føtal knogledannelse og til maternel vægtøgning. I peri- og postnatale studier hos rotter, blev der observeret let forsinkelse efter behandling med azithromycin 50 mg/kg/dag eller derover.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Pregelatineret kartoffelstivelse

Natriumlaurilsulfat

Hypromellose (E464)

Croscarmellosenatrium (E468)

Kolloid vandfri silica (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk

Macrogol polyvinylalkohol copolymer

Titaniumdioxid (E171)

Talcum

Glycerol monocaprylocaprat

Polyvinylalkohol

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

5 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister (uigennemsigtig hvid PVC/PVdC-film, alu-folie).

Pakningsstørrelser: 2, 3 og 30 filmovertrukne tabletter i en æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

**Repræsentant**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 52579

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 15. april 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 5. oktober 2023