

3. juni 2014

PRODUKTRESUMÉ

for

Azithromycin ”Teva”, filmovertrukne tabletter

0. D.SP.NR.
22938

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Azithromycin ”Teva”

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
500 mg: En filmovertrukket tablet indeholder 500 mg azithromycin (som dihydrat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Filmovertrukne tabletter.

500 mg tabletter: Lyseblå, aflange, bikonvekse, filmovertrukne tabletter præget med AI500 og delkærv på den ene side. Tabletten kan deles i to lige store dele.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Azithromycin er indiceret til følgende bakterieinfektioner, når de skyldes azithromycinfølsomme mikroorganismer (se pkt. 4.4 og 5.1):

- Infektioner i de nedre luftveje: akut bronchitis samt mild til moderat pneumoni, erhvervet uden for sygehushmiljøet
- Infektioner i de øvre luftveje: sinusitis og pharyngitis/tonsillitis
- Akut otitis media
- Hud- og bløddelsinfektioner af mild til moderat alvorlig grad, f.eks. folliculitis, cellulitis, erysipelas
- Ukompliceret urethritis og cervicitis forårsaget af *Chlamydia trachomatis*.

Den officielle vejledning for korrekt brug af antibakterielle midler skal tages i betragtning.

Azithromycin er ikke førstevalg til empirisk behandling til områder hvor prævalens af resistente isolater er 10 % eller mere (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Behandlingsvarigheden for den enkelte infektionssygdom er anført nedenfor.

Pædiatrisk population (med en kropsvægt på over 45 kg) samt voksne og ældre

Den samlede dosis azithromycin er 1500 mg, som fordeles enten over tre dage (500 mg én gang daglig). Alternativt kan dosis fordeles over fem dage (500 mg som enkeltdosis den første dag og derefter 250 mg én gang daglig).

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

Ved sinusitis er behandlingen rettet mod voksne og unge over 16 år.

Pædiatrisk population (med en kropsvægt på under 45 kg):

Tabletter er ikke indiceret til disse patienter, og der findes andre lægemiddelformer med azithromycin, f.eks. suspensioner.

Ældre

Den samme dosis kan anvendes til ældre som til voksne patienter. Eftersom ældre patienter kan udvise proarytmiske tilstande, skal der udvises særlig opmærksomhed pga. risikoen for udvikling af hjertearytmi og torsades de pointes (se pkt. 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen").

Patienter med nedsat nyrefunktion

Til patienter med nyresvigt og mild til moderat nedsat nyrefunktion er dosisjustering ikke nødvendig (GFR 10-80 ml/min) (se pkt. 4.4).

Patienter med nedsat leverfunktion

Til patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion er dosisjustering ikke nødvendig (Child-Pugh-klasse A eller B) (se pkt. 4.3 og 4.4).

Administration

Azithromycin Teva tabletter bør tages som en enkelt daglig dosis. Tabletterne kan tages med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for azithromycin, erythromycin, makrolid- eller ketolidantibiotika eller over for et flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Allergiske reaktioner

Som ved erythromycin og andre makrolider er sjældne allergiske reaktioner, herunder angioødem og anafylaksi (sjældent fatalt), blevet rapporteret. Nogle af disse reaktioner med azithromycin har resulteret i tilbagevendende symptomer og krævede længere observation og behandling.

Nedsat nyrefunktion

Til patienter med nedsat nyrefunktion af mild til moderat grad er dosisjustering ikke nødvendig (GFR 10-80 ml/min). Forsigtighed tilrådes hos patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion (GFR < 10 ml/min), da der er observeret en øget systemisk eksponering af azithromycin på 33 % hos denne patientgruppe (se pkt. 5.2 "Farmakokinetiske egenskaber").

Nedsat leverfunktion

Da azithromycin primært elimineres via leveren bør lægemidlet anvendes med forsigtighed til patienter med signifikant leversygdom. Tilfælde af fulminant hepatitis, som potentielt kan føre til livstruende leversvigt, er blevet indberettet med azithromycin (se pkt. 4.8). Nogle patienter kan have haft præeksisterende leversygdom eller kan have taget andre hepatotoksiske lægemidler.

Hvis der forekommer tegn og symptomer på leverdysfunktion, såsom hurtig udviklende asteni forbundet med gulsot, mørkfarvet urin, blødningstendens eller hepatisk encefalopati, skal der straks udføres leverfunktionstests/undersøgelser. Hvis der er udviklet leverdysfunktion, skal azithromycin-behandlingen seponeres.

Ergotalkaloider og azithromycin

Hos patienter, der får ergotderivater, er ergotisme blevet fremskyndet af samtidig administration af visse former for makrolidantibiotika. Der foreligger ikke data vedrørende risikoen for en interaktion mellem ergotamin og azithromycin. Men på grund af den teoretiske risiko for ergotisme, bør azithromycin og ergotderivater ikke administreres samtidig (se pkt. 4.5).

Forlænget QT-interval

Forlænget kardial repolarisering og QT-interval, der bibringer en risiko for udvikling af kardiell arytmi og torsades de pointes, er set ved behandling med andre makrolider, herunder azithromycin (se pkt. 4.8 "Bivirkninger"). Da nedenstående situationer kan medføre øget risiko for ventrikelarytmi (herunder torsades de pointes), som kan medføre hjertestop, bør azithromycin anvendes med forsigtighed hos patienter, der udviser proarytmiske tilstande (især kvinder og ældre patienter); disse patienter omfatter:

- Patienter med medfødt eller dokumenteret QT-forlængelse.
- Patienter, der samtidig bliver behandlet med andre aktive stoffer, der er kendt for at forlænge QT-intervallet, såsom antiarytmika i klasse IA (quinidin og procainamid) og klasse III (dofetilid, amiodaron og sotalol), cisaprid og terfenadin, antipsykotika, såsom pimozid, antidepressiva, såsom citalopram, og flouroquinoloner, såsom moxifloxacin, og levofloxacin.

- Patienter med elektrolytforstyrrelser, især ved tilfælde af hypokaliæmi og hypomagnesæmi.
- Patienter med klinisk relevant bradykardi, hjertearytmi eller alvorlig hjerteinsufficiens.

Følgende bør overvejes inden ordinerings af azithromycin:

Azithromycin filmovertrukne tabletter er ikke passende behandling af alvorlige infektioner hvor det er nødvendigt at opnå høje koncentrationer af antibiotika i blodet hurtigt.

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

Som for andre makrolider, er der indberettet om høj resistenshastighed for *Streptococcus pneumoniae* (> 30 %) for azithromycin i nogle europæiske lande (se pkt. 5.1). Dette bør tages i betragtning når der behandles for infektioner forårsaget af *Streptococcus pneumoniae*.

Hovedårsagen til infektioner i det bløde væv, *Staphylococcus aureus*, er ofte resistent over for azithromycin. Derfor anses følsomhedstest for en forudsætning for behandling med azithromycin af infektioner i det bløde væv.

Pharyngitis/tonsillitis

Azithromycin er ikke førstevalg ved behandling af pharyngitis og tonsillitis forårsaget af *Streptococcus pyogenes*. I sådanne tilfælde og ved profylakse ved akut rheumatisk feber er penicillin førstevalg.

Sinuitis

For det meste er azithromycin ikke førstevalg ved behandling af sinuitis.

Akut otitis media

For det meste er azithromycin ikke førstevalg til behandling akut otitis media.

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. Pallidum* udelukkes.

Superinfektioner

Man bør være opmærksom på mulige symptomer på superinfektioner forårsaget af ikke-følsomme mikroorganismer, såsom svampe. En superinfektion kan medføre, at behandling med azithromycin skal afbrydes og passende behandling initieres.

Neurologiske eller psykiatriske sygdomme

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

Myasthenia gravis

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

Clostridium difficile associeret diarré

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

C. difficile producerer toksin A og B, som bidrager til udviklingen af CDAD. Hypertoksin producerende stammer af *C. difficile* forårsager øget sygelighed og dødelighed, da disse infektioner kan være resistente 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. Hvis colitis pseudomembranacea er fremkaldt af azithromycin, er antiperistaltika kontraindiceret.

Langvarig brug

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

Sikkerheden ved og virkningen af azithromycin til forebyggelse eller behandling af *Mycobacterium avium* kompleks (MAC) infektion hos børn er ikke fastslået.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Antacida

Når man studerer virkningerne af samtidigt administreret antacida på azithromycins farmakokinetik, er der ikke observeret nogen total ændring i biotilgængeligheden, selvom peak plasmakoncentrationerne af azithromycin faldt med cirka 25 %. Hos patienter, der får både azithromycin og antacida, bør lægemidlerne ikke tages samtidig. Azithromycin bør indtages mindst 1 time før eller 2 timer efter af antacida. Samtidig administration af azithromycin depotgranulat til oral suspension med en enkeltdosis 20 ml co-magaldrox (aluminiumhydroxid og magnesiumhydroxid) påvirkede ikke absorptionsgraden og -hastigheden af azithromycin.

Cetirizin

Samtidig administration af azithromycin i 5 dage og 20 mg cetirizin ved steady state resulterede ikke i farmakokinetisk interaktion og signifikante ændringer i QT-intervallet hos raske frivillige.

Digoxin (P-gp-substrat)

Det er rapporteret, at samtidig administration af makrolidantibiotika, herunder azithromycin, med P-glycoproteinsubstrater, såsom digoxin, har resulteret i øgede serumniveauer af P-glycoproteinsubstratet. Hvis azithromycin og P-gp-substrater, såsom digoxin, administreres samtidig, kan det derfor resultere i øgede serumkoncentrationer af substratet.

Zidovudin

Enkeltdoser på 1.000 mg og gentagne doser på 1.200 mg eller 600 mg azithromycin har kun en lille effekt på plasma farmakokinetikken og urinudskillelsen af zidovudin og dets glucuronidmetabolit. Dog er der set øget koncentration af fosforyleret zidovudin, den klinisk aktive metabolit, i mononukleære celler i perifert blod ved samtidig behandling med azithromycin. Den kliniske betydning af dette er dog uklar, men det kan være til gavn for patienterne.

Didanosin (dideoxyinosin)

Samtidig behandling med en daglig dosis på 1.200 mg azithromycin og 400 mg didanosin dagligt af 6 HIV-positive forsøgspersoner syntes ikke at påvirke farmakokinetikken af didanosin ved steady state sammenlignet med placebo.

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

Ergot

På grund af den teoretiske mulighed for ergotisme frarådes samtidig brug af azithromycin og ergotderivater (se pkt. 4.4 "Advarsler og forsigtighedsregler").

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

Atorvastatin

Samtidig administration af atorvastatin (10 mg dagligt) og azithromycin (500 mg dagligt) ændrede ikke atorvastatins plasmakoncentration (baseret på en HMG-CoA reductase hæmmende undersøgelse). Der er rapporteret om postmarketing tilfælde af rhabdomyolyse hos patienter, der fik azithromycin med statiner.

Carbamazepin

I et farmakokinetisk interaktionsforsøg med raske frivillige blev der ikke observeret en signifikant effekt på plasmaniveauerne af carbamazepin eller stoffets aktive metabolitter hos patienter, som samtidigt fik azithromycin.

Cimetidin

I et farmakokinetisk forsøg, der undersøgte effekten af cimetidin administreret som enkeltdosis, givet 2 timer før azithromycin, på azithromycins farmakokinetik, blev der ikke observeret ændringer i azithromycins farmakokinetik.

Coumarin-lignende orale antikoagulantia

I et farmakokinetisk interaktionsforsøg ændrede azithromycin ikke the antikoagulante virkning af 15 mg warfarin administreret som enkeltdosis til raske frivillige. Efter markedsføring af produktet er der modtaget rapporter vedrørende potenseret antikoagulation efter samtidig administration af azithromycin og 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.

Cyclosporin

I et farmakokinetisk forsøg med raske frivillige, som fik 500 mg azithromycin/dagligt i 3 dage og derefter en enkelt 10 mg/kg dosis ciclosporin til oral indtagelse, var de deraf følgende ciclosporin C_{max} og AUC_{0-5} signifikant forhøjede. Man bør derfor udvise forsigtighed, før man overvejer samtidig administration af disse midler. Hvis kombinationsbehandling er nødvendig, skal ciclosporinniveauet monitoreres nøje, og doseringen justeres efter behov.

Efavirenz

Samtidig administration af 600 mg azithromycin givet som enkeltdosis og 400 mg efavirenz dagligt i 7 dage resulterede ikke i klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner.

Fluconazol

Samtidig administration af 1.200 mg azithromycin givet som enkeltdosis ændrede ikke farmakokinetikken af 800 mg fluconazol givet som enkeltdosis. Total eksponering og azithromycins halveringstid var uændret i forbindelse med samtidig administration af fluconazol. Der blev imidlertid observeret et klinisk insignifikant fald i C_{max} (18 %) for azithromycin.

Indinavir

Samtidig administration af 1.200 mg azithromycin indgivet som enkeltdosis havde ingen statistisk signifikant virkning på farmakokinetikken af 800 mg indinavir indgivet tre gange dagligt i 5 dage.

Methylprednisolon

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

Midazolam

Hos raske frivillige forårsagede samtidig administration af azithromycin 500 mg/dagen i 3 dage ikke klinisk signifikante ændringer i farmakokinetikken og farmakodynamikken af 15 mg midazolam givet som enkeltdosis.

Nelfinavir

Samtidig administration af 1.200 mg azithromycin og steady state nelfinavir (750 mg tre gange dagligt) 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 serumkoncentrationerne 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 der ikke påvist nogen kausal sammenhæng med kombination med azithromycin (se pkt. 4.8).

Sildenafil

Hos normale raske mandlige frivillige forsøgspersoner var der for azithromycin (500 mg dagligt i tre dage) ingen tegn på ændringer af AUC og C_{\max} for sildenafil eller dets væsentligste cirkulerende metabolit.

Terfenadin

Farmakokinetiske undersøgelser viser ikke tegn på interaktion mellem azithromycin og terfenadin. I sjældne tilfælde har det imidlertid ikke været muligt at udelukke muligheden for interaktion, men der var intet specifikt bevis på, at en sådan interaktion havde fundet sted. azithromycin anvendes med forsigtighed sammen med terfenadin.

Theofyllin

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

Triazolam

Hos 14 raske frivillige forsøgspersoner 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 havde ingen signifikant virkning på den maksimale koncentration, total eksponering eller urinudskillelse for hverken trimethoprim eller sulphamethoxazol. Azithromycin serumkoncentrationerne svarer til serumkoncentrationerne observeret i andre forsøg.

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 arytmia samt torsade de pointes.

Astemizol, alfentanil

Der foreligger ingen data om interaktioner med astemizol og alfentanil. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig brug af disse lægemidler og azithromycin i betragtning af den beskrevne potensering af virkningen under samtidig brug af makrolidantibiotikummet erythromycin.

Lægemidler der forlænger QT-intervallet

Azithromycin bør ikke anvendes samtidig med andre aktive substanser, der forlænger QT-intervallet (se pkt. 4.4).

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Der er ikke udført tilstrækkelige og velkontrollerede studier hos gravide kvinder. Reproduktionstoksicitetsforsøg hos dyr har vist, at azithromycin passerer placenta. Der er ikke set teratogene virkninger i reproduktionstoksicitetsforsøg hos rotter (se også pkt. 5.3). Sikkerheden for anvendelse af azithromycin til gravide kvinder er ikke bekræftet, og lægemidlet bør derfor kun anvendes under graviditet, hvis fordelene opvejer risikoen.

Amning

Det er rapporteret, at azithromycin udskilles i modermælk, men der foreligger ingen egnede og velkontrollerede kliniske studier af ammende kvinder, der har karakteriseret farmakokinetikken ved udskillelse af azithromycin i brystmælk. Da mange stoffer udskilles i brystmælk, bør azithromycin ikke anvendes af kvinder, der ammer, medmindre lægen mener, at den potentielle fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for spædbarnet.

Fertilitet

I fertilitetsstudier af rotter blev nedsat frekvens af graviditet set efter administration af azithromycin. Relevansen af dette for mennesker kendes ikke.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Der er intet, der antyder, at azithromycin kan have indflydelse på patienters evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Muligheden for bivirkninger såsom svimmelhed og krampeanfald bør dog tages i betragtning ved udførelse af disse aktiviteter.

4.8 Bivirkninger

Ca. 13 % af patienterne i kliniske forsøg fik bivirkninger. De hyppigste bivirkninger var gastrointestinale lidelser.

I nedenstående tabel er alle bivirkninger, der er identificeret via klinisk erfaring og overvågning efter markedsføringen, angivet efter organklasse og hyppighed. Bivirkninger, der er identificeret efter markedsføringen, er anført med kursiv. Frekvensgruppen er defineret i henhold til følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ 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.

Systemorgan-klasse	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)	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme			Candidiasis Infektion i skeden Pneumoni Bakterieinfektion Pharyngitis Gastroenteritis Vejrtrækningsbesvær Rhinitis Oral candidiasis		Pseudomembranøs colitis (se pkt. 4.4)
Blod og lymfesystem			Leukopeni Neutropeni Eosinofili		Thrombocytopeni Hæmolytisk anæmi
Immun-			Angioødem		Anafylaktisk

Systemorgan- klasse	<i>Meget almindelig >1/10</i>	<i>Almindelig (>1/100 til <1/10)</i>	<i>Ikke almindelig (>1/1.000 til <1/100)</i>	<i>Sjælden (>1/10.000 til <1/1.000)</i>	<i>Ikke kendt</i>
systemet			Hypersensitivitet		reaktion (se pkt. 4.4)
Metabolisme og ernæring			Anoreksi		
Psykiske forstyrrelser			Søvnløshed Nervøsitet	Agitation Depersonlisation	Aggressivitet Angst Delirium Hallucinationer
Nervesystemet		Hovedpine	Svimmelhed Somnolens Paræstesi Dysgeusi		Syncope Kramper Hypoesthesi Psykomotorisk hyperaktivitet Anosmi Parosmi Ageusi Myasthenia gravis (se pkt. 4.4)
Øre og labyrint			Nedsat syn Høreforstyrrelse Vertigo		Nedsat hørelse, herunder døvhed og/eller tinnitus
Hjerte			Palpitationer		Torsade de pointes (se pkt. 4.4), arytmi (se pkt. 4.4) inklusive ventrikulær tachycardi. Elektrokardiogram QT- forlængelse (se pkt. 4.4)
Vaskulære sygdomme			Rødmen		Hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum			Dyspnø Epistaxis		
Mave-tarm- kanalen	Diarré	Opkastning, Abdominale	Forstoppelse Flatulens	Misfarvning af tænderne	Pankreatis Misfarvning

Systemorgan- klasse	<i>Meget almindelig >1/10</i>	<i>Almindelig (>1/100 til <1/10)</i>	<i>Ikke almindelig (>1/1.000 til <1/100)</i>	<i>Sjælden (>1/10.000 til <1/1.000)</i>	<i>Ikke kendt</i>
		smerter Kvalme	Dyspepsi Gastritis Dysfagi Abdominal distension Tør mund Opstød Sår i munden Øget spytsekretion Løs afføring		af tungen
Lever og galde- veje			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 Urticaria Dermatitis Tør hud Hyperhidrose	Lysfølsomheds- reaktioner		Stevens Johnson Syndrom Erythema multiforme Toksisk epidermal nekrolyse, Maculo- papulært udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv		Osteoarthritis Myalgi Rygsmarter Nakkesmerter			Artralgi
Nyrer og urinveje		Dysuri Smerter i nyrerne			Akut nyresvigt Interstitiel nefrit
Det reproduktive system og mammar			Metroragi Vaginitis Testikulære lidelser		
Almene symptomer og reaktioner på			Ødem Asteni Utilpashed		

Systemorgan- klasse	<i>Meget almindelig</i> >1/10	<i>Almindelig</i> (>1/100 til <1/10)	<i>Ikke almindelig</i> (>1/1.000 til <1/100)	<i>Sjælden</i> (>1/10.000 til <1/1.000)	<i>Ikke kendt</i>
administra- tionsstedet			Træthed Ansigtsødem Smerter i brystet Pyrexi Smerter Perifer ødem		
Undersøgelser		Reduceret lymfocytal Stigning i eosinofiltal Reduceret serumbicarbonat Stigning i basofiltal Stigning i monocytal Stigning i neutrophiltal	Stigning i alanin- aminotransferase Stigning i serumbilirubin Forhøjet blodurea Stigning i kreatinin Abnormalt kaliumindhold i blodet Stigning i blodalkalifosfatas e Øget chlorid Øget glucose Øget antal blodplader Nedsat hæmatokrit Øget bicarbonat Abnormalt natrium		
Traumer, forgiftninger og behandlingskom- plikationer			Komplikationer efter procedure		

Bivirkninger, der muligvis og sandsynligvis er relateret til forbyggende behandling af Mycobacterium avium complex samt behandling baseret på erfaringer fra kliniske studier og indberetninger efter markedsføring. Disse bivirkninger adskiller sig enten i type eller frekvens fra bivirkninger indberettet i forbindelse med almindelige tabletter/opløsninger eller depottabletter-/opløsninger:

	Meget almindelig (≥1/10)	Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1000 til <1/100)
Metabolisme og ernæring		Appetitløshed	
Nervesystemet		Svimmelhed Hovedpine Paræstesi Dysgeusi	Hypoesthesi
Øjne		Nedsat syn	
Øre og labyrint		Døvhed	Nedsat hørelse Tinnitus
Hjerte			Palpitationer
Mave-tarm-kanalen	Diarré Mavesmerter Kvalme Flatulens Mavebesvær Løs afføring		
Lever og galdeveje			Hepatitis
Hud og subkutane væv		Udslæt Pruritus	Stevens-Johnsons syndrom Lysfølsomheds- reaktioner
Knogler, led, muskler og bindevæv		Artralgi	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Træthed	Asteni Utilpashed

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via www.meldenbivirkning.dk eller ved at kontakte Sundhedsstyrelsen via mail, med almindeligt brev eller telefonisk for at rekvirere et indberetningsskema.

4.9 Overdosering

Bivirkningerne ved doseringer ud over de anbefalede doseringer var identiske med dem, der ses efter normal dosering.

Symptomer

De typiske symptomer på en overdosering med makrolidantibiotika omfatter reversibelt høretab, kraftig kvalme, opkastning og diarré.

Behandling

I tilfælde af overdosering er administration af medicinsk kul, almen symptomatisk behandling samt tiltag til understøttelse af vitale funktioner indiceret, hvor det er nødvendigt.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

J 01 FA 10. Antibakterielle midler til systemisk brug; makrolider.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Azithromycin er et makrolidantibiotikum, der hører til azalidgruppen. Molekylet er konstrueret ved at tilføje et nitrogenatom til laktonringen på erythromycin A. Det kemiske navn for azithromycin er 9-deoxy-9a-aza-9a-metyl-9a-homoerythromycin A. Molekylvægten er 749,0.

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen for azithromycin er baseret på undertrykkelsen af bakteriel proteinsyntese, dvs. at det binder sig til den ribosomale 50S underenhed og hæmmer translokationen af peptider.

(Kryds)resistens

Resistensen af forskellige bakteriespecies overfor makrolider er normalt rapporteret til at ske ved tre mekanismer associeret med forandring på virkningsstedet (target site), modifikation af antibiotika eller ændret antibiotika transport (efflux). Effluxen i streptokokker er givet ved *mef*-gener og resulterer i en makrolid-begrænset resistens (M-fænotype). Ændring i target site er kontrolleret ved *erm*-kodede methylaser.

Der foreligger en komplet krydsresistens mellem erythromycin, azithromycin, andre makrolider og lincosamider for *Streptococcus pneumoniae*, beta-hæmolytiske streptokokker i gruppe A, *Enterococcus spp.* og *Staphylococcus aureus*, herunder methicillin-resistent *S. aureus* (MRSA).

Penicillin-følsomme *S.pneumoniae* stammer er i højere grad tilbøjelig til at være følsom over for azithromycin end penicillinresistente *S.pneumoniae*-stammer. Den methicillin-

resistente *S.aureus*-stamme (MRSA) er mindre tilbøjelig til at være følsom over for azithromycin end den methicillin-følsomme *S.aureus*-stamme (MSSA).

Både *in vitro*- og *in vivo*-modeller har vist, at induktion af signifikant resistens er mindre end eller lig med 1 fortynding af MIC for *S.Pyogenes*, *H.influenzae* og *Enterobacteriaceae* efter ni subletale passager af lægemidlet. For *S. aureus* er 3 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 (2009):

- *Staphylococcus* spp.: Følsomme ≤ 1 mg/l og resistente >2 mg/l
- *Haemophilus influenzae*.: Følsomme $\leq 0,12$ mg/l og resistente >4 mg/l
- *Moraxella catarrhalis*: Følsomme $\leq 0,5$ mg/l og resistente $>0,5$ mg/l
- *Streptococcus* spp., herunder gruppe A, B, C, G og *Streptococcus pneumoniae*: Følsomme $\leq 0,25$ mg/l og resistente $>0,5$ mg/l

Forekomsten af resistens kan variere geografisk og tidsmæssigt for valgte arter, og lokal information om resistens er ønskelig, især ved behandling af alvorlige infektioner. Om nødvendigt skal der søges ekspertrådgivning, når den lokale forekomst af resistens er sådan, at der kan sættes spørgsmålstejn ved anvendeligheden af lægemidlet til i det mindste nogle typer af infektioner.

Arter hvor erhvervet resistens kan være et problem: prævalens af resistens er lig med eller højere end 10 % i mindst et land i den europæiske union.

Tabel 1: Antibakterielt spektrum for azithromycin

Art	
Normalt følsomme arter	
Aerobe grampositive	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Erythromycin-følsomme	
Penicillin-følsomme	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Erythromycin-følsomme	
Aerobe gramnegative	
<i>Bordetella pertussis</i>	
<i>Escherichia coli</i> – ETEC	
<i>Escherichia coli</i> – EAEC	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Haemophilus ducreyi</i>	
<i>Legionella</i> spp.	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
Erythromycin-følsomme	
Erythromycin-middelfølsomme	
<i>Pasteurella multocida</i>	

Anaerobe	
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	
<i>Prevotella</i> spp.	
<i>Porphyromonas</i> spp.	
<i>Propionibacterium</i> spp.	
Andre mikroorganismer	
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	
<i>Listeria</i> spp.	
<i>Mycobacterium avium</i> kompleks	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	
Mikroorganismer, hvor erhvervet resistens kan være et problem	
Aerobe grampositive	
<i>Staphylococcus aureus</i> Methicillin-susceptible	
<i>Coagulase-neg. Staphylococci</i> Methicillin-susceptible +	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicillin-middelfølsomme	
Penicillin-resistente	
Erythromycin-middelfølsomme	
<i>Streptococcus pyogenes</i> Erythromycin-middelfølsomme	
<i>Streptococci viridans-gruppen</i> Penicillin-middelfølsomme	
Aerobe gramnegative	
<i>Moraxella catarrhalis</i> Erythromycin-resistente	
Anaerobe	
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	
Arveligt resistente organismer	
Aerobe grampositive	
<i>Corynebacterium</i> spp.	
<i>Enterococcus</i> spp.	
<i>Staphylococci</i> MRSA, MRSE	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Erythromycin-resistente	
Penicillin- & erythromycin-resistente	
<i>Streptococcus pyogenes</i> Erythromycin-resistente	
<i>Streptococci viridans</i> gruppen Penicillin-resistente	
Erythromycin-resistente	
Aerobe gramnegative	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
Anaerobe	

<i>Bacteroides fragilis</i>-gruppen	
Art	
Normalt følsomme arter	
Aerobe grampositive	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Erythromycin-følsomme	
Penicillin-følsomme	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Erythromycin-følsomme	
Aerobe gramnegative	
<i>Bordetella pertussis</i>	
<i>Escherichia coli</i> – ETEC	
<i>Escherichia coli</i> – EAEC	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Haemophilus ducreyi</i>	
<i>Legionella</i> spp.	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
Erythromycin-følsomme	
Erythromycin-middelfølsomme	
<i>Pasteurella multocida</i>	
Anaerobe	
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	
<i>Prevotella</i> spp.	
<i>Porphyromonas</i> spp.	
<i>Propionibacterium</i> spp.	
Andre mikroorganismer	
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	
<i>Listeria</i> spp.	
<i>Mycobacterium avium</i> kompleks	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	
Mikroorganismer, hvor erhvervet resistens kan være et problem	
Aerobe grampositive	
<i>Staphylococcus aureus</i>	
Methicillin-susceptible	
<i>Coagulase-neg. Staphylococci</i>	
Methicillin-susceptible +	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Penicillin-middelfølsomme	
Penicillin-resistente	
Erythromycin-middelfølsomme	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Erythromycin-middelfølsomme	
<i>Streptococci viridans</i>-gruppen	

Penicillin-middelfølsomme	
Aerobe gramnegative	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
Erythromycin-resistente	
Anaerobe	
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	
Arveligt resistente organismer	
Aerobe grampositive	
<i>Corynebacterium</i> spp.	
<i>Enterococcus</i> spp.	
<i>Staphylococci</i> MRSA, MRSE	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Erythromycin-resistente	
Penicillin- & erythromycin-resistente	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Erythromycin-resistente	
<i>Streptococci viridans</i> gruppen	
Penicillin-resistente	
Erythromycin-resistente	
Aerobe gramnegative	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
Anaerobe	
<i>Bacteroides fragilis</i> -gruppen	

Art	
Normalt følsomme arter	
Aerobe grampositive	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Erythromycin-følsomme	
Penicillin-følsomme	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Erythromycin-følsomme	
Aerobe gramnegative	
<i>Bordetella pertussis</i>	
<i>Escherichia coli</i> – ETEC	
<i>Escherichia coli</i> – EAEC	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Haemophilus ducreyi</i>	
<i>Legionella</i> spp.	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
Erythromycin-følsomme	
Erythromycin-middelfølsomme	
<i>Pasteurella multocida</i>	
Anaerobe	
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	
<i>Prevotella</i> spp.	

<i>Porphyromonas</i> spp.	
<i>Propionibacterium</i> spp.	
Andre mikroorganismer	
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	
<i>Listeria</i> spp.	
<i>Mycobacterium avium</i> kompleks	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	
Mikroorganismer, hvor erhvervet resistens kan være et problem	
Aerobe grampositive	
<i>Staphylococcus aureus</i> Methicillin-følsomme	
<i>Coagulase-neg. Staphylococci</i> Methicillin-følsomme +	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicillin-middelfølsomme	
Penicillin-resistente	
Erythromycin-middelfølsomme	
<i>Streptococcus pyogenes</i> Erythromycin-middelfølsomme	
<i>Streptococci viridans-gruppen</i> Penicillin-middelfølsomme	
Aerobe gramnegative	
<i>Moraxella catarrhalis</i> Erythromycin-resistente	
Anaerobe	
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	
Arveligt resistente organismer	
Aerobe grampositive	
<i>Corynebacterium</i> spp.	
<i>Enterococcus</i> spp.	
<i>Staphylococci</i> MRSA, MRSE	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Erythromycin-resistente	
Penicillin- & erythromycin-resistente	
<i>Streptococcus pyogenes</i> Erythromycin-resistente	
<i>Streptococci viridans</i> gruppen Penicillin-resistente	
Erythromycin-resistente	
Aerobe gramnegative	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
Anaerobe	
<i>Bacteroides fragilis</i> -gruppen	

[†]Resistens højere end 50 %.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Biotilgængeligheden efter oral administration er ca. 37 %. Maksimal plasmakoncentration nås i løbet af 2-3 timer efter indtagelse af lægemidlet.

Fordeling

Efter oral indgift fordeles azithromycin overalt i kroppen. Farmakokinetiske undersøgelser har vist, at koncentrationen af azithromycin i vævet er betydeligt højere (op til 50 gange højere end den koncentration, der er målt i plasma). Dette indikerer, at lægemidlet i vid udstrækning bindes til vævet (steady-state fordelingsvolumen er ca. 31 l/kg). Den gennemsnitlige maksimale serumkoncentration (C_{max}), der er observeret efter en enkeltdosis på 500 mg, er ca. 0,4 µg/ml 2-3 timer efter indtagelse. Ved de anbefalede doseringer sker der ingen akkumulering i serum/plasma. Der sker derimod akkumulering i vævet, hvor niveauet er betydeligt større end i serum/plasma. Tre dage efter administration af 500 mg som enkeltdosis eller flergangsdosis kan man finde koncentrationer på 1,3-4,8 µg/g, 0,6-2,3 µg/g, 2,0-2,8 µg/g og 0-0,3 µg/ml i henholdsvis lunger, prostata, tonsilla og serum.

De gennemsnitlige maksimalkoncentrationer, der er målt i perifere leukocytter er højere end MIC₉₀ for de mest almindelige patogener.

I eksperimentelle *in vitro*- og *in vivo*-studier har azithromycin vist sig at akkumulere i fagocytter; frigørelse sker ved hjælp af aktiv fagocytose. I dyremodeller fremkaldte denne proces tilsyneladende en akkumulering af azithromycin i vævet.

Azithromycins binding til plasmaproteiner varierer fra 52 % ved 0,005 µg/ml til 18 % ved 0,5 µg/ml alt efter serumkoncentrationen.

Biotransformation og elimination

Den terminale plasmahalveringstid afspejler nøje halveringstiden på 2-4 dage. Hos ældre forsøgspersoner (>65 år) blev der hver gang observeret højere (29 %) AUC-værdier efter 5 dage end hos yngre forsøgspersoner (<45 år). Disse forskelle anses dog ikke for at være klinisk signifikante, og det er derfor ikke nødvendigt med dosisjustering. Cirka 12 % af en intravenøst indgivet dosis azithromycin udskilles uændret i urinen inden for de følgende 3 dage og størstedelen inden for de første 24 timer. Der er blevet fundet azithromycinkoncentrationer på op til 237 µg/ml (2 dage efter et 5 dages forløb) i human galde. Der blev ligeledes fundet 10 metabolitter (som var dannet gennem N- og O-demetylering, hydroxylering af desosamin- og aglykonringe og nedbrydning af cladinosekonjugat). En sammenligning mellem HPLC og mikrobiologisk analyse har vist, at metabolitter ikke er mikrobiologisk aktive.

Farmakokinetik hos særlige grupper

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 peroral enkeltdosis af azithromycin på 1 g en gennemsnitlig forøgelse henholdsvis af C_{max} og AUC₀₋₁₂₀ på 5,1 og 4,2 %. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR < 10 ml/min) sås en gennemsnitlig forøgelse henholdsvis af C_{max} og AUC₀₋₁₂₀ på 61 og 35 % (sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion).

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion er der ikke påvist væsentlig ændring af azithromycins farmakokinetik i serum, sammenlignet med normal leverfunktion. Hos sådanne patienter synes den udskillelse af azithromycin via urinen at øges for at kompensere for nedsat hepatisk udskillelse. Der er ingen data om anvendelse af azithromycin i tilfælde af alvorlig nedsat leverfunktion.

Ældre

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

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken efter indtagelse af kapsler, granulat eller suspension er studeret hos børn i alderen 4 måneder til 15 år. Efter indgift af 10 mg/kg den første dag efterfulgt af 5 mg/kg på dag 2 til dag 5 blev der observeret følgende resultater: For børn i alderen 0,6 til 5 år var C_{max} efter 3 dage en smule lavere end for voksne, nemlig 224 µg/l; tilsvarende var C_{max} i aldersgruppen 6-15 år 383 µg/l; $t_{1/2}$ på 36 timer for ældre børn var inden for det forventede område hos voksne.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I dyreforsøg, 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, der havde forbindelse til dette. Relevansen af dette fund for mennesker, der behandles med azithromycin i henhold til anbefalingerne, kendes ikke.

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

Carcinogen potentiale

Der er ikke udført langtidsstudier med dyr for at evaluere carcinogen potentiale.

Mutagen 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 indgivet azithromycin til 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 50 mg/kg/dag azithromycin eller derover.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletkerne:

Vandfri calciumhydrogenphosphat

Hypromellose
Majsstivelse
Prægelatiniseret stivelse
Mikrokrystallinske cellulose
Magnesiumstearat (E470b)
Natriumlaurilsulfat

Overtræk:

Hypromellose
Farve indigotin lake (E132)

Titandioxid (E171)
Polysorbat 80
Talkum

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ikke særlige opbevaringsforhold.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

PVC/Aluminiumsblistre
Pakningsstørrelser:
1, 2, 3, 6 og 30 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva Denmark A/S
Parallelvej 10-12
2800 Kgs. Lyngby

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

38071

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

2. december 2005

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

3. juni 2014