

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Azithromycin Sandoz 250 mg, kalvopäällysteinen tabletti

Azithromycin Sandoz 500 mg, kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

250 mg kalvopäällysteiset tabletit:

1 kalvopäällysteinen tabletti sisältää atsitromysiini-monohydraattia määrän, joka vastaa 250 mg atsitromysiiniä.

500 mg kalvopäällysteiset tabletit:

1 kalvopäällysteinen tabletti sisältää atsitromysiini-monohydraattia määrän, joka vastaa 500 mg atsitromysiiniä.

Apuaine:

Soijalesitiini (ks. kohta 4.4)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

250 mg kalvopäällysteinen tabletti: valkoinen tai melkein valkoinen, soikea, kalvopäällysteinen, sileä molemmin puolin.

500 mg kalvopäällysteinen tabletti: valkoinen tai melkein valkoinen, soikea, kalvopäällysteinen, toisella puolella syvä jakouurre ja toisella puolella ns. tavallinen jakouurre. Tabletti voidaan puolittaa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Azithromycin Sandoz tulee antaa yhtenä kerta-annoksena päivittäin. Tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa.

Aikuiset

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

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

Iäkkäät potilaat

Vanhuksille voidaan käyttää samaa annostusta kuin nuoremmille potilaille.

Lapset

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

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys atsitromysiinin, erytromysiinin, jollekin toiselle makrolidi- tai ketolidiryhmän antibiootille tai apuaineille (ks. kohdat 4.4 ja 6.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuten myös erytromysiinin ja muiden makrolidien käytön yhteydessä, harvinaisia vakavia allergisia reaktioita, mukaan lukien angioneuroottinen edeema ja anafylaksia (harvoin fataali) on raportoitu. Jotkut näistä atsitromysiinin käytön yhteydessä havaituista reaktioista ovat aiheuttaneet uusiutuvia oireita ja vaatineet pidemmän seuranta- ja hoitojakson.

Azithromycin Sandoz sisältää soijalesitiiniä, joka voi olla soijaproteiinin lähde. Jos potilas on allerginen soijalle tai maapähkinälle, hänen ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta yliherkkyysreaktion riskin vuoksi.

Atsitromysiini eliminoiduu pääasiassa maksan kautta. Siksi varovaisuutta on noudatettava atsitromysiinin käytössä potilailla, joilla on jokin huomattava maksasairaus. Atsitromysiinin käytön yhteydessä on raportoitu fulminanttia maksatulehdusta, jonka aiheuttama maksan toimintahäiriö voi olla hengenvaarallinen (ks. kohta 4.8). Osalla potilaista on saattanut olla ennestään maksasairaus tai he ovat saattaneet käyttää muita maksatoksisia lääkkeitä.

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

Ergotamiinijohdosten ja joidenkin makrolidiryhmän antibioottien samanaikaisen käytön on havaittu aiheuttavan ergotismia. Ergotamiinijohdosten ja atsitromysiinin välisistä yhteisvaikutuksista ei ole

tietoa. Ergotismin mahdollisuus on kuitenkin olemassa, joten atsitromysiiniä ja ergotamiinijohdoksia ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

Sydämen repolarisaatio- ja QT-ajan pidentymistä ja täten sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian riskin suurentumista on havaittu muiden makrolidien käytön yhteydessä. Samanlaista vaikutusta atsitromysiinin kohdalla ei voida täysin sulkea pois potilailla, joilla on suuri pidentyneen sydämen repolarisaation vaara (ks. kohta 4.8). Hoidossa on siis noudatettava varovaisuutta

- jos potilaalla on synnynnäinen tai todettu hankinnainen QT-ajan pidentymä
- muiden QT-ajan pidentymistä aiheuttavien lääkeaineiden kanssa, kuten luokan IA ja III rytmihäiriölääkkeiden, sisapridin ja terfenadiinin kanssa
- jos potilaalla on elektrolyytitasapainon häiriöitä, etenkin hypokaleemiaa tai hypomagneemiaa
- jos potilaalla on kliinisesti merkittävää bradykardiaa, sydämen rytmihäiriöitä tai vaikea sydämen vajaatoiminta

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

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

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

Tehoa ja turvallisuutta lasten MAC-infektioiden ehkäisyssä ja hoidossa ei ole osoitettu.

Otettava huomioon ennen atsitromysiinin määräämistä:

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

Atsitromysiini ei ole ensisijainen valinta hoidettaessa empiirisiä infektiota alueilla, joilla resistenssin esiintyvyys 10% tai enemmän (ks. kohta 5.1).

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

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

Faryngiitti/tonsilliitti

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

Sinuiitti

Useimmiten atsitromysiini ei ole ensisijainen valinta hoidettaessa sinuiittia.

Akuutti välikorvatulehdus

Useimmiten atsitromysiini ei ole akuutin välikorvatulehduksen ensisijainen hoito.

Iho- ja pehmytkudosinfektiot

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

Tulehtuneet palovammat

Atsitromysiini ei ole indikoitu tulehtuneiden palovammojen hoitoon.

Sukupuolitauti

Jos kyseessä on sukupuoliteitse tarttunut infektio, samanaikainen *T. palladiumin* aiheuttama infektio tulee poissulkea.

Neurologiset tai psykiatriset häiriöt

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

Potilaan tilannetta suositellaan seurattavaksi mahdollisten vastustuskykyisten mikrobien, sienten mukaan lukien, aiheuttamien superinfektioiden merkkien varalta.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Antasidit

Farmakokineettisissä tutkimuksissa antasidien ja atsitromysiinin yhteiskäytön ei havaittu vaikuttavan biologiseen kokonaishyötyosuuteen, vaikka seerumin huippupitoisuudet laskivat noin 25 %. Atsitromysiini tulee ottaa vähintään tuntia ennen tai kaksi tuntia jälkeen antasidin ottamisen.

Flukonatsoli

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

Nelfinaviiri

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

Rifabutiini

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

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

Terfenadiini

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

Simetidiini

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

Atsitromysiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Ergotalkaloidit

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

Digoksiini

Jotkut makrolidiantibiootit heikentävät suolessa tapahtuvaa digoksiinin metaboliaa. Atsitromysiinin ja digoksiinin samanaikaisessa käytössä digoksiinipitoisuuksien mahdollinen suureneminen tulee huomioida ja digoksiinipitoisuuksia tulee seurata.

Kumariininkaltaiset oraaliset antikoagulantit

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

Siklosporiini

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

Teofylliini

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

Trimetopriimi/sulfametoksatsoli

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

Tsidovudiini

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

Atsitromysiinillä ei ole merkittäviä yhteisvaikutuksia maksan CYP450-järjestelmän kanssa. Sillä ei uskota olevan samanlaisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia kuin erytromysiinillä tai muilla makrolideilla. Atsitromysiiniä käytettäessä maksan CYP450-järjestelmä ei indusoidu eikä inaktivoidu sytokromi-metaboliittikompleksin kautta.

Astemitsoli, alfentaniili

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

Atorvastatiini

Atorvastatiinin (10 mg/vrk) ja atsitromysiinin (500 mg/vrk) samanaikainen käyttö ei muuttanut atorvastatiinin pitoisuuksia plasmassa (HMG-CoA-reduktaasin estäjien määrityksen perusteella).

Karbamatsepiini

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

Sisapridi

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

Setiritsiini

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

Didanosiiini

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

Efavirentsi

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

Indinaviiri

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

Metyyliprednisoloni

Atsitromysiinillä ei ollut merkitsevää vaikutusta metyyli-prednisolonin farmakokinetiikkaan farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa terveillä koehenkilöillä.

Midatsolaami

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

Sildenafil

Atsitromysiinin (500 mg/vrk 3 päivän ajan) vaikutuksesta sildenafilin AUC- ja C_{max} -arvoihin tai sen tärkeimpään verenkierron esiintyvään metaboliittiin ei ole näyttöä terveillä miespuolisilla koehenkilöillä.

Triatsolaami

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

4.6 Raskaus ja imetys

Riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia ei ole tehty raskaana olevilla naisilla.

Koe-eläimillä suoritettut tutkimukset osoittavat, että atsitromysiini läpäisee istukan, mutta teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu (ks. kohta 5.3). Atsitromysiinin turvallisuutta ei ole osoitettu raskauden aikaisessa käytössä. Siksi atsitromysiiniä tulisi käyttää raskauden aikana vain, jos se on välttämätöntä.

Atsitromysiini erittyy rintamaitoon. Atsitromysiinin haittavaikutuksia imeväiseen ei tunneta, joten imetys on lopetettava atsitromysiinihoidon ajaksi. Esimerkiksi ripuli, limakalvojen sieni-infektiot ja herkistymisreaktiot ovat mahdollisia imeväisellä. Hoidon aikana ja 2 päivää sen päättymisen jälkeen erittyvä maito on hävitettävä. Imetystä voidaan taas jatkaa tämän jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei ole viitteitä siitä, että atsitromysiini vaikuttaisi ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

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

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

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Infektiot	Melko harvinaiset	Kandidiaasi, suun kandidiaasi, emätintulehdus
	Tuntematon	<i>Pseudomembranoottinen koliitti</i> (ks. kohta 4.4)
Veri ja imukudos	Yleiset	Lymfosyyttimäärän pieneneminen, eosinofiilimäärän suureneminen
	Melko harvinaiset	Leukopenia, neutropenia
	Harvinaiset	Trombosytopenia, hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinaiset	Angioedeema, yliherkkyys
	Tuntematon	<i>Anafylaktinen reaktio</i> (ks. kohta 4.4)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleiset	Ruokahaluttomuus
Psykkiset häiriöt	Melko harvinaiset	Hermostuneisuus
	Harvinaiset	Kiihtyneisyys, depersonalisaatio
	Tuntematon	<i>Aggressio, ahdistuneisuus</i>
Hermosto	Yleiset	Huimaus, päänsärky, parestesiat, makuaistin häiriöt
	Melko harvinaiset	Hypestesia, uneliaisuus, unettomuus
	Tuntematon	<i>Pyörtyminen, kouristuskohtaukset, psykomotorinen yliaktiivisuus, anosmia, ageusia, parosmia, myasthenia gravis</i> (ks. kohta 4.4)
Silmät	Yleiset	Näköhäiriöt
Kuulo ja tasapainoelin	Yleiset	Kuurous
	Melko harvinaiset	Kuulon heikkeneminen, tinnitus
	Harvinaiset	Kiertohuimaus
Sydän	Melko harvinaiset	Sydämentykytys

	Tuntematon	<i>Kääntyvien kärkien takykardia</i> (ks. kohta 4.4), <i>rytmihäiriöt</i> (ks. kohta 4.4) <i>mukaan lukien kammiotakykardia, QT-ajan pidentyminen EKG:ssä</i> (ks. kohta 4.4)
Verisuonisto	Tuntematon	Hypotensio
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ilmavaivat
	Yleiset	Oksentelu, dyspepsia
	Melko harvinaiset	Gastriitti, ummetus
	Tuntematon	<i>Haimatulehdus, kielen värimuutokset</i>
Maksa ja sappi	Melko harvinaiset	Maksatulehdus, ASAT-arvojen kohoaminen, ALAT-arvojen kohoaminen, veren bilirubiiniarvojen kohoaminen
	Harvinaiset	Maksan toimintahäiriöt
	Tuntematon	<i>Maksan vajaatoiminta</i> (ks. kohta 4.4*), <i>fulminantti maksatulehdus, maksakuolio, kolestaattinen ikterus</i>
Iho ja ihonalainen kudος	Yleiset	Ihottuma, kutina
	Melko harvinaiset	Stevens–Johnsonin oireyhtymä, valoyliherkkyysoireyhtymä, nokkosihottuma
	Tuntematon	<i>Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme</i>
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleiset	Nivelkipu
Munuaiset ja virtsatie	Melko harvinaiset	Suurentunut veren ureapitoisuus
	Harvinaiset	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinefriitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset	Väsymys
	Melko harvinaiset	Rintakipu, turvotus, huonovointisuus, astenia
Tutkimukset	Yleiset	Veren bikarbonaattiarvojen aleneminen
	Melko harvinaiset	Poikkeavat veren kaliumarvot

* Johtanut harvoin kuolemaan

4.9 Yliannostus

Käytettäessä suositeltuja annoksia suurempia annoksia haittavaikutukset olivat samaa luokkaa kuin normaaliannosten jälkeen. Yliannostustapauksissa käytetään tarvittaessa yleisiä oireenmukaisia ja elintoimintoja tukevia toimenpiteitä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Yleiset ominaisuudet

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

Vaikutusmekanismi

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

PK/PD-suhde

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

Resistenssimekanismi:

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

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

Raja-arvot

EUCAST-toimikunta (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Patogeenit	herkkä (mg/l)	resistentti (mg/l)
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (Ryhmä A, B, C, G)	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

Herkkyy:

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

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

Herkkyytaulukko

Yleensä herkät lajit
Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> *
Muut mikro-organismit <i>Chlamydomyxa pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Lajit, joilla hankinnainen resistenssi voi olla ongelma
Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit <i>Staphylococcus aureus</i> – metisilliini- ja

erytromysiiniresistentit kannat <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> - penisilliiniresistentit kannat <i>Streptococcus pyogenes</i> *
Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Muut mikro-organismit <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Luonnostaan resistentit lajit
Anaerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit <i>Bacteroides fragilis</i> ryhmä

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

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

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

Erittyminen

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

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

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät potilaat

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

Imeväiset, pikkulapset, lapset ja nuoret

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Karsinogeenisuus:

Pitkäaikaisia eläintutkimuksia ei ole tehty karsinogeenisten vaikutusten arvioimiseksi.

Mutageenisuus:

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

Lisääntymistoksisuus:

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiäidin

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

Kalvopäällyste
polyvinyylialkoholi
titaanidioksidi (E 171)
talkki
soijalesitiini
ksantaanikumi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVdC/Alumiini-läpipainopakkaus.

Pakkauskoot:

250 mg: 4, 6, 12, 24, 50 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

250 mg: 18329

500 mg: 18330

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.01.2005/09.08.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.04.2011