

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Azithromycin ratiopharm 250 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen tai vaalea, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Atsitromysiini on tarkoitettu käytettäväksi seuraavien atsitromysiinille herkkien mikrobien aiheuttamien infektioiden yhteydessä:

- alahengitystieinfektiot, kuten keuhkoputkentulehdus ja lievä tai keskivaikea avohoitokeuhkokuume
- ylähengitystieinfektiot, kuten sinuiitti, nielutulehdus ja tonsilliitti
- akuutti välikorvatulehdus
- iho- ja pehmytkudosinfektiot
- komplisoitumaton *Chlamydia trachomatis* –bakteerin aiheuttama virtsaputkentulehdus ja kohdunkaulan tulehdus

Antibioottihoidon yhteydessä on otettava huomioon bakteerien resistenssi sekä antibioottihoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset/paikalliset ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa

Azithromycin ratiopharm 250 mg kalvopäällysteiset tabletit otetaan päivittäisenä kerta-annoksena. Tabletit voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman. Hoidon kesto kunkin infektiotaudin yhteydessä on seuraava.

Aikuiset, nuoret ja lapset, jotka painavat yli 45 kg

Atsitromysiinin kokonaisannos on 1500 mg jaettuna kolmelle päivälle (500 mg kerran vuorokaudessa). Annos voidaan vaihtoehtoisesti jakaa myös viidelle päivälle (500 mg kerta-annoksena ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 250 mg kerran vuorokaudessa; tämä annostelu on mahdollinen vain 250 mg tabletteja käyttäen).

Komplisoitumattomassa *Chlamydia trachomatis* –bakteerin aiheuttamassa virtsaputki- ja kohdunkaulan tulehduksessa annos on 1000 mg oraalisenä kerta-annoksena.

Alle 45 kg painavat nuoret ja lapset

Tabletteja ei ole tarkoitettu näille potilaille. Atsitromysiinin muita lääkemuuotoja, esim. suspensiota, voidaan käyttää.

Vanhukset

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen vanhuksia hoidettaessa.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (GFR 10–80 ml/min). Varovaisuus on suositeltavaa, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 10 ml/min), koska systeeminen altistus voi lisääntyä (katso kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilas sairastaa lievää (Child Pough A) tai kohtalaista (Child Pough B) maksan vajaatoimintaa (katso kohta 4.4)

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys atsitromysiinille, erytromysiinille, muille makrolidi- tai ketolidiantibiooteille tai valmisteiden apuaineille (ks. kohta 6.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Allergiset reaktiot

Atsitromysiinin, kuten erytromysiinin ja muiden makrolidien, on ilmoitettu harvinaisissa tapauksissa aiheuttaneen vakavia allergisia (harvoin kuolemaan johtaneita) reaktioita, kuten angioedeemaa ja anafylaksiaa. Jotkut atsitromysiinin aiheuttamat reaktiot ovat aiheuttaneet toistuvia oireita ja vaatineet pitkäaikaista tarkkailua ja hoitoa.

Maksan vajaatoiminta

Atsitromysiini eliminoituu pääasiassa maksan kautta, joten sitä pitää käyttää varoen potilailla, joilla on vakava maksasairaus. Atsitromysiinin on raportoitu aiheuttaneen vaikeaoireista maksatulehdusta, jonka aiheuttama maksan toimintahäiriö voi olla hengenvaarallinen (ks. kohta 4.8). Maksan toiminta tulee tutkia, jos ilmenee merkkejä tai oireita maksan toimintahäiriöstä kuten nopeasti ilmenevää heikotusta, johon liittyy keltaisuutta, tummaa virtsaa, verenvuototaipumusta tai maksaenkefalopatiaa.

Käyttö munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä

Systeeminen altistus atsitromysiinille suureni 33 % potilailla, joiden munuaistoiminta oli vaikeasti heikentynyt (GFR < 10 ml/min; ks. kohta 5.2).

QT-ajan pitkittyminen

Muiden makrolidien käytön yhteydessä on havaittu sydämen repolarisaation ja QT-ajan pitkittymistä, mihin liittyy sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian kehittymisriski. Samantyyppistä vaikutusta atsitromysiinillä ei voida täysin sulkea pois potilailla, joilla sydämen repolarisaation pidentymisriski on suurentunut (ks. kohta 4.8). Tämän takia tulee noudattaa varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on:

- synnynnäinen tai todettu pidentynyt QT-aika
- samanaikaisesti käytössään muita lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa, kuten ryhmän IA ja III rytmihäiriölääkkeet, sisapridi ja terfenadiini
- elektrolyyttihäiriö, erityisesti, jos potilaalla on hypokalemia tai hypomagneemia
- kliinisesti merkittävä bradykardia, sydämen rytmihäiriö tai vaikea sydämen vajaatoiminta.

Sinuiitti

Atsitromysiini ei ole ensisijainen hoito sinuiitin hoidossa.

Akuutti välikorvatulehdus

Atsitromysiini ei ole ensisijainen hoito akuutin välikorvatulehduksen hoidossa.

Keuhkokuume

*Streptococcus pneumoniae*n yleistyvän makrolidiresistenssin takia atsitromysiini ei ole ensisijainen hoito avohoitokeuhkokuumeen hoidossa. Sairaalakeuhkokuumeen hoidossa atsitromysiiniä tulisi käyttää vain yhdistettynä muihin sopiviin antibiootteihin.

Iho- ja pehmytkudosinfektiot

Pehmytkudosinfektioiden pääasiallinen aiheuttaja, *Staphylococcus aureus*, on usein resistentti atsitromysiinille. Tämän vuoksi pehmytkudosinfektioiden atsitromysiinihoidon edellytyksenä on herkkyysmäärittäminen.

Ristiresistenssi

Makrolidien ristiresistenssin takia on erityisen tärkeää ottaa huomioon vaihtelu atsitromysiinin ja muiden antibioottien herkkyudessa sellaisilla alueilla, joilla esiintyy paljon erytromysiiniresistenssiä (ks. kohta 5.1).

Myasthenia gravis

Atsitromysiinihoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt *myasthenia gravis* –oireiden pahenemista ja myasteenisen oireyhtymän ilmaantumista (ks. kohta 4.8).

Superinfektiot

Potilasta on tarkkailtava myös atsitromysiiniin reagoimattomien taudinaiheuttajien, kuten sienten, aiheuttamien superinfektioiden oireiden varalta. Superinfektion yhteydessä voi olla tarpeen keskeyttää atsitromysiinihoito ja ryhtyä tarvittaviin toimenpiteisiin.

Pseudomembranoottinen koliitti

*Clostridium difficile*en liittyvää ripulia on esiintynyt melkein kaikkien bakteerilääkkeiden, myös atsitromysiinin, käytön yhteydessä. Ripulin vaikeusaste vaihtelee lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Bakteerilääkehoito muuttaa koolonin normaaliflooraa johtaen siten *C. difficile*en liikakasvuun.

C. difficile tuottaa A- ja B-toksiineja, jotka myötavaikuttavat *C. difficile* –ripulin muodostumiseen. *C. difficile*en hypertoksiineja muodostavat kannat lisäävät sairastuvuutta ja kuolleisuutta, koska tällaiset infektiot saattavat vastata huonosti mikrobilääkehoitoon ja voivat vaatia kolektomian. *C. difficile* –ripulin mahdollisuus on otettava huomioon aina, jos potilaalla ilmenee ripulia antibioottien käytön jälkeen. Tarkat esitiedot ovat tarpeen, koska *C. difficile* –ripulia on esiintynyt yli kahden kuukauden kuluttua bakteerilääkkeen annosta.

Oraaliset antikoagulantit

Protrombiiniaikaa tulee seurata potilailla, jotka käyttävät atsitromysiiniä ja antikoagulantteja samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

Ergotamiini

Torajyväjohdannaisten käyttö yhdessä joidenkin makrolidiantibiottien kanssa on aiheuttanut torajyvämyrkytyksiä. Torajyvän ja atsitromysiinin mahdollisesta yhteisvaikutuksesta ei ole tietoja. Teoreettisesti mahdollisen torajyvämyrkytyksen takia atsitromysiiniä ja torajyväjohdannaisia ei saa kuitenkaan käyttää yhtäaikaista.

Lääkemuoto

Kalvopäällysteiset atsitromysiinitabletit eivät sovi vakavien infektioiden hoitoon, kun tarvitaan nopeasti korkea antibioottipitoisuus vereen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Antasidit

Farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa selvitettiin antasidin ja atsitromysiinin samanaikaisen annon vaikutuksia, atsitromysiinin biologinen kokonaisuhyötyosuus ei muuttunut, vaikka seerumista mitatut atsitromysiinin huippupitoisuudet pienenevät noin 25 %. Atsitromysiiniä ja antasidia käyttävien potilaiden ei tule ottaa näitä lääkkeitä samanaikaisesti.

Setiritsiini

Terveillä vapaaehtoisilla henkilöillä toteutettu viiden päivän samanaikainen hoito atsitromysiinillä ja setiritsiinillä (20 mg, vakaa tila) ei aiheuttanut farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia eikä merkittäviä muutoksia QT-aikaan.

Didanosiini (dideoksiinosiini)

Samanaikainen annostelu atsitromysiiniä (1200 mg/vrk) ja didanosiinia (400 mg/vrk) ei tuntunut vaikuttavan kuuden HIV-positiivisen henkilön vakaan tilan farmakokinetiikkaan (didanosiini) plaseboon verrattuna.

Digoksiini

Joidenkin makrolidiantibioottien on raportoitu heikentäneen suolessa tapahtuvaa digoksiinin mikrobista metaboliaa joillakin potilailla. Näin ollen samanaikaisesti atsitromysiiniä tai vastavaa atsalidiantibioottia ja digoksiinia saavilla potilailla tulisi digoksiinipitoisuuksien mahdollinen kohoaminen pitää mielessä.

Tsidovudiini

Atsitromysiinin 1000 mg:n kerta-annokset ja 1200 mg:n tai 600 mg:n toistuvaisannokset vaikuttivat vain vähäisesti tsidovudiinin tai sen glukuronidimetaboliitin farmakokinetiikkaan plasmassa tai virtsaan erittymisen yhteydessä. Atsitromysiinin antaminen kuitenkin suurensi fosforyloituneen tsidovudiinin eli kliinisesti aktiivisen metaboliitin pitoisuutta ääreisverenkierron mononukleaarisolussa. Tämän löydöksen kliininen merkitys on epäselvä, mutta siitä voi olla hyötyä potilaille.

CYP3A4-substraatit

Atsitromysiinillä ei ole merkittäviä yhteisvaikutuksia maksan sytokromi P450 –systeemin kanssa. Sillä ei uskota olevan samanlaisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia kuin erytromysiinillä ja muilla makrolideilla. Atsitromysiini ei aiheuta sytokromi-metaboliitti –kompleksin kautta tapahtuvaa maksan sytokromi P450 –induktiota eikä –inaktivaatiota.

Vaikka atsitromysiini ei vaikuta estävän CYP3A4-entsyymiä, varovaisuus on suositeltavaa käytettäessä valmistetta yhdessä kinidiinin, siklosporiinin, sisapridin, astemitsolin, terfenadiinin, torajyväalkaloidien, pimotsidin tai muiden pääasiassa CYP3A4:n kautta metaboloituvien lääkeaineiden kanssa, joiden terapeuttinen indeksi on kapea.

Torajyväalkaloidit

Teoreettisesti mahdollisen torajyvämyrkytyksen takia atsitromysiinin ja torajyväjohdannaisien samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Sytokromi P450

Atsitromysiinillä ja seuraavilla lääkeaineilla on tehty farmakokineettisiä tutkimuksia. Nämä lääkeaineet tunnetusti metaboloituvat merkittävässä määrin sytokromi P450 –välitteisesti.

Atorvastatiini: Atorvastatiinin (10 mg/vrk) ja atsitromysiinin (500 mg/vrk) samanaikainen käyttö ei vaikuttanut atorvastatiinin pitoisuuksiin plasmassa (HMG-CoA-reduktaasin inhibitiomäärityksen perusteella).

Karbamatsepiini: Terveillä vapaaehtoisilla henkilöillä, jotka käyttivät karbamatsepiinin lisäksi samaan aikaan myös atsitromysiiniä, tehtiin farmakokineettinen yhteisvaikutustutkimus, jossa ei havaittu merkittävää muutosta karbamatsepiinin tai sen aktiivisen metaboliitin pitoisuuksissa plasmassa.

Simetidiini: Farmakokineettisessä tutkimuksessa selvitettiin yksittäisen simetidiiniannoksen (annettiin 2 h ennen atsitromysiiniä) vaikutusta atsitromysiinin farmakokinetiikkaan. Muutoksia ei havaittu atsitromysiinin farmakokinetiikassa.

Kumariinityypiset, suun kautta otettavat antikoagulantit: Atsitromysiini ei muuttanut varfariinin 15 mg kerta-annoksen antikoagulanttivaikutusta farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa, johon osallistui terveitä vapaaehtoisia tutkimushenkilöitä. Atsitromysiinin ja kumariinityyppisten, suun kautta otettavien antikoagulanttien samanaikaisen käytön yhteydessä on markkinoille tulon jälkeen raportoitu antikoagulaation voimistumista. Vaikka syy-seuraus –suhdetta ei ole vahvistettu, protrombiiniajan seurantatiheyteen on kiinnitettävä huomiota atsitromysiinin ja kumariinityyppisten, suun kautta otettavien antikoagulanttien yhteiskäytössä.

Siklosporiini: Kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin farmakokineettisessä tutkimuksessa atsitromysiiniä (500 mg/vrk, suun kautta, 3 vrk ajan) ja sen jälkeen kerta-annos siklosporiinia (10 mg/kg, suun kautta), siklosporiinin C_{max} ja AUC_{0-5} nousivat merkittävästi. Tämän vuoksi hoitotilannetta tulisi arvioida tarkoin, ennen kuin näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti. Jos yhteiskäyttö on tarpeen, siklosporiinipitoisuuksia on seurattava ja annosta sovitettava tarpeen mukaan.

Sisapridi: CYP3A4-entsyymi metaboloii sisapridin maksassa. Koska muut makrolidit estävät tätä entsyymiä, yhteiskäyttö sisapridin kanssa voi pidentää edelleen QT-aikaa sekä lisätä kammiorytmihäiriöitä ja kääntyvien kärkien takykardiaa.

Efavirentsi: Atsitromysiinin (600 mg kerta-annos) ja efavirentsin (400mg/vrk, 7 vrk ajan) yhteiskäyttö ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

Flukonatsoli: Atsitromysiinin (1200mg kerta-annos) ja flukonatsolin (800 mg kerta-annos) yhteiskäyttö ei vaikuttanut flukonatsolin farmakokinetiikkaan. Atsitromysiinin kokonaisaltistus ja puoliintumisaika eivät muuttuneet yhteiskäytössä, mutta kliinisesti merkityksetön atsitromysiinin C_{max} -arvon pienentymä (18 %) havaittiin.

Indinaviiri: Atsitromysiinin (1200 mg kerta-annos) ja indinaviirin (800 mg kolme kertaa päivässä viiden päivän ajan) yhteiskäyttö ei vaikuttanut tilastollisesti merkittävästi indinaviirin farmakokinetiikkaan.

Metyyliprednisoloni: Terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä tehdyssä farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa atsitromysiinillä ei ollut merkittävää vaikutusta metyyliprednisolonin farmakokinetiikkaan.

Midatsolaami: Terveillä vapaaehtoisilla henkilöillä tutkittaessa atsitromysiinin (500 mg/vrk, 3 vrk ajan) ja midatsolaamin (15 mg kerta-annos) yhteiskäyttö ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä muutoksia midatsolaamin farmakokinetiikkaan eikä farmakodynamiikkaan.

Nelfinaviiri: Atsitromysiinin (1200 mg) ja nelfinaviirin (vakaa tila, 750 mg kolme kertaa vuorokaudessa) yhteiskäyttö nosti atsitromysiinipitoisuuksia. Kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia ei todettu eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.

Rifabutiini: Atsitromysiinin ja rifabutiinin samanaikainen käyttö ei vaikuta kummankaan lääkkeen pitoisuuksiin seerumissa. Tällaista yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla on havaittu neutropeniaa. Vaikka neutropenia on yhdistetty rifabutiinin käyttöön, syy-yhteyttä yhdistelmähoitoon atsitromysiinin kanssa ei ole vahvistettu (ks. kohta 4.8).

Sildenafilii: Tavallisilla terveillä miespuolisilla vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä ei havaittu atsitromysiinin (500 mg/vrk, 3 vrk ajan) vaikuttavan sildenafiliin tai sen verenkierron olevien päämetaboliittien AUC - tai C_{max} -arvoihin.

Terfenadiini: Farmakokineettisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu yhteisvaikutuksia atsitromysiinin ja terfenadiinin välillä. Muutamassa harvinaisessa tapauksessa ei yhteisvaikutusten mahdollisuutta voida kuitenkaan täysin sulkea pois, tosin yhteisvaikutuksen ilmenemisestä ei myöskään ollut mitään erityistä näyttöä.

Teofylliini: Atsitromysiinin ja teofylliinin yhteiskäytössä terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä ei havaittu näyttöä kliinisesti merkittävästä farmakokineettisestä yhteisvaikutuksesta.

Triatsolaami: 14 terveellä vapaaehtoisella tutkimushenkilöllä tutkittiin atsitromysiinin (ensimmäisenä päivänä 500 mg, toisena 250 mg) ja triatsolaamin (0,125 mg toisena päivänä) yhteiskäyttöä. Triatsolaamin farmakokineettiset muuttujat tällä yhdistelmällä ei ollut merkittävää vaikutusta verrattuna triatsolaami + plasebo -yhdistelmään.

Trimetopriimi/sulfametoksatsoli: Trimetopriimin ja sulfametoksatsolin huippupitoisuudet, kokonaisaltistus tai erityis virtsaan eivät muuttuneet merkittävästi trimetopriimi/sulfametoksatsolin (160 mg / 800 mg seitsemän päivän ajan) ja atsitromysiinin (1200 mg seitsemäntenä päivänä) yhteiskäytön aikana. Atsitromysiinin pitoisuudet seerumissa olivat samanlaisia kuin muissa tutkimuksissa on havaittu.

4.6 Raskaus ja imetys

Atsitromysiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittäviä tietoja. Eläimillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa atsitromysiinin osoitettiin läpäisevän istukan, mutta teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu (katso kohta 5.3). Atsitromysiinin turvallisuutta ei ole varmistettu raskauden aikaisen käytön osalta. Siksi atsitromysiiniä tulee raskauden aikana käyttää vain, se on ehdottomasti tarpeen.

Atsitromysiini kulkeutuu äidinmaitoon. Ei tiedetä, aiheuttaako atsitromysiini haittavaikutuksia imeväiselle, joten imettäminen on keskeytettävä hoidon ajaksi. Muun muassa ripuli, limakalvojen sieni-infektio ja herkistyminen ovat mahdollisia imeväisellä. Äidinmaito on suositeltavaa hävittää hoidon aikana ja kahden vuorokauden ajan hoidon päätyttyä. Tämän jälkeen imettämistä voidaan jatkaa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Atsitromysiinin ei ole todettu vaikuttavan ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Alla olevassa taulukossa esitetään haittavaikutukset, jotka ovat esiintyneet kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen.

Haittavaikutukset on ryhmitelty elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin [erittäin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), erittäin harvinaiset ($< 1/10000$) tai tuntematon (ei voida arvioida käytettävissä olevan tiedon perusteella)]. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

elinjärjestelmä	erittäin yleinen	yleinen	melko harvinainen	harvinainen	tuntematon
infektiot			kandidiaasi suun kandidiaasi emätintulehdus		pseudomembra-noiittinen koliitti (ks. 4.4)
veri ja imukudos				trombosytopenia hemolyyttinen anemia	leukopenia neutropenia
immuunijärjestelmä			angioedeema yliherkkyys		anafylaktinen reaktio (ks. 4.4)
aineenvaihdunta ja ravitsemus		anoreksia			
psykkiset häiriöt			hermostuneisuus	kihtyneisyys sekavuus depersonalisaatio aggressiivisuus ahdistuneisuus	
hermosto		heitehuimaus päänsärky tuntoharhat makuhäiriöt	tuntoaistin epäherkkyys uneliaisuus unettomuus	pyörtyminen kouristukset	psikomotorinen yliaktiivisuus haistamis- ja maistamiskyvyttömyys haistamisharha myasthenia gravis (ks. 4.4)
silmät		näön huononeminen			
kuulo ja tasapainoelin		kuurous kuulon heikkeneminen tinnitus		huimaus	
sydän			sydämentykytys		kääntyvien kärkien takykardia (ks. 4.4) rytmihäiriöt (ks. 4.4) mukaan lukien kammiotakykardia, QT-ajan pidentyminen

					(ks. 4.4)
verisuonisto					hypotensio
ruoansulatuselimistö	ripuli vatsakipu pahoinvointi ilmavaivat	oksentelu dyspepsia	mahatulehdus ummetus		haimatulehdus kielen värjäytyminen
maksa ja sappi			maksatulehdus ASAT- ja ALAT-arvojen kohoaminen	poikkeava maksan toiminta	maksan vajaatoiminta (ks. 4.4)* vaikeaoireinen maksatulehdus maksakuolio kolestaattinen keltaisuus
iho ja ihonalainen kudos		ihottuma kutina	Stevens- Johnsonin oireyhtymä valoyliherkkyys nokkosihottuma	toksinen epidermaalinen nekrolyysi erythema multiforme	
luusto, lihakset ja sidekudos		nivelkipu			
munuaiset ja virtsatiet			veren urea- ja kreatiniini- pitoisuuksien kohoaminen	akuutti munuaisten vajaatoiminta interstitiaalfriitti	
yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		uupumus	rintakipu turvotus huonovointisuus voimattomuus		
tutkimukset		lymfosyyttien lukumäärän vähentyminen eosinofiilien lukumäärän lisääntyminen bikarbonaatin pitoisuuden pieneneminen veressä	bilirubiinin pitoisuuden suureneminen veressä kaliumin pitoisuus veressä poikkeava		

* johtanut harvoin kuolemaan

4.9 Yliannostus

Haittavaikutukset suositeltuja annoksia suuremmilla annoksilla olivat samankaltaisia kuin normaaliannosten jälkeen. Yliannostustapauksissa ryhdytään yleisiin oireenmukaisiin ja elintoimintoja tukeviin toimenpiteisiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, makrolidit

ATC-koodi: J01 FA10

Atsitromysiini on ensimmäinen atsalidiryhmään kuuluva makrolidiantibiootti. Molekyylä on rakennettu lisäämällä tyypiatomi erytromysiini A:n laktonirenkaaseen. Atsitromysiinin kemiallinen nimi on 9-deoksi-9a-atsa-9a-metyyli-9a-homoerytromysiini A. Molekyylipaino on 749,0.

Vaikutusmekanismi

Atsitromysiinin vaikutusmekanismi perustuu bakteerien proteiinisynteesin estoon siten, että se sitoutuu ribosomaaliseen 50S-alayksikköön ja estää peptidien translokaation. Vaikutus on pääosin bakteriostaattinen.

Farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan suhde

Teho riippuu pääasiassa AUC:n ja aiheuttajamikrobin MIC:n välisestä suhteesta.

Resistenssimekanismit

Atsitromysiiniresistenssi voi perustua seuraaviin mekanismeihin:

- ulosvirtaus: resistenssi voi johtua solukalvon ulosvirtauspumppujen määrän lisääntymisestä, tämä koskee vain 14- ja 15-renkaisia makrolideja (nk. M-fenotyyppi)
- muutos kohderakenteessa: 23S rRNA:n metyloituminen vähentää kiinnittymistä ribosomaalisiin sitoutumiskohtiin, tästä johtuu makrolidi- (M), linkosamidi- (L) ja B-ryhmän streptogramiinien (S_B) resistenssi (nk. MLS_B-fenotyyppi)
- ulosvirtauspumput voivat aktiivisesti kuljettaa atsitromysiiniä ulos solusta
- makrolidien entsyymaattisella inaktivaatiolla on vain pientä kliinistä mielenkiintoa.

M-fenotyyppillä on havaittu täydellinen ristiresistenssi atsitromysiinin, klaritromysiinin, erytromysiinin ja roksitromysiinin välillä. MLS_B-fenotyyppillä on lisäksi ristiresistenssi klindamysiinin ja B-streptogramiinin suhteen. 16-renkaisella makrolidilla spiramysiinillä on osittainen ristiresistenssi.

Raja-arvot

Atsitromysiiniä tutkittiin tavallisin laimennossarjojen. Seuraavat pienimmät estopitoisuudet (MIC) määritettiin herkille ja resistenteille mikrobeille.

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) –raja-arvot

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

Tietyn lajin hankinnainen resistenssi voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten tieto paikallisesta resistenssilanteesta on tarpeen, etenkin vaikeita infektoita hoidettaessa. Tässä esitetään vain suuntaa-antavaa ohjeistusta mikrobien herkkyydestä atsitromysiinille.

Yleensä herkkät lajit	
aerobiset gram-positiiviset mikrobit	<i>Mycobacterium avium</i> ^o <i>Streptococcus pyogenes</i> ^l
aerobiset gram-negatiiviset mikrobit	<i>Haemophilus influenzae</i> ^s <i>Moraxella catarrhalis</i> ^o <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
muut mikrobit	<i>Chlamydophila trachomatis</i> ^o <i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o <i>Legionella pneumophila</i> ^o <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
Lajit, joilla hankinnainen resistenssi voi olla ongelma	
aerobiset gram-positiiviset mikrobit	<i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille herkkä) <i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille resistentti) ⁺ <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Luonnostaan resistentit lajit	
aerobiset gram-negatiiviset mikrobit	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella spp.</i>

	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<p>° Päivitettyjä tietoja ei ollut saatavilla taulukkoa valmisteltaessa. Peruskirjallisuuden, tieteellisen kirjallisuuden ja terapeuttisten suositusten mukaan oletettavasti herkkiä.</p> <p>§ Useimpien eristettyjen kantojen luontainen herkkyys osoittaa keskiverto-resistenssiä.</p> <p>+ Ainakin yhdellä alueella resistenssin yleisyys on yli 50 %.</p> <p>¹ Joissakin tutkimuksissa resistenssin yleisyys on $\geq 10\%$.</p>	

Muut tiedot

(Risti)resistenssi

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

Merkittävä resistenssi *in vivo* - ja *in vitro* -malleissa saadaan aikaan viljelemällä bakteeria subleetaalissa pitoisuudessa vaikuttavaa ainetta. Tällöin MIC nousee *S. pyogenes* -, *H. influenzae* - ja *Enterobacteriaceae*-lajeilla yhden laimennoksen (yhdeksän sukupolven viljelyn jälkeen) ja *S. aureus* -lajilla kolme laimennosta. *In vitro* -resistenssin kehittyminen mutaation vuoksi on harvinaista.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Atsitromysiinin biologinen hyötyosuus suun kautta annettuna on noin 37 %. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–3 tunnin kuluttua.

Jakautuminen

Atsitromysiini jakautuu suun kautta annettuna laajalti koko elimistöön. Farmakokineettisissä tutkimuksissa atsitromysiinipitoisuuden on osoitettu olevan huomattavasti suurempi kudoksissa (jopa 50-kertainen verrattuna plasmassa havaittuun enimmäispitoisuuteen) kuin plasmassa. Tämä viittaa siihen, että lääkeaine sitoutuu voimakkaasti kudoksiin (vakaan tilan jakautumistilavuus on noin 31 l/kg). Keskimääräinen enimmäispitoisuus (C_{max}) 2–3 tuntia 500 mg:n kerta-annoksen jälkeen oli noin 0,4 µg/ml. Suositeltuja annoksia käytettäessä kertymistä seerumiin tai plasmaan ei esiinny. Kertymistä esiintyy kudoksissa, joissa lääkeainepitoisuus on paljon suurempi kuin seerumissa ja plasmassa. Kolmen vuorokauden kuluttua siitä kun on annettu 500 mg kerta-annoksena tai jaettuina annoksina, keuhkoista mitattu pitoisuus on 1,3–4,8 µg/g, eturauhasesta 0,6–2,3 µg/g, nielurisasta 2,0–2,8 µg/g ja seerumista 0–0,3 µg/ml. Perifeerisistä leukosyyteistä mitattu keskimääräinen huippupitoisuus on suurempi kuin yleisimpien patogeenien MIC90-arvot.

Kokeellisissa *in vitro* - ja *in vivo* -tutkimuksissa atsitromysiiniä kertyi fagosyytteihin ja se vapautui aktiivisen fagosytoosin avulla. Eläinkokeissa tämä prosessi vaikutti edistävän atsitromysiinin kertymistä kudoksiin. Atsitromysiinin sitoutuminen plasman proteiineihin vaihtelee, ja seerumin pitoisuuden mukaan sitoutuminen vaihtelee 52-prosenttisesta (pitoisuus 0,05 µg/ml) 18-prosenttiseen (pitoisuus 0,5 µg/ml).

Metabolia ja erittyminen

Terminaalinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa noudattaa 2–4 vuorokauden pituista poistumisen puoliintumisaikaa kudoksissa. Vapaaehtoisilla vanhuksilla (> 65-vuotiailla) havaittiin viiden vuorokauden kuurin jälkeen suuremmat (29 %) AUC-arvot kuin nuoremmilla vapaaehtoisilla (< 45-vuotiailla). Näitä eroja ei kuitenkaan katsota kliinisesti merkitykselliseksi, joten annoksen muuttamista ei suositella. Noin 12 % laskimoon annetusta annoksesta erittyy muuttumattomana virtsassa 3 vuorokauden kuluessa. Tästä suurin osa erittyy ensimmäisen vuorokauden aikana. Ihmisen sapsesta on havaittu 2 vuorokauden kuluttua viiden vuorokauden pituisesta hoitajaksosta jopa 237 µg/ml:n atsitromysiinipitoisuuksia, mukaan lukien 10 metaboliittia (jotka ovat muodostuneet N- ja O-demetylaation, desosamiini- ja aglykonirenkaiden hydroksylaation sekä kladinoosikonjugaatin pilkkoutumisen kautta). Nestekromatografisen menetelmän (HPLC) ja mikrobiologisten määritysten välinen vertailu viittaa siihen, että atsitromysiinin metaboliitit eivät ole mikrobiologisesti aktiivisia.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Munuaisten vajaatoiminta

Kun atsitromysiiniä annettiin 1 g:n oraalinen kerta-annos, keskimääräinen C_{\max} suureni 5,1 % ja keskimääräinen AUC_{0-120} suureni 4,2 % lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodattumisnopeus 10–80 ml/min) sairastavilla potilailla verrattuna henkilöihin, joiden munuaistoiminta oli normaalia (GFR > 80 ml/min). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla keskimääräinen C_{\max} suureni 61 % ja keskimääräinen AUC_{0-120} 35% verrattuna normaaliin.

Maksan vajaatoiminta

Lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei havaittu merkkejä atsitromysiinin farmakokinetiikan huomattavasta muuttumisesta seerumissa verrattuna henkilöihin, joiden maksa toimi normaalisti. Näillä potilailla atsitromysiiniä havaitaan normaalia enemmän virtsasta, mikä voi johtua maksassa tapahtuvan puhdistuman heikkenemisen kompensoitua.

Vanhukset

Atsitromysiinin farmakokinetiikka oli vanhoilla miehillä samanlainen kuin nuorilla aikuisilla. Vanhoilla naisilla havaittiin suurempia huippupitoisuuksia (30–50 % suuremmat), mutta merkitsevää kumuloitumista ei kuitenkaan havaittu.

Imeväiset, lapset ja nuoret

Farmakokineettisiä tutkimuksia on tehty lapsilla (iältään 4 kk – 15 v), jotka ovat saaneet kapseleita, rakeita tai suspensiota. Kun ensimmäisenä päivänä annettiin 10 mg/kg ja 2.–5. päivänä 5 mg/kg, saavutettiin hiukan aikuisia pienempi C_{\max} , joka oli 224 µg/l 0,6–5-vuotiailla lapsilla ja 3 vuorokauden annostelun jälkeen 383 µg/l 6–15-vuotiailla. 36 tunnin $t_{1/2}$ oli vanhemmilla lapsilla samalla tasolla kuin aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa, joissa annokset olivat 40-kertaisia kliinisiin hoitoannoksiin verrattuna, atsitromysiinin todettiin aiheuttavan palautuvaa fosfolipidoosia, johon tavallisesti ei ole liittynyt todellisia toksikologisia seuraamuksia. Suositusten mukaan käytettynä atsitromysiinin ei ole havaittu aiheuttavan toksisia reaktioita potilaille.

Elektrofysiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että atsitromysiini pidentää QT-aikaa.

Pitkäaikaisia eläinkokeita karsinogeenisuuden arvioimiseksi ei ole tehty, sillä atsitromysiini on tarkoitettu vain lyhytaikaiseen hoitoon eikä viitteitä karsinogeenisuudesta ole havaittu.

In vivo - ja *in vitro* -malleissa ei ole havaittu todisteita geneettisten tai kromosomimutaatioiden mahdollisuudesta.

Atsitromysiinin ei havaittu aiheuttavan teratogeenisiä vaikutuksia hiirille ja rotille embryotoksisuustutkimuksissa. Kun rotille annettiin atsitromysiiniä 100 ja 200 mg/kg/vrk, sikiön luuston muodostuminen ja emon painonnousu hidastuivat hieman. Rotilla tehdyissä peri- ja postnataalitutkimuksissa havaittiin fyysisen kehityksen lievää hidastumista ja refleksien kehittymisen viivästyistä, kun atsitromysiiniä annettiin 50 mg/kg/vrk tai enemmän.

Vastasyntyneillä rotilla ja koirilla ei havaittu suurempaa herkistymistä atsitromysiinille kuin mitä aikuisilla rotilla ja koirilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Vedetön kalsiumvetyfosfaatti, mikrokiteinen selluloosa, hydroksipropyyliselluloosa, natriumlauryylisulfaatti, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), natriumstearyylifumaraatti.

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi, makrogoli 6000, talkki ja titaanidioksidi (väriaine E 171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/Al –läpipainopakkaus ja PVC/PVDC/Al –läpipainopakkaus.

3, 4, 6, 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

19149

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.4.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.2.2011