

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Azithromycin Krka 250 mg kalvopäällysteiset tabletit

Azithromycin Krka 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Azithromycin Krka 250 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg atsitromysiiniä (atsitromysiinidihydraattina).

Azithromycin Krka 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg atsitromysiiniä (atsitromysiinidihydraattina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Azithromycin Krka 250 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää enintään 0,50 mg natriumia.

Azithromycin Krka 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää enintään 1 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

250 mg: Valkoinen tai lähes valkoinen, kapselin muotoinen kalvopäällysteinen tabletti (pituus: 13,8–14,2 mm, leveys: 6,3–6,7 mm), jonka toisella puolella merkintä ”S19” ja toisella puolella ei merkintöjä.

500 mg: Valkoinen tai lähes valkoinen, kapselin muotoinen kalvopäällysteinen tabletti (pituus: 16,7–17,3 mm, leveys: 8,2–8,8 mm), jonka toisella puolella merkintä ”S5” ja toisella puolella jakouurre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Azithromycin Krka on tarkoitettu seuraavien atsitromysiinille herkkien mikrobien aiheuttamien bakteeri-infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

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

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Azithromycin Krka annetaan yhtenä kerta-annoksena vuorokaudessa. Seuraavassa esitetään eri infektioautien hoidon kesto.

Vähintään 45 kg:n painoiset lapset ja nuoret, aikuiset ja iäkkäät:

Kokonaisannos on 1500 mg, joka otetaan 500 mg:n vuorokausiannoksina kolmen päivän ajan. Sama kokonaisannos (1500 mg) voidaan ottaa vaihtoehtoisesti viitenä peräkkäisenä päivänä, jolloin ensimmäisenä päivänä otetaan 500 mg ja päivinä 2–5 otetaan 250 mg.

Komplisoitumattoman *Chlamydia trachomatiksen* aiheuttaman virtsaputken tai kohdunkaulan infektion yhteydessä annostus on 1000 mg kerta-annoksena suun kautta.

Alle 45 kg:n painoiset lapset ja nuoret

Azithromycin Krka ei sovi alle 45 kg:n painoisille potilaille. Tälle potilasryhmälle on saatavissa muita lääkemuuotoja.

Iäkkäät potilaat:

Iäkkäiden potilaiden annostus on sama kuin muiden aikuispotilaiden. Koska iäkkäillä potilailla voi olla rytmihäiriöitä aiheuttavia tiloja, erityinen huolellisuus on suositeltavaa sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian kehittymisriskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

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).

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR < 10 ml/min) sairastavien potilaiden atsitromysiinihoidossa on oltava varovainen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta:

Annostusta ei ole tarpeen muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A tai B). Koska atsitromysiini metaboloituu maksassa ja erittyy sappeen, atsitromysiinin käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on merkittävä maksasairaus. Atsitromysiinihoitoa ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan. Tabletit pitää ottaa veden kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys atsitromysiinille, erytromysiinille, jollekin makrolidi- tai ketolidiryhmän antibiootille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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), ja dermatologisia reaktioita, kuten akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysia (harvoin kuolemaan johtaneita) on raportoitu. Jotkut näistä atsitromysiinin käytön yhteydessä havaituista reaktioista ovat aiheuttaneet toistuvia oireita ja vaatineet pidemmän seuranta- ja hoitojakson.

Jos potilas saa allergisen reaktion, hoito tällä lääkkeellä on lopetettava ja asianmukainen hoito on

aloitettava. Lääkäreiden on muistettava, että allergiset oireet voivat palata, kun symptomaattinen hoito lopetetaan.

Koska atsitromysiini eliminoiduu pääasiassa maksan kautta, atsitromysiinin käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on merkittävä maksasairaus. Atsitromysiinin käytön yhteydessä on raportoitu fulminanttia maksatulehdusta, jonka mahdollisesti 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 viitteitä maksan toimintahäiriöstä, kuten nopeasti kehittyvää voimattomuutta, johon liittyy keltaisuutta, tummavirtsaisuutta, verenvuototaipumusta tai hepaattista enkefalopatiaa. Atsitromysiinihoito tulee keskeyttää, jos viitteitä maksan toimintahäiriöstä ilmenee.

Ergotamiinijohdosten ja joidenkin makrolidiryhmän antibioottien samanaikaisen käytön on havaittu aiheuttavan ergotismia. Ergotamiinijohdosten ja atsitromysiinin välisistä yhteisvaikutuksista ei ole tietoa. Ergotismien mahdollisuus on kuitenkin teoriassa olemassa, joten atsitromysiiniä ja ergotamiinijohdoksia ei saa käyttää samanaikaisesti.

Resistenttien bakteerien, myös sienten, aiheuttamien superinfektioiden oireiden tarkkailua suositellaan, kuten minkä tahansa antibioottivalmisteen käytön yhteydessä.

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

C. difficile tuottaa A- ja B-toksiineja, mikä voi edistää *Clostridium difficile* -ripulin ilmaantumista. *C. difficile* -kantojen tuottamat voimakkaat toksiniit lisäävät sairastavuutta ja kuolleisuutta, sillä nämä infektiot eivät välttämättä vastaa hyvin mikrobilääkehoitoon, jolloin kolektomia voi olla tarpeen. *C. difficile* -ripulin mahdollisuus on otettava huomioon aina, jos potilaalla on ripulia antibioottihoidon jälkeen. Huolellinen anamneesi on tarpeen, sillä *C. difficile* -ripulin on ilmoitettu puhjenneen jopa yli kaksi kuukautta bakteerilääkehoidon jälkeen.

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus [GFR] 10–80 ml/min). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR < 10 ml/min) sairastavien potilaiden systeemisen altistuksen atsitromysiinille havaittiin suurentuneen 33 % (ks. kohta 5.2).

Sydämen repolarisaatio- ja QT-ajan pidentymistä ja näin ollen sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian riskin lisääntymistä on havaittu muiden makrolidien ja atsitromysiinin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Koska seuraavat tilat voivat lisätä kammiooperäisten rytmihäiriöiden riskiä (kääntyvien kärkien takykardia mukaan lukien), jotka voivat johtaa sydänpysähdykseen, atsitromysiinin käytössä potilaan hoitoon pitää olla varovainen, jos potilaalla on rytmihäiriöitä aiheuttavia tiloja (etenkin naisilla ja iäkkäillä potilailla). Tämä koskee esimerkiksi seuraavia tilanteita:

- jos potilaalla on synnynnäinen tai todettu QT-ajan pidentymä
- jos käytössä on samanaikaisesti muita QT-ajan pidentymistä tunnetusti aiheuttavia lääkeaineita, kuten luokan IA (kinidiini ja prokaiiniamidi) ja luokan III (dofetilidi, amiodaroni ja sotaloli) rytmihäiriölääkkeitä, sisapridi ja terfenadiini, pimotsidin kaltaisia psykoosilääkkeitä, sitalopraamin kaltaisia masennuslääkkeitä tai moksifloksasiinin ja levofloksasiinin kaltaisia fluorokinoloneja
- jos potilaalla on elektrolyyttitasapainon häiriöitä, etenkin hypokaleemiaa tai hypomagneesemiaa
- jos potilaalla on kliinisesti oleellista bradykardiaa, sydämen rytmihäiriöitä tai vaikea sydämen vajaatoiminta.

Atsitromysiinihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu myasthenia graviksen oireiden pahenemista ja

myasteenisen oireyhtymän puhkeamista (ks. kohta 4.8).

Streptokokki-infektiot: Penisilliini on tavallisesti ensisijainen hoito *Streptococcus pyogenesin* aiheuttamiin faryngiitteihin ja tonsilliitteihin sekä akuutin reumakuumeen ennaltaehkäisyyn.

Atsitromysiini tehoaa yleensä suun ja nielun streptokokkeihin, mutta atsitromysiinin tehon osoittamiseksi akuutin reumakuumeen ennaltaehkäisyyn ei ole tietoja.

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa *Mycobacterium avium* -kompleksin ennaltaehkäisyyn ja hoitoon ei ole varmistettu.

Atsitromysiini ei sovi vaikeiden, nopeasti suurta antibioottipitoisuutta vereen vaativien infektioiden hoitoon.

Seuraavat tiedot otettava huomioon ennen atsitromysiinin määräämistä:

Atsitromysiinin valinnassa kunkin potilaan hoitoon pitää huomioida makrolidiantibioottien sopivuus riittävän diagnoosin perusteella, jossa varmistetaan infektion aiheuttaneen bakteerin soveltuvuus hyväksytyihin käyttöaiheisiin ja atsitromysiinille ja muille makrolideille resistenttien kantojen vallitsevuus.

Alueilla, joilla esiintyy runsaasti erytromysiini A -resistenssiä, on erityisen tärkeää ottaa huomioon tapa, jolla herkkyys atsitromysiinille ja muille antibiooteille kehittyi.

Joissakin Euroopan maissa on raportoitu runsaasti atsitromysiinille, kuten muillekin makrolideille, resistenttejä *Streptococcus pneumoniae* -kantoja (ks. kohta 5.1). Tämä pitää ottaa huomioon hoidettaessa *Streptococcus pneumoniae* -infektioita.

Atsitromysiiniä suositellaan bakteerin aiheuttaman faryngiitin hoitoon vain, jos ensisijainen hoito beetalaktaameilla ei ole mahdollinen.

Iho- ja pehmytkudosinfektiot:

Pehmytkudosinfektioiden pääasiallinen aiheuttaja, *Staphylococcus aureus*, on usein resistentti atsitromysiinille, joten pehmytkudosinfektioiden atsitromysiinihoito edellyttää herkkyysmäärittystä.

Tulehtuneet palovammat:

Atsitromysiini ei ole tarkoitettu tulehtuneiden palovammojen hoitoon.

Sukupuolitaudit:

Jos kyseessä on sukupuoliteitse tarttunut infektio, samanaikainen *T. pallidum* aiheuttama infektio pitää sulkea pois.

Neurologiset tai psykiatriset sairaudet:

Atsitromysiinin käytössä pitää olla varovainen, jos potilaalla on neurologisia tai psykiatrisia sairauksia.

Natrium:

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Antasidit: Antasidien ja atsitromysiinin yhteiskäytön ei havaittu farmakokineettisissä tutkimuksissa vaikuttavan biologiseen kokonaishyötyosuuteen, vaikka seerumin huippupitoisuudet laskivat noin 25 %. Jos potilas käyttää sekä atsitromysiiniä että antasidieja, näitä lääkkeitä ei tulisi ottaa samanaikaisesti.

Atsitromysiinidepotrakeiden oraalisuspensiota varten samanaikainen anto alumiinihydroksidia ja magnesiumhydroksidia sisältävän lääkkeen (20 ml:n co-magaldrox-kerta-annos) kanssa ei vaikuttanut atsitromysiinin imeytymisnopeuteen eikä -määrään. Atsitromysiini pitää ottaa vähintään yhtä tuntia ennen antasidin ottamista tai kaksi tuntia sen jälkeen.

Setiritsiini: 5 vuorokauden pituisen atsitromysiinikuurin anto terveille vapaaehtoisille samanaikaisesti 20 mg:n suuruisen setiritsiiniannoksen kanssa (vakaassa tilassa) ei aiheuttanut farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia eikä merkittäviä muutoksia QT-aikaan.

Didanosiini (dideoksi-inosiini): Kun kuudelle HIV-positiiviselle tutkittavalle annettiin päivittäin 1200 mg:n atsitromysiiniannoksia ja 400 mg didanosiinia/päivä, vaikutuksia didanosiinien vakaan tilan farmakokinetiikkaan ei havaittu verrattuna lumelääkkeeseen.

Digoksiini (P-gp:n substraattit): Makrolidiantibioottien, atsitromysiini mukaan lukien, samanaikaisen antamisen P-glykoproteiinin substraattien, kuten digoksiinin, kanssa on ilmoitettu suurentavan P-glykoproteiinin substraatin pitoisuutta seerumissa. Jos atsitromysiiniä ja P-gp:n substraatteja, kuten digoksiinia, annetaan samanaikaisesti, on otettava huomioon mahdollinen substraattipitoisuuden nousu seerumissa.

Tsidovudiini: Atsitromysiinin 1000 mg:n kerta-annokset tai toistuvat 1200 mg:n tai 600 mg:n annokset eivät juurikaan vaikuttaneet tsidovudiinin tai sen glukuronidimetaboliitin farmakokinetiikkaan plasmassa tai erittymiseen virtsaan. Atsitromysiini suurensi kuitenkin kliinisesti aktiivisen metaboliitin, fosforyloidun tsidovudiinin, pitoisuuksia ääreisverenkierron mononukleaarisoluisissa. Tämän löydöksen kliininen merkitys ei ole selvä, mutta siitä saattaa olla hyötyä potilaille.

Atsitromysiinillä ei ole merkitseviä yhteisvaikutuksia maksan sytokromi P450 -järjestelmän kanssa. Sillä ei uskota olevan samanlaisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia kuin erytromysiinillä tai muilla makrolideilla. Atsitromysiiniä käytettäessä maksan sytokromi P450 -järjestelmä ei indusoidu eikä inaktivoitu sytokromi-metaboliittikompleksin kautta.

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

Atsitromysiinin ja seuraavien sytokromi P450 -järjestelmän välityksellä tunnetusti merkittävästi metaboloituvien lääkkeiden välisiä farmakokineettisiä tutkimuksia on tehty.

Astemitsoli, alfentaniili: Atsitromysiinin mahdollisista yhteisvaikutuksista astemitsolin ja alfentaniilin kanssa ei ole tietoja. Näiden lääkkeiden ja atsitromysiinin yhteiskäytössä kehoitetaan varovaisuuteen, koska niiden vaikutuksen tiedetään voimistuvan yhteiskäytössä makrolidiantibiootti erytromysiinin kanssa.

Atorvastatiini: Atorvastatiinin (10 mg/vrk) ja atsitromysiinin (500 mg/vrk) samanaikainen käyttö ei muuttanut atorvastatiinin pitoisuuksia plasmassa (HMG-CoA-reduktaasin estäjien määrityksen perusteella). Atsitromysiiniä saavilla potilailla on kuitenkin lääkkeen markkinoille tulon jälkeen ilmoitettu statiinien samanaikaisen käytön yhteydessä rbdomyolyytitapauksia.

Karbamatsepiini: Farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla ei havaittu merkitsevää vaikutusta karbamatsepiinin tai sen aktiivisen metaboliitin pitoisuuksiin plasmassa, kun tutkittava sai samanaikaisesti atsitromysiiniä.

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

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

Kumariininkaltaiset oraaliset antikoagulantit: Atsitromysiini ei muuttanut 15 mg:n varfariinikerta-annoksen antikoagulanttivaikutusta farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa, johon osallistui terveitä vapaaehtoisia. Antikoagulanttivaikutuksen voimistumista on raportoitu atsitromysiinin ja kumariininkaltaisten oraalisten antikoagulanttien samanaikaisen käytön yhteydessä lääkkeen markkinoille tulon jälkeen. Vaikka syy-yhteyttä ei olekaan varmistettu, protrombiinajan seurantatiheyteen on kiinnitettävä huomiota atsitromysiinin ja suun kautta otettavien kumariiniyppisten antikoagulanttien yhteiskäytössä.

Siklosporiini: Kun terveille vapaaehtoisille 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} -arvojen todettiin suurentuneen merkittävästi. Hoitotilanne on siksi arvioitava tarkoin, ennen kuin näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti. Jos näiden lääkkeiden yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, siklosporiinin pitoisuuksia pitää seurata ja muuttaa annosta niiden mukaisesti.

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

Flukonatsoli: Samanaikaisesti annettu atsitromysiinin 1200 mg:n kerta-annos ei muuttanut 800 mg:n kerta-annoksena annetun flukonatsolin farmakokinetiikkaa. Kokonaisaltistus atsitromysiinille ja atsitromysiinin puoliintumisaika pysyivät muuttumattomina samanaikaisessa käytössä flukonatsolin kanssa. Atsitromysiinin huippupitoisuus (C_{max}) kuitenkin pieneni (18 %), mutta muutoksella ei ole kliinistä merkitystä.

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

Metyyliprednisoloni: Atsitromysiinillä ei ollut terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa merkittävää vaikutusta metyyliprednisolonin farmakokinetiikkaan.

Midatsolaami: Atsitromysiiniannoksen 500 mg/vrk antaminen 3 päivän ajan terveille vapaaehtoisille samanaikaisesti midatsolaamin 15 mg:n kerta-annoksen kanssa ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä muutoksia midatsolaamin farmakokinetiikkaan ja farmakodynamiikkaan.

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.

Tutkittavilla, joita hoidettiin samanaikaisesti atsitromysiinillä ja rifabutiinilla, havaittiin neutropeniaa. Vaikka rifabutiinin käyttöön on liittynyt neutropeniaa, syy-yhteyttä samanaikaiseen atsitromysiinin käyttöön ei ole voitu varmistaa (ks. kohta 4.8).

Sildenafilfiili: Atsitromysiinin (500 mg/vrk 3 päivän ajan) vaikutuksesta sildenafiliin AUC - ja C_{max} -arvoihin tai sen tärkeimpään verenkierrassa esiintyvään metaboliittiin ei ollut näyttöä terveillä miespuolisilla vapaaehtoisilla.

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

Teofylliini: Kliinisesti merkitsevää farmakokineettistä yhteisvaikutuksesta ei ole saatu näyttöä, kun atsitromysiiniä ja teofylliiniä on annettu samanaikaisesti terveille vapaaehtoisille. Koska muiden makrolidien ja teofylliinin välillä on raportoitu yhteisvaikutuksia, teofylliinipitoisuuksien nousuun viittaavia oireita kehoitetaan tarkkailemaan.

Triatsolaami: 14 terveellä vapaaehtoisella tehdyssä tutkimuksessa samanaikaisesti annetulla 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 lumelääkkeeseen.

Trimetopriimi/sulfametoksatsoli: Kun trimetopriimin ja sulfametoksatsolin yhdistelmävalmistetta (160 mg/800 mg) annettiin 7 päivän ajan, ja seitsemäntenä hoitopäivänä 1200 mg:n annos atsitromysiiniä, merkittävää vaikutusta trimetopriimin tai sulfametoksatsolin huippupitoisuuteen, kokonaisaltistukseen näille aineille tai näiden virtsaan erittymiseen ei havaittu. Atsitromysiinipitoisuudet seerumissa vastasivat muissa tutkimuksissa mitattuja pitoisuuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole riittäviä tietoja atsitromysiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa osoitettiin, että atsitromysiini läpäisee istukan, mutta teratogeenisia vaikutuksia ei havaittu. Atsitromysiinin turvallisuutta raskauden aikana käytettynä ei ole varmistettu. Atsitromysiiniä ei siksi pidä käyttää raskauden aikana, elleivät hoidon hyödyt ole sen riskejä suuremmat.

Imetys

Atsitromysiinin on raportoitu erittyvän ihmisen rintamaitoon, mutta käytettävissä ei ole riittäviä ja hyvin kontrolloituja, imettävillä naisilla tehtyjä kliinisiä tutkimuksia, joissa olisi tutkittu atsitromysiinin rintamaitoon erittymisen farmakokinetiikkaa. Atsitromysiinin haittavaikutuksia imeväiseen ei tunneta, joten imetys on lopetettava atsitromysiinihoidon ajaksi. Esimerkiksi ripuli, limakalvojen sieni-infektiot ja herkistyminen ovat imeväisellä mahdollisia. Hoidon aikana ja 2 päivää sen päättymisen jälkeen erittyvä maito suositellaan hävittämään. Imetystä voidaan taas jatkaa tämän jälkeen.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa tiineyden todennäköisyyden todettiin vähentyneen atsitromysiinin annon jälkeen. Tämän löydöksen merkitystä ihmiselle ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Siitä ei ole viitteitä, että atsitromysiini vaikuttaisi potilaan ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa taulukossa esitetään esiintymistiheyden ja elinjärjestelmäluokituksen mukaan haittavaikutukset, jotka ovat esiintyneet kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden perusteella seuraavasti:

- hyvin yleiset ($\geq 1/10$)
- yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

- harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tuntematon
Infektiot			Kandidiaasi, emätininfektio, keuhkokuume, sieni-infektio, bakteeri-infektio, nielutulehdus, maha-suolitulehdus, hengitysteiden sairaus, nuha, suun kandidiaasi		Pseudo-membranoottinen koliitti (ks. kohta 4.4)
Veri ja imukudos			Leukopenia, neutropenia, eosinofilia		Trombosytopenia, hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä			Angioedeema, yliherkkyys		Anafylaktinen reaktio (ks. kohta 4.4)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Anoreksia		
Psyykkiset häiriöt			Hermostuneisuus, unettomuus	Kiihtyneisyys	Aggressio, ahdistuneisuus, delirium, aistiharhat
Hermosto		Päänsärky	Huimaus, uneliaisuus, makuuain häiriöt, parestesiat		Pyörtäminen, kouristus-kohtaukset, hypestesia, psykomotorinen yliaktiivisuus, haistamiskyvyttömyys, makuuain puute, hajuharhat, myasthenia gravis (ks. kohta 4.4)
Silmät			Näkökyvyn heikkeneminen		
Kuulo ja tasapainoelin			Kuulohäiriöt, kierto huimaus		Kuulon heikkeneminen, mukaan lukien kuurous ja/tai tinnitus
Sydän			Sydämentykytys		Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4), rytmihäiriöt (ks. kohta 4.4), mukaan lukien kammio-takykardia, QT-ajan piteneminen EKG:ssä (ks. kohta 4.4)
Verisuonis-to			Kuumat aallot		Hypotensio
Hengitys-			Hengenahdistus,		

elimet, rintakehä ja välirikarsina			nenäverenvuoto		
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Oksentelu, vatsakipu, pahoinvointi	Ummetus, ilmavaivat, dyspepsia, gastritti, nielemisvaikeus, vatsan pingottuneisuus, suun kuivuminen, röyhtäily, suun haavaumat, syljen liikaeritys		Haimatulehdus, kielen värimuutokset
Maksa ja sappi				Maksan toimintahäiriö, kolestaattinen ikterus	Maksan vajaatoiminta (joka voi harvoin johtaa kuolemaan) (ks. kohta 4.4), fulminantti maksatulehdus, maksakuolio
Iho ja ihonalainen kudus			Ihottuma, kutina, nokkosihottuma, ihotulehdus, ihon kuivuminen, liikkahikoilu	Valoherkkyysreaktio, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos			Nivelrikko, lihaskipu, selkäkipu, niskakipu		Nivelkipu
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsautamisen kivuliaisuus, munuaiskipu		Akuutti munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinen nefriitti
Sukupuolielimet ja rinnat			Metrorragia, kivessairaus		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Turvotus, voimattomuus, huonovointisuus, väsymys, kasvojen turvotus, rintakipu, kuume, kipu, perifeerinen edeema		
Tutkimukset		Vähentynyt lymfosyytimäärä, lisääntynyt eosinofiilimäärä, pienentynyt veren bikarbonaattipitoisuus, lisääntynyt basofiilimäärä, lisääntynyt monosyyttimäärä, lisääntynyt neutrofiili-	Suurentunut aspartaattiaminotransferaasi-pitoisuus, suurentunut alaniiniaminotransferaasi-pitoisuus, suurentunut veren bilirubiinipitoisuus, suurentunut veren ureapitoisuus, suurentunut veren kreatiniinipitoisuus, poikkeavuudet veren kaliumpitoisuudessa, suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus, suurentunut kloridipitoisuus, suurentunut glukoosipitoisuus, lisääntynyt trombosyytimäärä,		

		määrä	pienentynyt hematokriitti, suurentunut bikarbonaattipitoisuus, poikkeava natriumpitoisuus		
--	--	-------	---	--	--

Haittavaikutukset, jotka mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvät *Mycobacterium Avium* -kompleksi-infektion ennaltaehkäisyyn ja hoitoon kliinisten tutkimusten ja markkinoille tulon jälkeisen seurannan perusteella. Nämä haittavaikutukset eroavat nopeavaikutteisten tai depotmuotoisten valmisteiden yhteydessä ilmoitetuista joko tyypiltään tai esiintymistiheydeltään:

	Hyvin yleiset (≥ 1/10)	Yleiset (≥ 1/100 – < 1/10)	Melko harvinaiset (≥ 1/1 000 – < 1/100)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Anoreksia	
Hermosto		Heitehuimaus, päänsärky, parestesiat, makuhäiriö	Heikentynyt tunto
Silmät		Näkökyvyn heikkeneminen	
Kuulo ja tasapainoelin		Kuurous	Kuulon heikkeneminen, tinnitus
Sydän			Sydämentykytys
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ilmavaivat, vatsavaivat, löysä uloste		
Maksa ja sappi			Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudος		Ihottuma, kutina	Stevens–Johnsonin oireyhtymä, valoherkkyysreaktio
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys	Voimattomuus, huonovointisuus

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Käytettäessä suositeltuja annoksia suurempia annoksia haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin

normaaliannosten jälkeen. Makrolidiantibioottien yliannoksen tyypillisiä oireita ovat mm. korjautuva kuulonmenetyks, voimakas pahoinvointi, oksentelu ja ripuli.

Hoito

Yliannoksen yhteydessä on tarvittaessa aiheellista hoitaa yleisesti oireita ja ryhtyä elintoimintoja tukeviin toimenpiteisiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset bakteerilääkkeet, makrolidit, ATC-koodi: J01FA10.

Vaikutusmekanismi

Azithromycin Krka on atsalidien ryhmään kuuluva makrolidiantibiootti. Molekyylillä koostuu erytromysiini-A:n laktonirenkaasta, johon on lisätty typpi-atomia. Atsitromysiinin vaikutusmekanismi perustuu sitoutumisesta ribosomaaliseen 50S-alayksikköön aiheutuvaan bakteerien proteiinisynteesin suppressioon ja peptidiketjujen translokaation estymiseen.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde:

Atsitromysiinin tehon kanssa parhaiten korreloiva pääasiallinen PK/PD-parametri on AUC/MIC.

Resistenssimekanismi:

Grampositiivisten mikrobien resistenssiin makrolideille liittyy tavallisesti muutos mikrobilääkkeen sitoutumiskohdassa. Monet 23S rRNA:n peptidyyli-transferaasikeskukseen vaikuttavia metylaaseja koodaavat hankinnaiset (*erm*-ryhmän) geenit välittävät mISB-tyypin resistenssiä (ks. jäljempänä), joka voi stafylokokkeilla liittyä niiden rakenteeseen tai jota altistuminen tietyille makrolideille voi stafylokokkeilla ja streptokokeilla indusoida.

Metylaatio haittaa bakteerilääkkeiden sitoutumista ribosomiin ja aiheuttaa ristiresistenssin kehittymistä makrolideille (kaikille makrolideille, jos rakenteeseen liittyy), linkosamideille ja tyypin B streptogramiineille, mutta ei tyypin A streptogramiineille. Harvinaisempia resistenssimekanismia ovat mikrobilääkeaineiden hajoaminen inaktiivien entsyymien, kuten esteraasien, vaikutuksesta tai mikrobilääkkeisiin kohdistuva bakteerien aktiivinen ulosvirtauspumppu.

Gramnegatiiviset mikrobit saattavat olla luontaisesti resistenttejä makrolideille, koska makrolidit eivät kykene tehokkaasti läpäisemään solun ulkokalvoa. Ne makrolidit, jotka kykenevät läpäisemään ulkokalvon paremmin, saattavat vaikuttaa jossain määrin joihinkin gramnegatiivisiin mikrobeihin.

Gramnegatiiviset mikrobit saattavat myös tuottaa ribosomaalista metylaasia tai makrolideja inaktiivisia entsyymejä.

Raja-arvot

Tyypillisten tauteja aiheuttavien bakteerien atsitromysiiniherkkyyden raja-arvot:

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

	MIC-raja-arvot (mg/l)	
Taudinaiheuttaja	Herkkä (mg/l)	Resistentti (mg/l)
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus spp.</i> (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>	≤ 0,25	> 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 infektiota hoidettaessa. Asiantuntija-apuun pitää tarvittaessa turvautua, jos paikallinen resistenssitilanne on sellainen, että hoidon teho on ainakin jonkintyyppisten infektioiden osalta kyseenalainen.

Herkkyytaulukko

Yleisesti herkät lajit
Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit
<i>Mycobacterium avium</i> [°] <i>Streptococcus pyogenes</i> ¹
Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit
<i>Haemophilus influenzae</i> [§] <i>Moraxella catarrhalis</i> [°] <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Muut mikro-organismit
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°] <i>Chlamydia trachomatis</i> [°] <i>Legionella spp.</i> [°] <i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
Lajit, joilla hankinnainen resistenssi voi olla ongelma
Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit
<i>Staphylococcus aureus</i> (metisillinille herkkä) <i>Staphylococcus aureus</i> (metisillinille resistentti) ⁺ <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
Luonnostaan resistentit mikro-organismit
Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

[°] Julkaisuajankohtana ei ole saatavissa ajantasaisia tietoja. Kannan oletetaan keskeisessä kirjallisuudessa, vakiintuneissa työ- ja hoito-ohjeissa olevan herkkä.

¹ Resistenssin esiintyvyys joissakin tutkimuksissa ≥ 10 %.

[§] Laji on luonnostaan kohtalaisen herkkä (hankinnaisen resistenssimekanismin puuttuessa)

⁺ Resistenssin esiintyvyys yli 50 % vähintään yhdellä EU:n alueella.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Biologinen hyötöosuus suun kautta otetun annoksen jälkeen on noin 37 %. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–3 tunnin kuluttua lääkevalmisteen ottamisen jälkeen. 500 mg:n kerta-annoksen jälkeen todettu keskimääräinen huippupitoisuus (C_{max}) on noin 0,4 µg/ml.

Jakautuminen

Suun kautta otettu atsitromysiini jakautuu laajasti kaikkialle elimistöön. Farmakokineettiset tutkimukset ovat osoittaneet kudoksista mitattujen atsitromysiinipitoisuuksien olevan merkittävästi suuremmat (jopa 50-kertaisesti) kuin plasmasta mitatut, mikä viittaa siihen, että vaikuttava aine sitoutuu voimakkaasti kudoksiin. Pitoisuudet kohdekudoksissa, kuten keuhkoissa, nielurisoissa ja eturauhasessa, ylittävät MIC₉₀-arvon todennäköisille patogeeneille 500 mg:n kerta-annoksen jälkeen.

Eläinkokeissa todettiin suuria atsitromysiinipitoisuuksia syöjäsoluissa. Aktiivisen fagosytoosin aikana on myös havaittu suurempia atsitromysiinipitoisuuksia kuin inaktiivisen fagosytoosin aikana vapautuu.

Eläinkokeissa todettiinkin tulehduspesäkkeissä suuria atsitromysiinipitoisuuksia.

Atsitromysiinin sitoutuminen seerumin proteiineihin vaihtelee pitoisuuden mukaan (12 % :sta pitoisuudessa 0,5 mikrog/ml 52 % :iin saakka pitoisuudessa 0,05 mikrog/ml). Jakautumisen keskitilavuuden vakaassa tilassa (VVss) on laskettu olevan 31,1 l/kg.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Plasman terminaalisen eliminaation puoliintumisaika kuvastaa läheisesti 2–4 vuorokauden eliminaation puoliintumisaikaa kudoksissa. Noin 12 % laskimoon annetusta atsitromysiiniannoksesta erittyy muuttumattomana aineena virtsaan kolmen seuraavan vuorokauden aikana. Ihmisen sapesta on löydetty erityisen suuria pitoisuuksia muuttumatonta atsitromysiiniä. Sapessa havaittiin myös kymmenen metaboliittia, jotka muodostuivat N- ja O-demetylaation, desosamiinin ja aglykonirenkaiden hydroksylaation sekä kladinoosikonjugaatin hajoamisen kautta. Nestekromatografian ja mikrobiologisten analyysien tulosten vertailu on osoittanut, että atsitromysiinin metaboliitit eivät ole mikrobiologisesti aktiivisia.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä:

Munuaisten vajaatoiminta

Kun lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus 10–80 ml/min) sairastaville tutkittaville annettiin suun kautta 1 g:n kerta-annos atsitromysiiniä, keskimääräinen C_{max} suureni 5,1 % ja keskimääräinen AUC₀₋₁₂₀ suureni 4,2 % verrattuna normaaliin munuaisten toimintaan (GFR > 80 ml/min). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla keskimääräinen C_{max} suureni 61 % ja keskimääräinen AUC₁₋₁₂₀ 33 % verrattuna normaaliin.

Maksan vajaatoiminta.

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei havaittu viitteitä atsitromysiinin farmakokinetiikan merkittävästä muuttumisesta seerumissa verrattuna niihin, joiden maksa toimii normaalisti. Atsitromysiinin puhdistuma virtsassa näyttää tällä potilasryhmällä suurentuvan, mahdollisesti vähentyneen maksapuhdistuman kompensoimiseksi.

Iäkkäät potilaat

Atsitromysiinin farmakokinetiikka oli iäkkäillä miehillä samankaltainen kuin nuorilla aikuisilla, mutta iäkkäiden naisten plasmassa havaittiin suurempia huippupitoisuuksia (30–50 % tavallista suuremmat). Merkityksellistä kumuloitumista ei kuitenkaan havaittu.

Iäkkäillä (> 65-vuotiailla) vapaaehtoisilla havaittiin nuorempiin (< 40-vuotiaisiin) vapaaehtoisiin verrattuna suurempia (29 %) AUC-arvoja aina 5 vuorokauden pituisen hoitajakson jälkeen. Näiden erojen ei kuitenkaan katsottu olevan kliinisesti oleellisia eikä annoksen muuttamista siksi suositella.

Pediatriset potilaat

Lääkkeen farmakokinetiikkaa on tutkittu 4 kuukauden – 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 0,6–5 vuoden ikäisillä imeväisillä, pikkulapsilla ja lapsilla 224 mikrog/l ja 6–15-vuoden ikäisillä lapsilla ja nuorilla 383 mikrog/l. Vanhemmilta lapsilta ja nuorilta mitattu t_{1/2} = 36 tuntia oli aikuisia koskevien

arvojen rajoissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Suurilla annoksilla (40-kertaisiin annoksiin saakka hoitoannostukseen nähden) tehdyissä eläinkokeissa atsitromysiiniin todettiin aiheuttaneen korjautuvaa fosfolipidoosia, johon ei tavallisesti liittynyt mitään havaittavia varsinaisia toksikologisia seuraamuksia.

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

Karsinogeenisuus:

Karsinogeenisuutta ei ole selvitetty pitkäkestoisissa eläinkokeissa, koska lääke on tarkoitettu vain lyhytaikaishoitoon. Muissa tutkimuksissa ei ole havaittu viitteitä karsinogeenisuudesta.

Mutageenisuus:

In vivo- ja *in vitro* -testimalleissa ei havaittu näyttöä geeni- ja kromosomimutaatioiden mahdollisuudesta.

Lisääntymistoksisuus:

Atsitromysiiniin vaikutuksia selvittäneissä hiiren ja rotan alkiotoksisuustutkimuksissa ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Kun rotille annettiin atsitromysiiniä 100 ja 200 mg/kg/vrk, sikiön luun muodostuminen ja emon painon nousu hidastuivat hieman. Rotilla tehdyissä peri- ja postnataalitutkimuksissa havaittiin lievää kehityksen hidastumista, kun atsitromysiiniä annettiin 50 mg/kg/vrk tai enemmän.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (E 460)
Esigelatinoitu tärkkelys (perunatärkkelys)
Natriumlauryylisulfaatti
Hypromelloosi (E 464)
Kroskarmelloosinatrium (E 468)
Vedetön kolloidinen piidioksidi (E 551)
Magnesiumstearaatti (E 470b)

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi 5 cP (E 464)
Titaanidioksidi (E 171)
Makrogoli 400

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)

250 mg: Läpipainopakkaus (läpinäkymätön valkoinen PVC/PVdC-kalvo, Alu-folio): kotelossa 4 tai 6 kalvopäällysteistä tablettia.

500 mg: Läpipainopakkaus (läpinäkymätön valkoinen PVC/PVdC-kalvo, Alu-folio): kotelossa 2, 3 tai 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA, d.d.,
Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

Myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

KRKA Sverige AB
Göta Ark 175
118 72 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

250 mg: 31571

500 mg: 31572

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9.5.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.9.2018