

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Azithromycin Sandoz 40 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

5 ml käyttövalmista Azithromycin Sandoz 40 mg/ml oraalisuspensiota sisältää 204,8 mg atsitromysiininomohydraattia, mikä vastaa 200 mg:aa atsitromysiiniä.

1 ml käyttövalmista Azithromycin Sandoz 40 mg/ml oraalisuspensiota sisältää 40,96 mg atsitromysiininomohydraattia, mikä vastaa 40 mg:aa atsitromysiiniä.

Apuaineet:

Sakkaroosi 3,70483 g/5 ml

Aspartaami (E951) 0.030 g/5 ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraalisuspensiota varten.

Valkoinen tai lähes valkoinen kiteinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Azithromycin Sandoz -oraalisuspensio on tarkoitettu käytettäväksi seuraavissa atsitromysiinille herkkien mikro-organismien aiheuttamissa infektioissa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- ylempien hengitysteiden infektiot: sinuiitti, faryngiitti, tonsilliitti
- äkillinen välikorvatulehdus
- alempien hengitysteiden infektiot: äkillinen bronkiitti ja lievä tai kohtalaisen vaikea sairaalan ulkopuolelta saatu keuhkokuume
- ihon ja pehmytkudosten infektiot
- komplisoitumaton *Chlamydia trachomatiksen* aiheuttama uretriitti tai servisiitti

Antibioottihoidon toteutuksessa on huomioitava antimikrobisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista hoitoa koskevat viralliset ohjeet.

Atsitromysiini ei ole ensisijainen lääke hoidettaessa infektioita alueilla, joilla resistenttien isolaattien levinneisyys on vähintään 10 % (ks. kohta 5.1).

4.2. Annostus ja antotapa

Aikuiset

Komplisoitumattoman *Chlamydia trachomatiksen* aiheuttaman uretriitin ja servisiitin hoidossa annos on 1000 mg kerta-annoksena suun kautta.

Kaikissa muissa käyttöaiheissa kokonaisannos on 1500 mg, joka otetaan 500 mg:n päivittäisinä annoksina kolmena peräkkäisenä päivänä. Sama kokonaisannos (1500 mg) voidaan vaihtoehtoisesti ottaa myös viitenä peräkkäisenä päivänä, jolloin ensimmäisenä päivänä otetaan 500 mg ja seuraavina neljänä päivänä 250 mg.

Näiden potilaiden hoitamiseksi on saatavilla myös muita lääkemuotoja.

Läkkäät potilaat

Läkkäille potilaille voidaan käyttää samaa annostusta kuin aikuisille.

Lapset ja alle 18-vuotiaat nuoret

Kokonaisannos vähintään 1-vuotiaille lapsille on 30 mg/kg ja se annetaan 10 mg/kg kerran vuorokaudessa 3 päivän ajan tai viiden päivän hoitona (10 mg/kg ensimmäisenä päivänä ja 5 mg/kg seuraavina neljänä päivänä) alla olevan taulukon mukaisesti. Valmisteen käytöstä alle 1-vuotiaille lapsille on rajoitetusti tietoa.

Paino (kg)	Kolmen päivän hoito	Viiden päivän hoito		Pullo koko
	Päivät 1-3 10 mg/kg/vrk	Päivä 1 10 mg/kg/vrk	Päivät 2-5 5 mg/kg/vrk	
10 kg	2,5 ml	2,5 ml	1,25 ml	15 ml
12 kg	3 ml	3 ml	1,5 ml	15 ml
14 kg	3,5 ml	3,5 ml	1,75 ml	15 ml
16 kg	4 ml	4 ml	2 ml	15 ml
17 - 25 kg	5 ml	5 ml	2,5 ml	15 ml
26 – 35 kg	7,5 ml	7,5 ml	3,75 ml	22,5 ml
36 – 45 kg	10 ml	10 ml	5 ml	30 ml
> 45 kg	12,5 ml	12,5 ml	6,25 ml	22,5 ml + 15 ml

Annostus *Streptococcus pyogenes* -bakteerin aiheuttaman faryngiitin hoidossa on poikkeus: Atsitromysiini on todettu olevan tehokas *Streptococcus pyogenes* -bakteerin aiheuttaman faryngiitin hoidossa, kun sitä annetaan lapsille 10 mg/kg kerta-annoksena tai 20 mg/kg kolmen päivän ajan maksimivuorokausiannoksen ollessa 500 mg. Verrattaessa näitä annoksia niiden havaittiin olevan kliinisesti yhtä tehokkaita, vaikkakin bakteerin eradikaatio oli merkittävämpää päiväannoksella 20 mg/kg.

Penisilliini on kuitenkin ensisijainen lääke *Streptococcus pyogenes* -bakteerin aiheuttaman faryngiitin hoidossa ja sen jälkeisen reumaattisen kuumeen ehkäisyssä.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta:

Annostusta ei ole tarpeen muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodattumisnopeus 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).

Antotapa

Ennen lääkkeen antoa jauhe tulee liuottaa veteen, jolloin muodostuu valkoinen tai lähes valkoinen homogeeninen suspensio, ks. kohta 6.6. Liuottamisen jälkeen lääke annetaan suun kautta PE/PP-mittaruiskua käyttäen.

Kitkerä jälkimaku voidaan välttää juomalla hedelmämehua heti suspension ottamisen jälkeen.

Azithromycin Sandoz -oraalisuspensio tulee ottaa kerta-annoksena kerran päivässä. Suspensio voidaan ottaa ruokailun yhteydessä.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys atsitromysiinille, muille makrolidi- tai ketolidiryhmän antibiootille tai jollekin valmisteen sisältämälle apuaineelle (ks. kohdat 4.4 ja 6.1).

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuten erytromysiiniin ja muiden makrolidiantibioottien kohdalla, vakavia allergisia reaktioita,

mukaan lukien angioedeema ja anafylaksia (harvoin fataali), on raportoitu harvoin. Jotkut näistä reaktioista ovat aiheuttaneet uusiutuvia oireita ja vaatineet pidemmän seuranta- ja hoitojakson.

Koska atsitromysiini eliminoituu pääasiassa maksan kautta, sitä tulee käyttää varoen potilailla, joilla on vakava maksasairaus. On raportoitu tapauksia, joissa atsitromysiinin käyttö fulminantin maksatulehduksen yhteydessä on johtanut hengenvaaralliseen maksan vajaatoimintaan (ks. kohta 4.8). Maksakokeet ja –tutkimukset tulisi tehdä tapauksissa, joissa ilmenee merkkejä maksan toimintahäiriöstä, kuten esim. nopeasti kehittyvää voimattomuutta, johon liittyy keltaisuutta, tummavirtsaisuutta, verenvuototaipumusta tai hepaattista enkefalopatiaa.

Potilailla, jotka ovat saaneet ergotamiinijohdannaisia samanaikaisesti joidenkin makrolidien kanssa, on havaittu ergotismia. Torahyvän ja atsitromysiinin välisestä mahdollisesta yhteisvaikutuksesta ei ole tietoa. Koska ergotismien mahdollisuus on teoriassa olemassa, atsitromysiiniä ja ergotamiinijohdannaisia ei tulisi käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

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

Clostridium difficile –bakteerin aiheuttamaa ripulia (CDAD) on raportoitu lähes kaikkien antibioottien, mukaan lukien atsitromysiinin, käytön yhteydessä, ja ripulin vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Antibioottihoidot muuttavat koolonin normaaliflooraa, mikä voi johtaa *C. difficile*:n liikakasvuun.

C. difficile tuottaa toksineja A ja B, mikä edesauttaa CDAD:n kehittymistä. Hypertoksiineja tuottavat *C. difficile* –kannat lisäävät sairastuneisuutta ja kuolleisuutta, sillä nämä infektiot voivat olla huonosti antibioottihoitoon reagoivia ja saattavat vaatia kolektomian. CDAD:n mahdollisuus tulee ottaa huomioon kaikilla potilailla, joilla on antibioottihoidon jälkeinen ripuli. Sairaushistorian huolellinen tarkastelu on välttämätöntä, sillä CDAD:ta on raportoitu yli kahden kuukauden kuluttua antibioottihoidon käytön jälkeen.

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR < 10 ml/min) sairastavilla potilailla, on havaittu 33% kasvu atsitromysiinin systeemisessä altistuksessa (ks. kohta 5.2).

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). Varovaisuutta on syytä noudattaa käytettäessä atsitromysiiniä potilailla:

- joilla on todettu perinnöllinen tai ns. hankittu QT-ajan pidentymä
- muiden QT- ajan pidentymistä aiheuttavien lääkeaineiden kanssa, kuten luokan IA ja III rytmihäiriölääkkeiden, sisapridin ja terfenadiinin kanssa
- joilla on jokin elektrolyyttitasapainohäiriöitä, etenkin hypokaleemiaa tai hypomagnesemiaa
- joilla on kliinisesti merkittävää bradykardiaa, sydämen rytmihäiriöitä tai vaikeaa sydämen vajaatoimintaa.

On raportoitu, että atsitromysiiniä saavilla myasthenia gravista sairastavilla potilailla taudin oireet voivat vaikeutua ja myasthenia syndrooma voi alkaa uudelleen (ks. kohta 4.8).

MAC:n hoidossa ja ehkäisyssä lapsilla ei Azithromycin Sandozin turvallisuutta ja tehoa ole osoitettu.

Seuraavia asioita on harkittava ennen atsitromysiinin määräämistä:

Azithromycin Sandoz jauhe oraalisuspensiota varten ei sovellu vaikeiden infektioiden hoitoon, jolloin on olennaista aikaansaada suuri antibioottipitoisuus vereen lyhyessä ajassa.

On erityisen tärkeää huomioida herkkyiden kehittyminen atsitromysiinille ja muille antibiooteille alueilla, joissa erytromysiini A –resistenssin esiintyvyys on suuri.

Streptococcus pneumoniae -bakteerin, kuten muiden makrolidien, kohdalla on ilmoitettu korkeita atsitromysiiniresistenssilukuja (> 30 %) joissakin Euroopan maissa (ks. kohta 5.1). Tämä on otettava huomioon hoidettaessa *Streptococcus pneumoniae* -bakteerin aiheuttamia infektoita.

Faryngiitti/tonsilliitti

Atsitromysiini ei ole ensisijainen valinta *Streptococcus pyogenes* -bakteerin aiheuttaman faryngiitin tai tonsilliitin hoidossa. Näissä indikaatioissa sekä akuutin reumakuumeen ennaltaehkäisyssä penisilliini on ensisijaislääke.

Sinuiitti

Atsitromysiini ei ole usein ensisijainen valinta sinuiitin hoidossa.

Akuutti otitis media

Atsitromysiini ei ole usein ensisijainen valinta akuutin otitis median hoidossa.

Tulehtuneet palovammat

Atsitromysiini ei ole indikoitu tulehtuneiden palovammojen hoitoon.

Sukupuoliteitse tarttuvat taudit

Jos kyseessä on sukupuoliteitse tarttunut infektio, on samanaikainen *T. palladiumin* aiheuttama tulehdus pois suljettava.

Atsitromysiiniä on käytettävä varoen potilaille, joilla on neurologisia tai psykiatrisia häiriöitä.

Huomioitava diabetespotilailla: 5 ml valmista suspensiota sisältää 3.70 g sakkaroosia.

Lääkettä ei tule käyttää potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosin ja galaktoosin imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltosaasi-puutos, koska lääkevalmiste sisältää sakkaroosia.

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 antasidia tai kaksi tuntia antasidin ottamisen jälkeen.

Setiritsiini: Terveillä vapaaehtoisilla tutkittaessa 5 päivää kestävä atsitromysiinin ja 20 mg setiritsiinin samanaikainen annostelu ei vakaan tilan pitoisuudessa (steady-state) aiheuttanut farmakokineettiseen yhteisvaikutukseen ja merkittäviä muutoksia QT-ajassa ei havaittu.

Didanosini: Verrattuna lumelääkkeeseen päivittäisillä 1200 mg:n atsitromysiiniannoksilla ja 400 mg didanosiniannoksilla ei näyttänyt olevan vaikutusta didanosinin farmakokinetiikkaan tutkituilla kuudella HIV-positiivisella potilaalla.

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

Tsidovudiini: Atsitromysiinin 1000 mg:n kerta-annokset tai toistuvat 600 mg:n tai 1200 mg:n annokset eivät vaikuttaneet tsidovudiinin tai sen glukuronidimetaboliitin farmakokinetiikkaan plasmassa tai munuaiserytykseen. 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 merkittävästi yhteisvaikutuksia maksan sytokromi P450 systeemin kanssa.

Sillä uskotaan olevan samanlaisia farmakokineettisiä lääkeaine yhteisvaikutuksia kuin erytromysiinillä ja makrolideilla. Atsitromysiini ei indusoi maksan sytokromi P450 entsyymejä eikä inaktiivaatiota sytokromi-metaboliitti-kompleksin kautta tapahdu.

Torajyväalkaloidit: Ergotismin kehittymisen teoreettinen mahdollisuus on olemassa, joten atsitromysiiniä ja torajyväalkaloideja ei tule käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettisiä tutkimuksia on tehty atsitromysiinin ja seuraavien merkittävässä määrin sytokromi P450 entsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden välillä.

Astemitsoli, alfentaniili

Atsitromysiinin mahdollisista yhteisvaikutuksista astemitsolin tai alfentaniilin kanssa ei ole tietoja. Näiden lääkkeiden ja atsitromysiinin yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta, koska niiden vaikutus voimistuu yhteiskäytössä makrolidiantibiootti erytromysiinin kanssa.

Atorvastatiini: Atorvastatiinin (10 mg päivässä) ja atsitromysiinin (500 mg päivässä) yhteiskäyttö ei muuttanut atorvastatiinin plasmapitoisuuksia (HMG CoA-reduktaasi inhibitiotestiin perustuen).

Karbamatsepiini: Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä interaktiotutkimuksessa karbamatsepiinin tai sen aktiivisten metaboliittien plasmapitoisuuksissa ei havaittu merkittävää muutosta potilaiden käyttäessä samanaikaisesti atsitromysiiniä.

Simetidiini: Farmakokineettisessä tutkimuksessa selvitettiin 2 tuntia ennen atsitromysiiniä annosteltavat simetidiinin yksittäisannoksen vaikutusta atsitromysiinin farmakokinetiikkaan. Muutosta farmakokinetiikassa ei havaittu.

Kumariininkaltaiset oraaliset antikoagulantit: Farmakokineettisessä interaktiotutkimuksessa atsitromysiini ei muuttanut varfariinin 15 mg yksittäisannoksen antikoagulanttivaikutusta terveillä vapaaehtoisilla. Kauppaantuonnin jälkeisenä aikana on raportoitu atsitromysiinin ja kumariininkaltaisten oraalisten antikoagulanttien samanaikaisesta käytöstä seurannutta lisääntyntä antikoagulaatiota. Vaikka syyperäistä yhteyttä ei ole löydetty, protrombiiniajan seurantatiheyteen tulee kiinnittää huomiota potilaan käyttäessä samanaikaisesti atsitromysiiniä ja kumariininkaltaisia oraalisia antikoagulantteja.

Siklosporiini: Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa annettiin oraalisesti 500 mg atsitromysiiniä päivässä 3 päivän ajan ja sitten 10 mg/kg yksittäisannos siklosporiinia. Tutkimuksessa havaittiin siklosporiinin C_{max} ja AUC_{0-5} -arvojen nousseen merkittävästi. Tästä johtuen varovaisuutta tulee noudattaa, jos näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti. Jos yhteiskäyttö katsotaan aiheelliseksi, tulee siklosporiinin pitoisuuksia seurata ja annos sovittaa sen mukaisesti.

Efavirentsi: Atsitromysiinin 600 mg yksittäisannoksen ja efavirentsin 400 mg päivässä 7 päivän ajan annostelu ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä interaktioita.

Flukonatsoli: Yhtäaikaan annettu atsitromysiinin 1200 mg kerta-annos ei muuttanut 800 mg kerta-annoksena annetun 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%).

Indinaviiri: 1200 mg kerta-annos atsitromysiiniä ei vaikuttanut merkittävästi indinaviirin farmakokinetiikkaan. Indinaviiria annosteltiin 800 mg 3 kertaa päivässä 5 päivän ajan.

Metyyliprednisoloni: Terveillä vapaaehtoisille tehdyssä farmakokineettisessä interaktiotutkimuksessa atsitromysiinillä ei ollut vaikutusta metyyliiprednisolonin farmakokinetiikkaan.

Midatsolaami: Terveille vapaaehtoisille annettaessa 500 mg atsitromysiiniä päivässä 3 päivää ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia midatsolaamin 15 mg kerta-annoksen farmakokinetiikassa ja farmakodynamiikassa.

Nelfinaviiri: Atsitromysiinin (1200 mg) kerta-annos yhdessä vakaan tilan nelfinaviirin (750 mg 3 kertaa päivässä) kanssa johti atsitromysiinikonsentraation nousuun. Kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia ei havaittu ja annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.

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).

Sildenafil: Normaaleilla ja terveille vapaaehtoisilla miehillä ei havaittu atsitromysiinin (500 mg päivässä 3 päivää) vaikuttavan sildenafiliin tai sen päämetaboliittien AUC ja C_{\max} -arvoihin.

Terfenadiini: Farmakokineettisissä tutkimuksissa ei ole havaittu merkkejä atsitromysiinin ja terfenadiinin välisistä yhteisvaikutuksista. Harvoissa tapauksissa yhteisvaikutuksen mahdollisuutta ei ole voitu täysin sulkea pois. Todisteita siitä, että tällainen yhteisvaikutus olisi tapahtunut ei tosin myöskään ollut.

Teofylliini: Farmakokineettisissä tutkimuksissa terveillä vapaaehtoisilla ei ole havaittu interaktiota atsitromysiinin ja teofylliinin välillä samanaikaisen käytön yhteydessä. Koska muiden makrolidien ja teofylliinin välillä on raportoitu yhteisvaikutuksia, varovaisuutta on noudatettava jos teofylliinipitoisuus nousee.

Triazolaami: 14:lle terveelle vapaaehtoiselle annettiin 1. päivänä 500 mg atsitromysiiniä, 2. päivänä 250 mg atsitromysiiniä ja 0,125 mg triatsolaamia. Merkittävää vaikutusta triatsolaamin farmakokineettiin muuttujiin ei havaittu verrattuna triatsolaamin antamiseen yhdessä plasebon kanssa.

Trimetopriimi/sulfametoksatsoli: Kun trimetopriimi/sulfametoksatsoliyhdistelmää (160mg/800mg) annettiin 7 päivän ajan ja seitsemäntenä hoitopäivänä 1200 mg annos atsitromysiiniä, atsitromysiini ei vaikuttanut merkittävästi trimetopriimin eikä sulfametoksatsolin huippupitoisuuteen veressä, kokonaisaltistukseen näille aineille eikä näiden virtsaan erittymiseen. Atsitromysiininipitoisuudet seerumissa vastasivat muissa tutkimuksissa mitattuja pitoisuuksia.

4.6. Raskaus ja imetys

Eläimillä on suoritettu lisääntymiskokeita kohtalaisen toksisiin annoksiin saakka. Näissä tutkimuksissa ei atsitromysiinin havaittu aiheuttavan haittaa sikiölle. Saatavilla ei ole riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia raskaana olevilla naisilla. Koska eläinten lisääntymiskokeet eivät aina ennusta vastetta ihmisillä, atsitromysiiniä tulisi käyttää raskauden aikana vain jos se on selvästi tarpeellista.

Ei ole tietoa erittykö atsitromysiini äidinmaitoon. Koska monet lääkeaineet erittyvät äidinmaitoon, ei atsitromysiiniä tulisi käyttää imetyksen aikana, paitsi jos lääkäri arvioi saavutettavat hyödyt suuremmiksi kuin mahdolliset imeväiseen kohdistuvat haitat.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Atsitromysiinin vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty tutkimuksia. Kuitenkin haittavaikutusten, kuten huimauksen ja kouristusten, mahdollisuus on huomioitava tämääntapaisia tehtäviä suoritettaessa.

4.8. Haittavaikutukset

Alla olevassa taulukossa on lueteltu haittavaikutukset kliinisistä kokeista kauppaantuonnin jälkeiseen seurantaan asti elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden mukaisesti. Kauppaantuonnin jälkeen ilmenneet haittavaikutukset on kursivoitu. Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden mukaan seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Jokaisessa luokassa haittavaikutukset on lueteltu vähenevän vakavuuden mukaan.

Elinjärjestelmäluokitus	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Infektiot	Melko harvinainen	Kandidaasi, suun kandidaasi, emätintulehdus
	Tuntematon	<i>Pseudomembranoottinen koliitti (ks. kohta 4.4)</i>
Veri- ja imukudos	Melko harvinainen	Leukopenia, neutropenia
	Tuntematon	<i>Trombosytopenia, hemolyyttinen anemia</i>
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Angioedeema, yliherkkyys
	Tuntematon	<i>Anaphylactic reaction (see section 4.4)</i>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Anoreksia
Psykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Hermostuneisuus
	Harvinainen	Agitaatio
	Tuntematon	<i>Agressiivisuus, ahdistuneisuus</i>
Hermosto	Yleinen	Huimaus, päänsärky, parestesiat, makuuain häiriöt
	Melko harvinainen	Heikentynyt tunto, uneliaisuus, unettomuus
	Tuntematon	<i>Heitehuimaus, kouristukset, psykomotorinen yliaktiivisuus, haju- tai makuuain muutos, Myasthenia gravis (ks. 4.4)</i>
Silmät	Yleinen	Näköain heikkeneminen
Kuulo ja tasapainoelin	Yleinen	Kuurous
	Melko harvinainen	Kuulon heikkeneminen, tinnitus
	Harvinainen	Asentohuimaus
Sydän	Melko harvinainen	Sydämen tykytys
	Tuntematon	<i>Kääntyvien kärkien kammiotakykardia (ks. kohta 4.4), rytmihäiriöt (ks. kohta 4.4) mukaanlukien kammiotakykardia</i>
Verisuonisto	Tuntematon	<i>Hypotensio</i>
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ilmavaivat
	Yleinen	Oksentelu, ruoansulatushäiriöt
	Melko harvinainen	Mahatulehdus, ummetus
	Tuntematon	<i>Haimatulehdus, kielen värjäytyminen</i>
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Maksatulehdus
	Harvinainen	Epänormaali maksantoiminta

	Tuntematon	<i>Maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)*, vaikeaoireinen maksatulehdus, maksakuolio, kolestaattinen ikterus</i>
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Ihottuma, kutina
	Melko harvinainen	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, valoherkkyys, urtikaria
	Tuntematon	<i>Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, monimuotoinen punavihoittuma</i>
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Nivelkivut
Munuaiset ja virtsatiet	Tuntematon	<i>Akuutti munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinefriitti</i>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsymys
	Melko harvinainen	Rintakipu, turvotus, huonovointisuus, voimattomuus
Tutkimukset	Yleinen	Lymfosyyttien väheneminen, eosinofiilien lisääntyminen, veren bikarbonaatin väheneminen
	Melko harvinainen	Aspartaatti aminotransferaasien lisääntyminen, alaniini aminotransferaasien lisääntyminen, veren bilirubiinin, urean , kreatiniinin, poikkeavat kaliumpitoisuudet
	Tuntematon	<i>QT-ajan pidentyminen elektrokardiogrammissa (ks. kohta 4.4)</i>

*joka on harvoin johtanut kuolemaan

4.9. liannostus

Käytettäessä suositeltua suurempia annoksia oireet olivat samankaltaisia kuin haittavaikutukset normaaliannosten jälkeen. Yliannostustapauksissa yleiset oireenmukaiset ja elintoimintoja tukevat toimenpiteet ovat tarpeellisia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Yleistä

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

Vaikutustapa:

Atsitromysiini kuuluu atsalidien luokkaan, joka on makrolidiantibioottien alaryhmä. Se sitoutuu ribosomin 50S-kappaleeseen ja estää näin peptidiketjujen translokaation ribosomin toiselta puolelta toiselle. Tämän seurauksena aineelle herkkien mikrobin RNA-proteiinisynteesi estyy.

Farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka

AUC- ja MIC-arvot ovat atsitromysiinin tehon kanssa parhaiten korreloivat farmakokineettiset ja -dynaamiset parametrit.

Resistenssimekanismi:

Atsitromysiiniresistenssi voi olla luontaista tai hankittua. Bakteerien resistenssi perustuu pääasiassa kolmeen keskeiseen mekanismiin, jotka ovat sitoutumiskohdan muutos, antibiootin kuljetuksen muutos ja antibiootin muokkaaminen.

Seuraavilla lajeilla esiintyy täydellistä ristiresistenssiä erytromysiiniä, atsitromysiiniä, muita makrolideja ja linkosamideja vastaan: *Streptococcus pneumoniae*, beetahemolyttiset ryhmän A

streptokokit, *Enterococcus faecalis* ja *Staphylococcus aureus*, myös metisilliinille resistentti *S. aureus* (MRSA).

Raja-arvot

Clinical and Laboratory Standards Institute -instituutti (CLSI) on määritellyt atsitromysiiniin seuraavat raja-arvot:

- herkkä ≤ 2 mikrog/ml; resistentti ≥ 8 mikrog/ml
- *Haemophilus* spp.: herkkä ≤ 4 mikrog/ml
- *Streptococcus pneumoniae* ja *Streptococcus pyogenes*: herkkä $\leq 0,5$ mikrog/ml; resistentti ≥ 2 mikrog/ml.

Herkkyyks:

Hankinnaisen resistenssin prevalenssi tietyissä mikrobisuvuissa voi vaihdella alueesta ja ajasta riippuen, ja paikalliset resistenssitiedot ovat tärkeitä erityisesti vaikeita infektoita hoidettaessa. Asiantuntijoita tulisi konsultoida tarvittaessa, jos lääkeaineen hyödyllisyys on paikallisen resistenssiprevalenssin vuoksi kyseenalainen ainakin joidenkin infektiotyyppien kohdalla. Patogeenit, joiden suhteen resistenssi voi olla ongelma: resistenssin levinneisyys on 10 % tai enemmän vähintään yhdessä Euroopan unionin valtiossa.

Herkkyystaulukko

Yleisesti herkät lajit
Aerobiset gramnegatiiviset mikrobit <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Muut mikrobit <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Lajit, joiden kohdalla hankinnainen resistenssi voi olla ongelma
Aerobiset grampositiiviset mikrobit <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> *
Muut mikrobit <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Luontaisesti resistentit mikrobit
<i>Staphylococcus aureus</i> – metisilliiniresistentit ja erytromysiiniresistentit kannat <i>Streptococcus pneumoniae</i> – penisilliiniresistentit kannat <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> spp.

* Kliininen teho herkkiä eristettyjä mikrobeja vastaan on osoitettu hyväksytyjen kliinisten käyttöaiheiden kohdalla.

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Atsitromysiinin biologinen hyötöosuus on noin 37 % suun kautta otetun annoksen jälkeen.

Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2 - 3 tuntia lääkkeen ottamisesta.

Jakautuminen

Suun kautta annostelun jälkeen atsitromysiini jakautuu kauttaaltaan elimistöön. Farmakokineettiset tutkimukset ovat osoittaneet kudoksista mitattujen atsitromysiinipitoisuuksien olevan merkittävästi suuremmat (jopa 50-kertaiset) kuin plasmasta mitatut. Tämä viittaa siihen, että lääkeaine sitoutuu voimakkaasti kudoksiin.

Pitoisuudet kohde-elimissä, kuten keuhkoissa, nielurisoissa ja eturauhasessa ylittävät MIC₉₀-arvon todennäköisille patogeeneille 500 milligramman kerta-annoksen jälkeen.

Atsitromysiinin proteiineihin sitoutuminen vaihtelee riippuen lääkeaineen pitoisuuksista seerumissa (sitoutuminen vaihtelee 52 %:sta lääkeainepitoisuudella 0,05 mg/l 12 %:iin lääkeainepitoisuudella 0,5 mg/ml). Vakaan tilan jakautumistilavuus on 31,1 l/kg.

Eliminaatio

Plasmasta mitattu eliminaation puoliintumisaika on hyvin lähellä kudoksista mitattua puoliintumisaikaa, joka on 2 - 4 vuorokautta.

Suonensisäisestä annoksesta noin 12 % eritty muuttumattomana virtsaan kolmen päivän aikana.

Ihmisen sapesta mitattiin suuria pitoisuuksia muuttumatonta atsitromysiiniä. Samalla havaittiin myös kymmenen metaboliittia (metaboliitit muodostuvat N- ja O-demetylaation, desosamiini- ja aglykonirenkaiden hydroksylaation ja kladiinosikonjugaatin pilkkoutumisen kautta).

Nestekromatografian ja mikrobiologisten tutkimusmenetelmien arviointi osoittaa, että metabolitit ovat mikrobiologisesti inaktiiveja.

Koe-eläinten fagosyyteissä havaittiin suuria atsitromysiinipitoisuuksia. On myös osoitettu, että aktiivisen fagosytoosin aikana vapautuu suurempia atsitromysiinipitoisuuksia kuin inaktiivisen fagosytoosin aikana. Koe-eläimillä tämän prosessin osoitettiin osallistuvan atsitromysiinin akkumuloitumiseen infektoituneessa kudoksessa.

Erityispotilasryhmien farmakokinetiikka

Munuaisten vajaatoiminta

1 g:n suuruisen atsitromysiinikerta-annoksen jälkeen lievistä tai keskivaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta (glomerulusten suodattumisnopeus 10 - 80 ml/min) kärsivien henkilöiden verestä mitattiin keskimäärin 5,1 % suuremmat C_{max}- ja 4,2 % suuremmat AUC₀₋₁₂₀-arvot verrattuna normaalin munuaistoiminnan (glomerulusten suodattumisnopeus > 80 ml/min) omaavien henkilöiden verestä mitattuihin arvoihin. Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä henkilöillä C_{max}-arvo oli 61 % suurempi ja AUC₀₋₁₂₀-arvo 33 % suurempi kuin normaalin munuaisten omaavien henkilöiden vastaavat arvot.

Maksan vajaatoiminta

Lievän tai keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ei ole nähty viitteitä merkittävistä muutoksista atsitromysiinin farmakokinetiikassa verrattuna farmakokinetiikkaan normaalin maksatoiminnan yhteydessä. Näillä potilailla atsitromysiinin erittyminen virtsaan näyttäisi olevan tavallista suurempi. Syynä voisi mahdollisesti olla vähentyneen maksapuhdistuman kompensoituminen.

Vanhuksset

Iäkkäiden miesten farmakokinetiikka osoittautui samanlaiseksi kuin nuorten aikuisten farmakokinetiikka. Iäkkäillä naisilla sen sijaan mitattiin tavallista suuremmat huippupitoisuudet (noin 30 - 50 % tavallista suuremmat) plasmassa. Merkittävää akkumuloitumista ei kuitenkaan havaittu.

Imeväisikäiset, leikki-ikäiset, 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 ihmisillä. 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 odotusarvojen rajoissa.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa, joissa käytetyt annokset olivat suuria (johtivat yli 40-kertaisiin lääkeainepitoisuuksiin veressä verrattuna kliinisen käytön yhteydessä odotettavissa oleviin pitoisuuksiin), atsitromysiinin todettiin aiheuttaneen korjautuvaa fosfolipidoosia, johon tavallisesti ei liittynyt mitään havaittavia toksikologisia seuraamuksia. Löydöksen merkityksestä atsitromysiiniä suositusten mukaisesti käyttäville ihmisille ei ole tietoa.

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

Mutageenisuus:

Geneettisestä tai kromosomaalisesta mutageenisuudesta ei saatu todisteita *in vivo* ja *in vitro* -koemalleissa.

Lisääntymistoksisuus:

Hiiren ja rotan alkiotoksisuustutkimuksissa ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Rotilla päivittäiset atsitromysiiniannokset (joko 100 mg/kg tai 200 mg/kg) johtivat pieneen hidastumiseen alkoiden luuston luutumisen ja emojen painonnousussa. Rotilla suoritetuissa peri-/postnataalisissa tutkimuksissa havaittiin lievää kehittymisen hidastumista ja refleksien kehittymisen viivästymistä annostuksilla ≥ 50 mg atsitromysiiniä/kg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Sakkarooosi
Ksantaanikumi
Hydroksipropyyliselluloosa
Trinatriumfosfaatti, vedetön
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E551)
Aspartaami (E951)
Cream caramel -aromi
Titaanidioksidi (E171)

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto aika

Avaamaton jauhepullo: 36 kuukautta.
Käyttövalmis suspensio: 10 päivää.

6.4. Säilytys

Avaamaton pullo: Säilytä alle 30 °C.
Käyttövalmis suspensio: Säilytä alle 25 °C.

6.5. Pakkaustyypit ja pakkauskoost

HDPE-pullo, jossa lapsiturvallinen PP/PE-korkki ja sinettirengas.
PE/PP-mittaruisku (10 ml), jossa asteikko 0,25 ml välein.

Pullon sisältö käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen: 15 ml (600 mg), 20 ml (800 mg), 22,5 ml (900 mg), 30 ml (1200 mg) tai 37,5 ml (1500 mg).

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Suspension valmistus:

Ravista pulloa jauheen irrottamiseksi seinämiltä. Lisää alla mainittu vesimäärä jauheen joukkoon.

15 ml pullo (600 mg): lisää 7,5 ml vettä.

20 ml pullo (800 mg): lisää 10,0 ml vettä.

22,5 ml pullo (900 mg): lisää 11,0 ml vettä.

30 ml pullo (1200 mg): lisää 15,0 ml vettä.

37,5 ml pullo (1500 mg): lisää 18,5 ml vettä.

Ravista hyvin kunnes on saatu valkoinen tai lähes valkoinen, homogeeninen liuos. Lääkkeen antamiseksi ruiskuadapteri tulee asettaa pullon kaulaan ja sulkija avata.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S

C.F. Tietgens Boulevard 40

DK-5220 Odense SØ

Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

22911

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.09.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.01.2012