

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Azithromycin STADA 250 mg, kalvopäällysteinen tabletti

Azithromycin STADA 500 mg, kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

250 mg kalvopäällysteinen tabletti:

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

500 mg kalvopäällysteinen tabletti:

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

Apuaine: Soijalesitiini

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

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

500 mg kalvopäällysteinen tabletti: valkoinen tai melkein valkoinen, soikea ja kalvopäällysteinen. Tabletin toisella puolella on syvä jakouurre ja sen toisella puolella ns. tavallinen jakouurre.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Azithromycin STADA on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon tilanteissa, joissa tauti on atsitromysiinille herkkien mikrobin aiheuttama (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- akuutti bakteerien aiheuttama (asianmukaisesti diagnosoitu) sinuiitti
- bakteerien aiheuttama akuutti (asianmukaisesti diagnosoitu) välikorvatulehdus
- faryngiitti, tonsilliitti
- kroonisen (asianmukaisesti diagnosoidun) bronkiitin akuutti paheneminen
- lievä tai kohtalaisen vaikea keuhkokuume (ei sairaalainfektio)
- ihon ja pehmytkudosten infektiot
- komplisoitumattomat *Chlamydia trachomatis* aiheuttamat virtsaputken tai kohdunkaulan tulehdukset.

Viralliset paikalliset ohjeet on huomioitava, esim. antibioottien oikeaa käyttöä ja määräämistä koskevat kansalliset suositukset.

Atsitromysiiniä ei pidä käyttää ensisijaisena lääkkeenä infektioiden empirisessä hoidossa sellaisilla alueilla, joilla resistenttien isoalttien esiintyvyys on 10 % tai enemmän.

4.2. Annostus ja antotapa

Azithromycin STADA tulee antaa päivittäisenä kerta-annoksena. Tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa.

Aikuiset

Komplisoitumattomissa *Chlamydia trachomatiksen* aiheuttamissa virtsaputken- ja kohdunkaulan infektioiden 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.

Iäkkäät potilaat

Vanhuksille voidaan käyttää samaa annostusta kuin nuoremmille potilaille.

Lapset

Azithromycin STADA -tabletteja saa antaa vain yli 45 kiloa painaville lapsille käyttäen aikuisten tavanomaista annostusta. Alle 45 kiloa painaville lapsille voidaan käyttää muuta atsitromysiinin annosmuotoa, esim. suspensiota.

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

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

4.3. Vasta-aiheet

Atsitromysiinin käyttö on vasta-aiheista potilailla, jotka ovat yliherkkiä atsitromysiinille, erytromysiinille tai jollekin toiselle makrolidi- tai ketolidiryhmän antibiootille, soijalesitiinille tai jollekin valmisteeseen sisältämälle apuaineelle (ks. kohta 6.1. Apuaineet).

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Harvinaisia vakavia allergisia reaktioita, mukaan lukien angioneuroottinen edeema ja anafylaksia (harvoin fataali) on raportoitu erytromysiinillä ja muilla makrolideilla. Jotkut näistä atsitromysiinin aiheuttamista 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). Joillakin näistä potilaista on ollut jokin maksasairaus jo ennestään tai ovat käyttäneet muita maksatoksisia valmisteita.

Maksakokeet ja -tutkimukset tulisi tehdä tapauksissa, joissa ilmenee merkkejä maksan toimintahäiriöstä, kuten esim. nopeasti kehittyvää voimattomuutta, johon liittyy keltaisuutta, tummavirtsaisuutta, verenvuototaipumusta tai hepaattista enkefalopatiaa. Atsitromysiinin anto on keskeytettävä, jos maksan toimintahäiriöitä on kehittynyt.

Potilailla, jotka ovat saaneet ergotamiini johdannaisia samanaikaisesti joidenkin makrolidien kanssa, on havaittu ergotismia. Torajyvän ja atsitromysiinin välisestä mahdollisesta yhteisvaikutuksesta ei ole tietoa. Koska ergotismien mahdollisuus on teoriassa olemassa, atsitromysiiniä ja ergotamiini johdannaisia ei tulisi käyttää samanaikaisesti.

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.

Pseudomembranoottista koliittia on raportoitu makrolidiantibioottien käytön yhteydessä. Tämä on huomioitava niiden potilaiden kohdalla, jotka sairastuvat ripuliin atsitromysiinihoidon aloittamisen jälkeen. Jos atsitromysiini aiheuttaa pseudomembranoottista koliittia, peristaltiikkaa vähentävät lääkkeineet ovat vasta-aiheisia.

Edellä mainittujen indikaatioiden hoitamisen yhteydessä ei ole tietoja atsitromysiinin turvallisuudesta ja tehokkuudesta pitkäaikaisessa käytössä. Tiheästi toistuvien infektioiden ilmaantuessa on harkittava hoitoa jollain toisella antibiootilla.

Käyttö munuaisten vajaatoiminnassa: Annostusta ei ole tarpeen muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR 10-80 ml/min). Varovaisuutta on syytä noudattaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR < 10 ml/min) sairastavilla potilailla, koska 33% kasvu atsitromysiinin systeemisessä altistuksessa on havaittu (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). Siksi atsitromysiiniä ei tulisi käyttää:

- 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
- potilailla joilla on elektrolyyttitasapainohäiriöitä, etenkin hypokaleemiaa tai hypomagnesemiaa
- potilailla joilla on kliinisesti merkittävää bradykardiaa, sydämen rytmihäiriöitä tai vaikea sydämen vajaatoiminta

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 STADA:n turvallisuutta ja tehoa ole osoitettu.

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

Keuhkokuume

Johtuen esiin tulleesta *Stafylococcus pneumoniaen* resistenssistä makrolideja vastaan, atsitromysiini ei ole avohoidossa ensisijainen lääke keuhkokuumeen hoidossa. Sairaaloissa atsitromysiiniä tulisi käyttää keuhkokuumeen hoidossa vain yhdessä muiden asianmukaisten antibioottien kanssa.

Iho- ja pehmytkudosinfektiot

Pääasiallinen pehmytkudosinfektioiden aiheuttaja *Stafylococcus aureus* on usein resistentti

atsitromysiini. Siksi herkkyysmääritys tulisi suorittaa ennen kuin pehmytkudosinfektion hoito atsitromysiinillä aloitetaan.

Sinuiitti

Atsitromysiini ei ole usein ensisijainen lääke sinuiitin hoidossa.

Akuutti välikorvatulehdus

Atsitromysiini ei ole usein ensisijainen lääke akuutin välikorvatulehduksen hoidossa.

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

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

Protrombiiniajan seurantatiheyteen tulee kiinnittää huomiota oraalisten antikoagulanttien samanaikaisen käytön yhteydessä.

Atsitromysiini ei ole indikoitu tulehtuneiden palovammojen hoitoon.

Azithromycin STADA kalvopäällysteiset tabletit eivät sovi vaikeiden, nopeasti veren suurta antibioottipitoisuutta vaativien infektioiden hoitoon.

Makrolidien ristiresistenttistä johtuen alueilla, joissa esiintyy paljon erytromysiiniresistenssiä, on erityisen tärkeää huomioida atsitromysiinille tai muille antibiooteille altistuminen (kts. kohta 5.1)

Pitkäaikaiskäyttö

Atsitromysiinin turvallisuudesta tai tehosta ei ole kokemusta mainituissa indikaatioissa. Nopeasti uusiutuvissa infektioissa, hoitoa toisella antibiootilla tulisi harkita.

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 %. Potilaiden, jotka saavat sekä atsitromysiiniä että antasidieja, ei tulisi ottaa lääkkeitä samanaikaisesti. 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.

Didanosiini

Verrattuna lumelääkkeeseen päivittäisillä 1200 mg:n atsitromysiiniannoksilla ja 400 mg didanosiiiniannoksilla ei näyttänyt olevan vaikutusta didanosiiinin 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

munuais erityykseen. 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 inaktivaatiota sytokromi-metaboliitti-kompleksin kautta tapahdu.

Torajyvääkaloidit

Torajyvääkaloidien ja joidenkin makrolidiryhmän antibioottien samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa ergotismia. Torajyvääkaloidien ja atsitromysiinin välisistä yhteisvaikutuksista ei ole tietoa. Ergotismin kehittymisen mahdollisuus on olemassa, joten atsitromysiiniä ja torajyvääkaloidia ei tule ottaa samanaikaisesti.

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

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, protrombiinajan 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.

Efavirensi: Atsitromysiinin 600 mg yksittäisannoksen ja efavirensin 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 annettun 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 atsitromysiiniä ei ollut vaikutusta metyyliiprednisolonin farmakokineetiikkaan.

Midatsolaami

Terveille vapaaehtoisille annettaessa 500 mg atsitromysiiniä päivässä 3 päivää ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia midatsolaamin 15 mg kerta-annoksen farmakokineetiikassa 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 atsitromysiiniä ja rifabutiinilla. Vaikka neutropeniaa on yhdistetty rifabutiinin käyttöön, syy-yhteyttä samanaikaiseen atsitromysiinin käyttöön ei ole voitu vahvistaa (ks. kohta 4.8).

Sildenafil

Normaaleilla ja terveillä vapaaehtoisilla miehillä ei havaittu atsitromysiinin (500 mg päivässä 3 päivää) vaikuttavan sildenafilin 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.

Triatsolaami

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 (160 mg/800 mg) 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. Atsitromysiinipitoisuudet seerumissa vastasivat muissa tutkimuksissa mitattuja pitoisuuksia.

Sisapridi

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

Astemitsoli, alfentaniili

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

vaikutus voimistuu yhteiskäytössä makrolidiantibiootti erytromysiinin kanssa.

Proteaasi-inhibiittorit

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

4.6. Raskaus ja imetys

Raskaus

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.

Imetys

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.

Atsitromysiinin käyttöön mahdollisesti tai luultavasti liittyvät haittavaikutukset kliinisten kokeiden ja kauppaantuonnin jälkeisen seurannan perusteella:

Elinjärjestelmä-luokitus	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot			Kandidaasi, suun kandidaasi, emätintulehdus			Pseudomembranootin koliitti (ks. 4.4.)
Veri- ja imukudos			Leukopenia, neutropenia			Trombosytopenia, hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä			Angioedeema, yliherkkyys			Anafylaksia (ks.4.4)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Anoreksia				
Psyykkiset häiriöt			Hermostuneisuus	Agitaatio		Agressiivisuus, ahdistuneisuus

Hermosto		Huimaus, päänsärky, parestesia, makuaistin häiriöt	Heikentynyt tunto, uneliaisuus, unettomuus			Heitehuimaus, kouristukset, psykomotorinen yliaktiivisuus, hajutai makuaistin muutos, Myasthenia gravis (ks. 4.4)
Silmät		Näköaistin heikkeneminen				
Kuulo ja tasapainoelin		Kuurous	Kuulon heikkeneminen, tinnitus	Asentohuimaus		
Sydän			Sydämentykytys			Kääntyvien kärkien kammiotakyardia (ks. 4.4), rytmihäiriöt (ks.4.4) mukaanlukien kammiotakyardia
Verisuonisto						Hypotensio
Ruuansulatuse limistö	Ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ilmavaivat	Oksentelu, ruuansulatushäiriöt	Mahatulehdus, ummetus			Haimatulehdus, kielen värjäytyminen
Maksa ja sappi			Maksatulehdus	Epänormaalia maksan toimintaa		Maksan vajaatoiminta (ks. 4.4)** , vaikeaoireinen maksatulehdus, maksakuolio, kolestaattinen ikterus
Iho ja ihonalainen kudus		Ihottuma, kutina	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, valoherkkyys, urtikaria			Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, monimuotoinen punavihoittuma
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkivut				
Munuaiset ja virtsatiet						Akuutti munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinefriitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kipu pistoskohdassa , * tulehdus pistoskohdassa,* väsymys	Rintakipu, turvotus, huonovointisuus, voimattomuus			
Tutkimukset		Lymfosyytien väheneminen, eosinofiilien lisääntyminen, veren bikarbonaatin	Aspartaatti aminotransferaasien lisääntyminen, alaniini aminotransferaasien lisääntyminen, veren			QT-ajan pidentyminen elektrokardiogrammissa (ks. 4.4)

		vähene- minen	bilirubiinin, urean , kreatiniinin, kaliumin lisääntyminen			
--	--	------------------	--	--	--	--

*koskee vain jauhetta infuusioliuosta varten

**joka on harvoin johtanut kuolemaan

4.9. Yliannostus

Käytettäessä suositeltuja annoksia suurempia annoksia haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin normaaliannosten jälkeen. Makrolidiantibioottien yliannostustapausten tunnusomaiset oireet olivat korjautuva kuulon menetys, voimakas pahoinvointi, oksentaminen ja ripuli. Yliannostustapauksissa mahahuuhtelu sekä yleiset oireenmukaiset ja elintoimintoja tukevat toimenpiteet ovat tarpeellisia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

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

Atsitromysiini on atsalidien ryhmään kuuluva makrolidiantibiootti. Atsitromysiini estää proteiinisynteesiä bakteereissa sitoutumalla ribosomaaliseen 50S-alayksikköön ja estäen peptidiketjujen translokaation ribosomissa. Atsitromysiini on tavallisesti bakteriostaattinen, mutta voi olla suurilla konsentraatioilla bakterisidinen tiettyjä mikro-organismeja vastaan. Atsitromysiini on aktiivinen monia grampositiivisia ja gramnegatiivisia aerobisia ja anaerobisia bakteereja sekä bakteeripatogeenia, kuten *Mycobacterium avium*-kompleksi, *Mycoplasma* spp., *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia* spp. ja *Campylobacter* spp, vastaan. Lisäksi atsitromysiini on aktiivinen alkueläinmikro-organismeja, kuten *Toxoplasma gondii*:ta vastaan.

Raja-arvot

NCCLS:n (National Committee of Clinical Laboratory Standards) mukaan vuonna 2001 atsitromysiiniherkkyyden raja-arvot on määritelty seuraavasti:

- herkät 2 µg/ml; kohtalaisen herkät 4µg/ml; resistentit ≥ 8 µg/ml
- *Haemophilus* spp.: herkät ≤ 4 µg/ml
- *Streptococcus pneumoniae* ja *Streptococcus pyogenes*.: herkät ≤ 0.5 µg/ml; kohtalaisen herkät 1 µg/ml; resistentit ≥ 2 µg/ml

Tällä hetkellä ei ole NCCLS:n suosittelemia raja-arvoja seuraaville: Enterobacteriaceae, Neisseria gonorrhoeae, Moraxella catarrhalis ja Mycobacterium avium –kompleksi.

Herkkyyys:

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

Laji	Hankitun resistenssin vaihteluväli (%)
Yleensä herkät lajit	

Grampositiiviset aerobit	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	-
<i>Listeria</i> spp.	-
<i>Staphylococcus aureus</i> Metisilliiniherkät	0-19
<i>Koagulaasinegatiivinen stafylokokki</i> Metisilliiniherkät	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Erytromysiiniherkät Penisilliiniherkät	5-37 - 3-23
<i>Streptococcus pyogenes</i> Erytromysiiniherkät	0-43 21
<i>Streptococci viridans</i> -ryhmä	20-32
Gramnegatiiviset aerobit	
<i>Bordetella pertussis</i>	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	0-2
<i>Haemophilus ducreyi</i>	-
<i>Legionella</i> spp.	-
<i>Moraxella catarrhalis</i> Erytromysiiniherkät Erytromysiinille kohtalaisen herkät	0-2 - -
<i>Pasteurella multocida</i>	-
Anaerobit	
<i>Clostridium perfringens</i>	-
<i>Fusobacterium</i> spp.	-
<i>Prevotella</i> spp.	-
<i>Porphyromonas</i> spp.	-
<i>Propionibacterium</i> spp.	-
Muut mikro-organismit	
<i>Borrelia burgdorferi</i>	-
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	-
<i>Chlamydia trachomatis</i>	-
<i>Helicobacter pylori</i>	-
<i>Mycobacterium avium</i> -kompleksi	-
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-
<i>Ureaplasma urelyticum</i>	-
Lajit, joilla hankittu resistenssi voi olla ongelma	
Grampositiiviset aerobit	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penisilliinille kohtalaiset herkät Penisilliiniresistentit Erytromysiinille kohtalaisen herkät	20-62 23-78 -
<i>Streptococcus pyogenes</i> Erytromysiinille kohtalaisen herkät	-
<i>Streptococci viridans</i> -ryhmä Penisilliinille kohtalaisen herkät	-
Gramnegatiiviset aerobit	
<i>Moraxella catarrhalis</i> Erytromysiiniresistentit	
Anaerobit	
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	-
Luonnostaan resistentit lajit	
Grampositiiviset aerobit	

<i>Corynebacterium</i> spp.	-
<i>Enterococcus</i> spp.	-
<i>Staphylococci</i> MRSA, MRSE	Resistentti
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Erytromysiiniresistentit Penisilliini- ja erytromysiiniresistentit	- -
<i>Streptococcus pyogenes</i> Erytromysiiniresistentit	-
<i>Streptococci viridans</i> -ryhmä Penisilliiniresistentit Erytromysiiniresistentit	- -
Gramnegatiiviset aerobit	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-
Anaerobit	
<i>Bacteroides fragilis</i> -ryhmä	-

Lisätiedot:

Mycobacterium avium –kompleksin (MAC) organismien tämänhetkiset herkkyysmääritykset käytettävät diagnostiset, saatavilla olevat, in vitro –menetelmät eivät ole yleisesti hyväksytyjä tai validoituja.

Erytromysiinille resistentit streptokokit ja stafylokokit ovat resistenttejä myös atsitromysiinille. Klaritromysiinin ja atsitromysiinin välillä ilmenee ristiresistenssiä *Mycobacterium avium* –kompleksin organismeihin.

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Kineettiset tutkimukset ovat osoittaneet kudoksista mitattujen atsitromysiinipitoisuuksien olevan merkittävästi korkeammat (jopa 50-kertaisesti) kuin plasmasta mitatut. Tämä viittaa siihen, että lääkeaine sitoutuu voimakkaasti kudoksiin (vakaan tilan jakautumistilavuus on noin 31 l/kg). Pitoisuudet kohde-elimissä, kuten keuhkoissa, nielurisoissa ja eturauhasessa ylittävät MIC₉₀-arvon todennäköisille patogeeneille 500 milligramman kerta-annoksen jälkeen.

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

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

Erittyminen

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

Tunnetut metaboliitit, jotka muodostuvat N- ja O-demetylaation, desosamiini- ja aglykonirenkaiden hydroksylaation ja kladinoosikonjugaatin pilkkoutumisen kautta, ovat mikrobiologisesti inaktiiveja. Viiden päivän hoidon jälkeen iäkkäillä (> 65 vuotiailla) vapaaehtoisilla koehenkilöillä havaittiin

hieman korkeampia (29 %) AUC-arvoja kuin nuoremmilla (< 45 vuotiailla), mutta ne eivät ole kliinisesti merkittäviä, eikä annoksen sovittamiseen ole tarvetta.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Munuaisten vajaatoiminta

Kun atsitromysiiniä annettiin suun kautta 1 g:n kerta-annos, keskimääräinen C_{max} suureni 5,1% ja keskimääräinen AUC_{0-120} suureni 4,2% lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus 10-80 ml/min) sairastavilla potilailla verrattuna henkilöihin, joilla on normaali munuaisten toiminta (GFR > 80 ml/min). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla keskimääräinen C_{max} suureni 61% ja keskimääräinen AUC_{0-120} 35% verrattuna normaaliin.

Maksan vajaatoiminta

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

Vanhuksset

Atsitromysiinin farmakokinetiikka oli iäkkäillä miehillä samanlaista kuin nuorilla aikuisilla, mutta iäkkäillä naisilla havaittiin korkeampia huippupitoisuuksia (30-50 % tavallista suuremmat) plasmassa. Merkittävää akkumuloitumista ei kuitenkaan havaittu.

Imeväiset,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. 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 40-kertaisia käytettyihin hoitoannoksiin verrattuna, atsitromysiinin todettiin aiheuttaneen palautuvaa fosfolipidoosia, johon tavallisesti ei liittynyt mitään havaittavia toksikologisia seuraamuksia. Ei ole todisteita siitä, että tällä olisi merkitystä tavalliselle atsitromysiinin käytölle ihmisellä.

Karsinogeenisuus

Pitkäaikaisia eläintutkimuksia ei ole tehty karsinogeenisten vaikutusten arvioimiseksi.

Mutageenisuus

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

Lisääntymistoksisuus

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tablettiydin:

mikrokiteinen selluloosa
esigelatinoitu tärkkelys
natriumtärkkelysglykolaatti
kolloidinen vedetön piidioksidi
natriumlauryylisulfaatti
magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

polyvinyylialkoholi
titaanidioksidi (E 171)
talkki
soijalesitiini
ksantaanikumi

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3. Kesto aika

3 vuotta.

6.4. Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC/Alumiini-läpipainopakkaus.

Pakkauskoot:

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

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

Kaikki pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Ei erityisohjeita

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
D-61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

250 mg: 18338

500 mg: 18339

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.1.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.11.2011