

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Azithromycin Orion 250 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää atsitromysiinidihydraattia, joka vastaa 250 mg atsitromysiiniä. Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää 5,4 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kapselinmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella ovat merkinnät ”AZ” ja ”250”. Tabletin koko on noin 13,7 x 6,8 mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Atsitromysiinille herkkien bakteerien aiheuttamat ylempien hengitysteiden infektiot (mukaan lukien sinuiitti, faryngiitti/tonsilliitti ja välikorvatulehdukset), alempien hengitysteiden infektiot (kuten bronkiitti ja pneumonia) sekä ihon ja pehmytkudosten infektiot.

*Chlamydia trachomatiksen* aiheuttamat komplisoitumattomat sukupuolitaudit miehillä ja naisilla (komplisoituneen klamydiainfektion merkkejä ovat kuume, alavatsakipu, resistenssi alavatsalla ja kohdun palpaatio- tai liikutteluarkuus).

Antibiioottihoidon yhteydessä on huomioitava antibioottiresistenssiä ja antimikrobisen hoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset/paikalliset ohjeet.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

#### Aikuiset

Atsitromysiinin kokonaisannos on 1 500 mg, joka jaetaan joko kolmelle vuorokaudelle (500 mg kerran vuorokaudessa) tai viidelle vuorokaudelle (1. päivänä otetaan 500 mg kerta-annoksena ja tämän jälkeen 250 mg kerran vuorokaudessa).

*Chlamydia trachomatiksen* aiheuttama sukupuolitauti: 1 000 mg suun kautta kerta-annoksena.

#### Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa. Iäkkäille potilaille käytetään samaa annosta kuin aikuispotilaille.

Iäkkäitä potilaita hoidettaessa suositellaan noudattamaan erityistä varovaisuutta, sillä heillä saattaa olla proarytmisen tila ja siten sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian kehittymisriski (ks. kohta 4.4).

### Pediatriset potilaat

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

### Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden munuaistoiminta on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt (GFR 10–80 ml/min). Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa atsitromysiiniä potilaille, joiden munuaistoiminta on vaikeasti heikentynyt (GFR < 10 ml/min) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### Maksan vajaatoimintapotilaat

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostus voi olla sama kuin potilailla, joiden maksa toimii normaalisti (ks. kohta 4.4).

### Antotapa

Azithromycin Orion -tabletit tulee ottaa kerran vuorokaudessa. Tabletit voi ottaa ruoan kanssa tai ilman sitä. Azithromycin Orion -tabletit tulee niellä kokonaisina.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (atsitromysiini), erytromysiinille tai jollekin muulle makrolidi- tai ketolidiryhmän antibiootille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### *Allergiset reaktiot*

Erytromysiinin ja muiden makrolidien tavoin atsitromysiinin on raportoitu aiheuttaneen harvoin vakavia allergisia reaktioita, kuten angioedeemaa ja anafylaksiaa (harvoin kuolemaan johtaneita), ja dermatologisia reaktioita, kuten akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysia (harvoin kuolemaan johtaneita) ja lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilista yliherkkysoireyhtymää (DRESS). Jotkut näistä reaktioista ovat aiheuttaneet toistuvia oireita ja vaatineet pitkäaikaisempaa tarkkailua ja hoitoa. Jos allerginen reaktio ilmenee, lääkehoito tulee keskeyttää ja aloittaa asianmukainen hoito. On huomioitava, että allergiset oireet voivat uusiutua, kun oireenmukainen hoito lopetetaan.

### *Maksan vajaatoiminta*

Koska maksa on atsitromysiinin ensisijainen eliminaatioreitti, atsitromysiinihoito tulee toteuttaa varovasti potilaille, joilla on merkittävä maksasairaus. Epänormaalia maksan toimintaa, hepatiittia, kolestaattista keltaisuutta, hepaattista nekroosia ja maksan vajaatoimintaa on raportoitu, ja näistä osa on johtanut potilaan kuolemaan. Tapauksia vaikeaoireisesta maksatulehduksesta, joka mahdollisesti johtaa hengenvaaralliseen maksan vajaatoimintaan, on raportoitu atsitromysiinin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Joillakin potilailla on saattanut olla aikaisempi maksasairaus tai he ovat saattaneet ottaa jotain toista maksatoksisista lääkeainetta.

Jos merkkejä tai oireita maksan toimintahäiriöstä ilmenee, kuten nopeasti kehittyvä voimattomuus, johon liittyy keltaisuutta, virtsan tummumista, verenvuototaipumusta tai hepatoenkefalopatiaa, maksan toimintakokeet /-tutkimukset pitää tehdä välittömästi. Atsitromysiinin antaminen pitää lopettaa, jos maksan toimintahäiriötä ilmenee.

Lääkettä ei pidä antaa vaikeaa maksasairautta poteville potilaille. Tällaisten potilaiden atsitromysiinihoidosta ei ole tehty tutkimuksia.

### *Ergotalkaloidit*

Ergotalkaloidien ja makrolidiryhmän antibioottien samanaikaisen käytön on todettu nopeuttavan ergotismien kehittymistä. Ergotalkaloidien ja atsitromysiinin välisiä interaktioita ei ole tutkittu. Ergotismien kehittyminen on kuitenkin teoreettisesti mahdollista, joten atsitromysiiniä ja ergotalkaloidijohdannaisia ei tule käyttää samanaikaisesti.

### *Superinfektiot*

Kuten yleensäkin antibioottihoitojen yhteydessä huomiota tulee kiinnittää mahdollisiin epäherkkien taudinaiheuttajiin, kuten sienten, aiheuttamiin superinfektioiden oireisiin.

### *Clostridium difficile -ripuli*

Lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, atsitromysiini mukaan lukien, käytön yhteydessä on raportoitu *Clostridium difficile* -ripulia, jonka vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Hoito bakteerilääkkeillä muuttaa koolonin normaaliflooraa, mikä johtaa *C. difficile*n liikakasvuun.

*C. difficile* tuottaa toksineja A ja B, jotka vaikuttavat *Clostridium difficile* -ripulin kehittymiseen. Erittäin voimakkaita toksineja tuottavat *C. difficile* -kannat lisäävät sairastuvuutta ja kuolleisuutta, koska tällaiset infektiot saattavat vastata huonosti mikrobilääkehoitoon ja vaatia kolektomian.

*Clostridium difficile* -ripulin mahdollisuus on otettava huomioon aina, jos potilaalla ilmenee ripulia antibioottien käytön jälkeen. Tarkat esitiedot ovat tarpeen, koska *Clostridium difficile* -ripulia on ilmoitettu yli kahden kuukauden kuluttua bakteerilääkkeen annosta.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Potilailla, joiden munuaistoiminta on lievästi heikentynyt (kreatiniinin puhdistuma >40 ml/min), annoksen tarkistaminen ei ole tarpeen. Systeeminen altistus atsitromysiinille suureni 33 % potilailla, joiden munuaistoiminta oli vaikeasti heikentynyt (GFR <10 ml/min) (ks. kohta 5.2).

### *Sydän*

Muilla makrolideilla, atsitromysiini mukaan lukien, toteutetussa hoidossa on esiintynyt sydämen repolarisaation ja QT-ajan pidentymistä, mihin liittyy sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian kehittymisriski (ks. kohta 4.8). Koska alla mainitut tilat voivat johtaa kammiorytmihäiriöiden riskin lisääntymiseen (kääntyvien kärkien takykardia mukaan lukien), mikä voi johtaa sydänpysähdykseen (joskus kuolemaan johtava), tulee varovaisuutta noudattaa annettaessa atsitromysiiniä potilaille (erityisesti naiset ja iäkkäät), joilla on proarytmien tila, kuten potilaille, joilla on:

- synnynnäinen tai todettu pidentynyt QT-aika
- käytössä samanaikaisesti muita lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa, kuten ryhmän IA rytmihäiriölääkkeet (kinidiini ja prokainamidi) ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (dofetilidi, amiodaroni ja sotaloli), sisapridi ja terfenadiini, psykoosilääkkeet (kuten pimotsidi), masennuslääkkeet (kuten sitalopraami) ja fluorokinolonit (kuten moksifloksasiini ja levofloksasiini)
- elektrolyyttihäiriö, erityisesti, jos potilaalla on hypokalemia tai hypomagnesemia
- kliinisesti merkittävä bradykardia, sydämen rytmihäiriö tai vaikea sydämen vajaatoiminta.

### *Myasthenia gravis*

Atsitromysiiniä saaneilla potilailla on raportoitu *myasthenia gravis* -oireiden pahentumista ja myasteenisen oireyhtymän ilmaantumista (ks. kohta 4.8).

### *Pediatriset potilaat*

Atsitromysiinin tehoa ja turvallisuutta lasten *Mycobacterium avium* kompleksi -infektioiden (MAC) hoidossa ei ole varmistettu.

### *Neisseria gonorrhoeae -bakteerin aiheuttamat sukupuolielinten infektiot*

Hoidosta vastaa erikoislääkäri tai hoito on toteutettava yhteistyössä erikoislääkärin kanssa paikallisten

hoitosuosituksen mukaisesti. Antibiootin valinnassa ja annostuksessa on huomioitava taudinaiheuttajan resistenssitilanne.

#### *Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia*

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### *Antasidit*

Farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa selvitettiin antasidin ja atsitromysiinin samanaikaisen annon vaikutuksia, atsitromysiinin biologinen kokonaishyötyosuus ei muuttunut, vaikka seerumista mitatut atsitromysiinin huippupitoisuudet pienenevät noin 24 %. Atsitromysiiniä ja antasidia käyttävien potilaiden ei tule ottaa näitä lääkkeitä samanaikaisesti. Antasidi tulee ottaa joko vähintään yksi tunti ennen atsitromysiiniä tai aikaisintaan kaksi tuntia sen jälkeen.

#### *Setiritsiini*

Terveille vapaaehtoisille samanaikainen atsitromysiinin (5 päivän hoito) ja setiritsiinin (20 mg, vakaa tila) anto ei aiheuttanut farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia eikä merkittäviä QT-ajan muutoksia.

#### *Didanosiini (Dideoksi-inosiini)*

Kun kuudelle HIV-positiiviselle henkilölle annettiin samanaikaisesti atsitromysiiniä (1 200 mg/vrk) ja didanosiinia (400 mg/vrk), se ei vaikuttanut didanosiinin vakaan tilan farmakokinetiikkaan lumelääkkeeseen verrattuna.

#### *Digoksiini ja kolkisiini (P-glykoproteiinisubstraatit)*

Makrolidiantibioottien (atsitromysiini mukaan lukien) ja P-glykoproteiinin substraattien (kuten digoksiini ja kolkisiini) samanaikaisen käytön on raportoitu johtaneen P-glykoproteiinisubstraatin pitoisuuden nousuun seerumissa. Tämä tulee ottaa huomioon, jos atsitromysiiniä annetaan samanaikaisesti P-glykoproteiinisubstraatin kuten digoksiinin kanssa. Kliininen seuranta sekä mahdollisesti seerumin digoksiinipitoisuuden seuranta on tarpeen atsitromysiinihoidon aikana ja sen lopettamisen jälkeen.

#### *Tsidovudiini*

Atsitromysiinin 1 000 mg:n kerta-annokset ja 1 200 mg:n tai 600 mg:n kerrannaisannokset eivät juurikaan vaikuttaneet tsidovudiinin tai sen glukuronidimetaboliitin farmakokinetiikkaan plasmassa tai erittymiseen virtsaan. Atsitromysiini kuitenkin suurensi fosforyloidun tsidovudiinin (kliinisesti aktiivinen metaboliitti) pitoisuuksia ääreisverenkierron yksitumaisissa soluissa. Löydöksen kliininen merkitys on epäselvä, mutta siitä saattaa olla potilaille hyötyä.

Atsitromysiinillä ei ole merkittäviä 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 inaktivoidu sytokromi-metaboliittikompleksin kautta.

#### *Ergotalkaloidit*

Atsitromysiiniä ja ergotalkaloidijohdannaisia samanaikaisesti käytettäessä yhteisvaikutusten esiintyminen on teoreettisesti mahdollista (ks. kohta 4.4).

#### *Sytokromi P450 -järjestelmä*

Farmakokineettisiä tutkimuksia on tehty antamalla samanaikaisesti atsitromysiiniä ja seuraavia lääkkeitä, joiden tiedetään metaboloituvan sytokromi P450 -järjestelmän kautta.

#### *Atorvastatiini*

Atorvastatiinin (10 mg/vrk) ja atsitromysiinin (500 mg/vrk) samanaikainen käyttö ei muuttanut

atorvastatiinin pitoisuutta plasmassa (HMG CoA-reduktaasin inhibitiomäärityksen perusteella). Markkinoille tulon jälkeen on kuitenkin raportoitu raskauden lopetusta potilailla, jotka ovat käyttäneet atsitromysiiniä samanaikaisesti statiinien kanssa.

#### *Karbamatsepiini*

Farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa terveet vapaaehtoiset saivat samanaikaisesti atsitromysiiniä ja karbamatsepiiniä, ei havaittu merkittäviä muutoksia karbamatsepiinin tai sen aktiivisten metaboliittien pitoisuuksissa plasmassa.

#### *Simetidiini*

Farmakokineettisessä tutkimuksessa simetidiinillä ei havaittu olevan vaikutusta atsitromysiinin farmakokinetiikkaan, kun sitä annettiin kerta-annoksena kaksi tuntia ennen atsitromysiinin antoa.

#### *Suun kautta otettavat kumariinityypiset antikoagulantit*

Atsitromysiini ei muuttanut varfariinin 15 mg kerta-annoksen antikoagulanttivaikutusta farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa, johon osallistui terveitä vapaaehtoisia tutkimushenkilöitä. Atsitromysiinin ja suun kautta otettavien kumariinityyppisten antikoagulanttien samanaikaisen käytön yhteydessä on markkinoille tulon jälkeen raportoitu antikoagulaation voimistumista. Vaikka syy-seuraussuhdetta ei olekaan vahvistettu, protrombiiniajan seuranta-tiheyden on kiinnitettävä huomiota atsitromysiinin ja suun kautta otettavien kumariinityyppisten antikoagulanttien yhteiskäytössä.

#### *Siklosporiini*

Kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille 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  $AUC_{0-5}$  suurenevät merkittävästi. Siksi hoitotilannetta tulisi arvioida tarkoin, ennen kuin näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti. Jos yhteiskäyttö on tarpeen, siklosporiinin pitoisuuksia on seurattava ja annosta sovitettava tarpeen mukaan.

#### *Efavirentsi*

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun atsitromysiinin kerta-annos (600 mg) annettiin samanaikaisesti efavirentsin (400 mg/vrk seitsemän päivän ajan) kanssa.

#### *Flukonatsoli*

Atsitromysiinin kerta-annos (1 200 mg) ei vaikuttanut samanaikaisesti annetun flukonatsolin kerta-annoksen (800 mg) farmakokinetiikkaan. Samanaikaisesti annetulla flukonatsolilla ei ollut vaikutusta atsitromysiinin kokonaisaltistukseen eikä puoliintumisaikaan. Atsitromysiinin  $C_{\max}$ -arvossa havaittiin kuitenkin kliinisesti merkityksetön pienentyminen (18 %).

#### *Indinaviiri*

Atsitromysiinillä ei ollut tilastollisesti merkittävää vaikutusta indinaviirin farmakokinetiikkaan, kun atsitromysiiniä annettiin kerta-annoksena (1 200 mg) ja indinaviiria 800 mg kolme kertaa päivässä viiden päivän ajan.

#### *Metyyliprednisoloni*

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa atsitromysiinillä ei ollut merkittävää vaikutusta metyyli-prednisolonin farmakokinetiikkaan.

#### *Midatsolaami*

Terveillä vapaaehtoisilla atsitromysiinin (500 mg/vrk 3 päivän ajan) samanaikainen käyttö ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä muutoksia midatsolaamin (15 mg kerta-annos) farmakokinetiikkaan ja farmakodynamiikkaan.

#### *Nelfinaviiri*

Atsitromysiinin (1 200 mg) ja nelfinaviirin (3x750 mg/vrk, vakaa tila) samanaikaisen annon seurauksena atsitromysiinin pitoisuus suureni. Kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia ei havaittu eikä annosta ole tarpeen muuttaa.

#### *Rifabutiini*

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

#### *Sildenafil*

Terveillä miespuolisilla vapaaehtoisilla atsitromysiinin (500 mg/vrk 3 päivän ajan) ei havaittu muuttavan sildenafilin tai sen pääasiallisen veressä kiertävän metaboliitin AUC- ja  $C_{max}$  -arvoja.

#### *Terfenadiini*

Farmakokineettisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu atsitromysiinin ja terfenadiinin välisiä yhteisvaikutuksia. Muutamassa harvinaisessa tapauksessa yhteisvaikutusten mahdollisuutta ei voitu kuitenkaan täysin sulkea pois, tosin yhteisvaikutuksen ilmenemisestä ei myöskään ollut mitään spesifistä näyttöä. Atsitromysiiniä pitää käyttää varoen yhdessä terfenadiinin kanssa.

#### *Teofylliini*

Vitteitä kliinisesti merkittävistä farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista ei ole havaittu, kun atsitromysiiniä ja teofylliiniä on annettu samanaikaisesti terveille vapaaehtoisille.

#### *Triatsolaami*

14 terveellä vapaaehtoisella atsitromysiinin (500 mg 1. päivänä ja 250 mg 2. päivänä) ja triatsolaamin (0,125 mg 2. päivänä) samanaikainen käyttö ei vaikuttanut merkittävästi triatsolaamin farmakokineettisiin muuttujiin verrattuna triatsolaamiin ja plaseboon.

#### *Trimetopriimi/sulfametoksatsoli*

Trimetopriimin ja sulfametoksatsolin huippupitoisuuksissa, kokonaisaltistuksessa ja erittymisessä virtsaan ei todettu merkittäviä muutoksia, kun trimetopriimi/sulfametoksatsolia (160 mg/800 mg) annettiin 7 päivän ajan ja seitsemäntenä päivänä annettiin 1 200 mg atsitromysiiniä. Atsitromysiinin pitoisuus seerumissa oli samansuuruinen kuin muissa tutkimuksissa havaittu pitoisuus.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Atsitromysiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoja. Eläimillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa atsitromysiinin osoitettiin kulkeutuvan istukan läpi, mutta teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu. Atsitromysiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu. Sen vuoksi atsitromysiiniä tulee käyttää raskauden aikana vain, jos siitä koituvien hyötyjen arvioidaan olevan suuremmat kuin mahdolliset riskit.

### Imetys

Atsitromysiinin on todettu erittyvän äidinmaitoon, mutta imettävillä naisilla ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia, joissa olisi selvitetty atsitromysiinin äidinmaitoon erittymisen farmakokinetiikkaa. Atsitromysiiniä tulee käyttää imettävien naisten hoitoon vain sellaisissa tapauksissa, joissa lääkäri arvioi mahdollisten hyötyjen ylittävän mahdolliset imeväiseen kohdistuvat riskit.

### Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa havaittiin raskausmäärien laskua atsitromysiinin antamisen jälkeen. Tämän merkitystä ihmisille ei tunneta.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Atsitromysiiniin ei ole todettu vaikuttavan ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Alla olevassa taulukossa esitetään haittavaikutukset, joita on ilmennyt kliinisissä tutkimuksissa tai atsitromysiini valmistajien markkinoille tulon jälkeen. Markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset on *kursivoitu*. Haittavaikutukset on ryhmitelty elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin. Esiintymistiheydet ovat hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
<b>Infektiot</b>			<i>Hiivatulehdus</i> <i>Emätininfektio</i> Keuhkokuume Sieni-infektio Bakteeri-infektio Nielutulehdus Gastroenteriitti Hengitysoireet Nuha Suun hiivatulehdus		<i>Pseudomembranoottinen koliitti</i> (ks. kohta 4.4)
<b>Veri ja imukudos</b>			Leukopenia Neutropenia Eosinofilia		<i>Trombosytopenia</i> Hemolyyttinen anemia
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Angioedeema Yliherkkyyks		<i>Anafylaktinen reaktio</i> (ks. kohta 4.4)
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>			<i>Anoreksia</i>		
<b>Psyykkiset häiriöt</b>			<i>Hermostuneisuus</i> Unettomuus	<i>Kiihtyneisyys</i>	<i>Aggressio</i> <i>Ahdistus</i> Sekavuustila Hallusinaatio
<b>Hermosto</b>		<i>Päänsärky</i>	<i>Pyörrytys</i> <i>Uneliaisuus</i> Makuhäiriö <i>Tuntohäiriö</i>		<i>Pyörtyminen</i> <i>Kouristukset</i> <i>Hypestesia</i> <i>Psykomotorinen yliaktiivisuus</i> <i>Haistamiskyvyttömyys</i> <i>Maistamiskyvyttömyys</i> <i>Haistamisharha</i> Myasthenia gravis (ks. kohta 4.4)
<b>Silmät</b>			Näkökyvyn huononeminen		
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>			Korvaoireet <i>Huimaus</i>		<i>Kuulon heikkeneminen, mukaan lukien kuurous ja/tai korvien soiminen</i>
<b>Sydän</b>			<i>Sydämentykytys</i>		<i>Kääntyvien kärkien takykardia</i> (ks. kohta 4.4) <i>Rytmihäiriö</i> (ks. kohta 4.4), <i>mukaan lukien kammiotakykardia</i>

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
					<i>Elektrokardio-grammissa pidentynyt QT-aika (ks. kohta 4.4)</i>
<b>Verisuonisto</b>			Kuumat aallot		<i>Hypotensio</i>
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			Hengenahdistus Nenäverenvuoto		
<b>Ruoansulatus-elimistö</b>	<i>Ripuli</i>	<i>Oksentelu</i> Vatsakipu Pahoinvointi	<i>Ummetus</i> Ilmavaivat <i>Ruoansulatushäiriö</i> Gastriitti Nielemishäiriö Vatsan kiristys Suun kuivuminen Röyhtäily Suun haavaumat Syljen liikaeritys		<i>Haimatulehdus</i> <i>Kielen värimuutokset</i>
<b>Maksa ja sappi</b>				Maksan toimintahäiriö <i>Kolestaattinen keltaisuus</i>	<i>Maksan vajaatoiminta (joka on harvoin johtanut kuolemaan)</i> (ks. kohta 4.4) Vaikeaoireinen maksatulehdus <i>Nekroottinen maksatulehdus</i>
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>			<i>Ihottuma</i> <i>Kutina</i> <i>Nokkosihottuma</i> Ihotulehdus Ihon kuivuminen Liikahikoilu	<i>Valoherkkyysoireyhtymä</i> <i>Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen yliherkkyysoireyhtymä (DRESS)</i> <i>Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)</i>	<i>Stevens–Johnsonin oireyhtymä</i> <i>Toksinen epidermaalinen nekrolyysi</i> <i>Erythema multiforme</i>
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			Osteoartriitti Lihaskipu Selkäkipu Niskakipu		<i>Nivelkipu</i>
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			Virtsamisvaivat Munuaiskipu		<i>Akuutti munuaisen vajaatoiminta</i> <i>Interstitiaalinfriitti</i>
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>			Metrorragia Kiveshäiriö		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			Edeema Voimattomuus <i>Huonovointisuus</i> Väsymys Kasvojen turvotus Rintakipu Kuume Kipu Ääreisalueiden		



	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
			turvotus		
<b>Tutkimukset</b>		Valkosolun määrän lasku Eosinofiilimäärän nousu Veren bikarbonaattipitoisuuden pieneneminen Basofiilimäärän nousu Monosyyttimäärän nousu Neutrofiilimäärän nousu	Aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu Alaniiniaminotransferaasiarvon nousu Veren bilirubiiniarvon nousu Veren ureapitoisuuden nousu Veren kreatiniiniarvon nousu Epänormaali veren kaliumarvo Veren alkalifosfaattiarvon nousu Kloridipitoisuuden kasvu Glukoosipitoisuuden kasvu Verihiutalemäärän nousu Hematokriittiarvon lasku Bikarbonaattipitoisuuden kasvu Epänormaali natriumpitoisuus		
<b>Vammat ja myrkytykset</b>			Toimenpiteen jälkeinen komplikaatio		

**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 yhdessä ilmoitetuista joko tyypiltään tai esiintymistiheydeltään:**

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		Anoreksia	
<b>Hermosto</b>		Pyörrytys Päänsärky Tuntoharha Makuhäiriö	Heikentynyt tunto
<b>Silmät</b>		Näkökyvyn heikkeneminen	
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>		Kuurous	Kuulon heikkeneminen Tinnitus
<b>Sydän</b>			Sydämentykytyt
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Ripuli Vatsakipu Pahoinvointi Ilmavaivat Vatsavaivat Löysä uloste		
<b>Maksa ja sappi</b>			Maksatulehdus
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		Ihottuma Kutina	Stevens–Johnsonin oireyhtymä Valoherkkyysreaktio

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsytys	Voimattomuus Huonovointisuus

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Haittavaikutukset suositeltuja annoksia suuremmilla annoksilla olivat samankaltaisia kuin normaaliannosten jälkeen. Yliannostustapauksissa lääkehiilen anto sekä yleiset oireenmukaiset ja elintoimintoja tukevat toimenpiteet ovat tarvittaessa indisoituja.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Makrolidit, ATC-koodi: J01FA10

Atsitromysiini on ensimmäinen atsalidien ryhmään kuuluva makrolidiantibiootti. Se on kemiallisesti erilainen kuin erytromysiini. Molekyylillä on rakennettu lisäämällä typpiä erytromysiini A:n laktonirenkaaseen.

#### Vaikutusmekanismi

Atsitromysiini sitoutuu ribosomaalisen 50S-alayksikön 23S rRNA:han. Se estää proteiinisynteesin inhiboimalla proteiinisynteesin transpeptidaatio/translokaatio-vaihetta ja inhiboimalla ribosomaalisen 50S-alayksikön kokoamista.

#### Sydämen elektrofysiologia

QTc-ajan pitenemistä tutkittiin satunnaistetussa, lumekontrolloidussa rinnakkaistutkimuksessa, jossa 116 terveelle tutkimushenkilölle annettiin 1 000 mg klorokiiniä joko yksin tai yhdessä atsitromysiinin kanssa. Samanaikainen atsitromysiinin anto pidensi QTc-aikaa annos- ja pitoisuusriippuvaisesti. Pelkkään klorokiiniin verrattuna QTc-aika piteni samanaikaisen atsitromysiinin annon yhteydessä enimmillään keskimäärin 5 ms (95 % luottamusyläraja 10 ms), 7 ms (12 ms) ja 9 ms (14 ms), kun atsitromysiiniannos oli 500 mg, 1 000 mg ja 1 500 mg kerran vuorokaudessa.

#### Resistenssimekanismi

Kaksi useimmin esiintyvää makrolidien, atsitromysiini mukaan lukien, resistenssimekanismia ovat kohdealueen muuttuminen (useimmiten 23S rRNA:n metylaatio) ja aktiivinen ulosvirtaus (effluksi). Näiden resistenssimekanismien esiintyvyys vaihtelee lajista toiseen ja lajin sisällä, resistenssin yleisyys vaihtelee maantieteellisen sijainnin mukaan.

Tärkein ribosomaalinen muuttuminen, joka selittää makrolidien heikomman sitoutumisen, on 23S

rRNA:n adeniinin posttranskriptionaalinen (N<sub>6</sub>)-dimetylaatio nukleotidissa A2058 (*E. coli* -numerointijärjestelmä) *erm*-geenien (erytromysiiniribosomimetylaasigeeni) koodaamien metylaasien vaikutuksesta. Ribosomaalisesta muuntumisesta johtuu usein myös ristiresistenssi (MLS<sub>B</sub>-fenotyyppi) muille antibiooteille, joiden ribosomien sitoutumiskohdat ovat osittain samoja kuin makrolidien (esim. linkosamidit (mukaan lukien klindamysiini) ja streptogramiini B:t, johon kuuluu esimerkiksi kinupristiinin/dalfopristiinin kinupristiiniosa). Eri *erm*-geenejä esiintyy eri bakteerilajeissa, erityisesti streptokokki- ja stafylokokkilajeissa. Makrolidiherkkyteen voi vaikuttaa myös harvemmin esiintyvät mutaatiomuutokset nukleotideissa A2058 ja A2059, jossain muissa 23S rRNA:n kohdissa tai ribosomaalisten proteiinien L4 ja L22 suurissa alayksikössä.

Ulosvirtauspumpuja esiintyy useilla lajeilla, mukaan lukien gramnegatiiviset lajit, kuten *Haemophilus influenzae* (joilla voi olla luontaisesti korkeammat MIC-arvot) ja stafylokokit.

Streptokokki- ja enterokokkilajeissa ulosvirtauspumpuja, jotka tunnistavat 14- ja 15-jäsenisiä makrolideja (kuten erytromysiini ja atsitromysiini), koodaavat *mef(A)*-geenit.

#### Menetelmä, jolla määritetään bakteerien *in vitro* -herkkyys atsitromysiinille

Herkkyysmäärittämisessä tulee käyttää standardoituja laboratorimenetelmiä, kuten esim. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) -menetelmiä. Näitä ovat laimennusmenetelmät (MIC-määrittäminen) ja kiekkoherkkyysmäärittäminen. Sekä CLSI että EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) tarjoavat tulkintakriteereitä näille menetelmille.

Lukuisten tutkimusten perusteella suositellaan, että atsitromysiinin *in vitro* -aktiivisuutta testataan avoimessa ilmassa, jotta kasvualustan fysiologinen pH ei muutu. CO<sub>2</sub>-pitoisuuden nosto, jota usein käytetään streptokokkilajeihin, anaerobisiin bakteereihin ja joskus muihin lajeihin, aiheuttaa elatusalustan pH-arvon laskun, jolla on haitallisempi vaikutus atsitromysiinin kuin muiden makrolidien tehokkuuteen.

EUCAST on määrittänyt atsitromysiinin herkkyuden raja-arvot MIC-määrittäksen perusteella. EUCAST-herkkyyskriteerit on lueteltu seuraavassa taulukossa.

#### *EUCAST:in MIC-raja-arvot – Pienin bakteerin kasvun estävä atsitromysiinipitoisuus (MIC)*

<b>Patogeeni</b>	<b>Herkkä</b>	<b>Resistentti</b>
<i>Staphylococcus</i> -lajit	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
β-hemolyttinen streptokokki (A-, B-, C- ja G-ryhmät)	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 mg/l	> 4 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

#### Atsitromysiinille ovat herkkiä *in vitro* seuraavat bakteerit

Grampositiiviset aerobiset bakteerit: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (ryhmän A beeta-hemolyttiset streptokokit), *Streptococcus pneumoniae*, alfa-hemolyttiset streptokokit (viridans-ryhmä) ja muut streptokokit sekä *Corynebacterium diphtheriae*.

Gramnegatiiviset aerobiset bakteerit: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Acinetobacter*-lajit, *Yersinia*-lajit, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Shigella*-lajit, *Pasteurella*-lajit, *Vibrio cholerae* ja *parahaemolyticus*, *Plesiomonas shigelloides*.

Anaerobiset bakteerit: *Bacteroides fragilis* ja *Bacteroides*-lajit, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus*-lajit, *Fusobacterium necrophorum*, *Propionibacterium acnes* ja *Peptococcus*-lajit.

Sukupuolitautilien aiheuttajat: *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi* ja *Neisseria gonorrhoeae*.

Muut organismit: *Borrelia burgdorferi* (Lymen taudin aiheuttaja), *Chlamydia pneumoniae*, *Toxoplasma gondii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycobacterium avium intracellulare*, *Pneumocystis carinii*, *Campylobacter*-lajit ja *Listeria monocytogenes*.

Atsitromysiinin teho on vaihteleva *Escherichia coliin*, *Salmonelloihin*, *Enterobacter*-lajeihin sekä *Aeromonas hydrophila*- ja *Klebsiella*-lajeihin, joten herkkyysmääritykset tulisi tehdä.

Atsitromysiinille resistenttejä *in vitro* ovat seuraavat bakteerit

Grampositiiviset aerobiset bakteerit: *Streptococcus faecalis* (*enterococcus*) ym. erytromysiinille resistentit kannat sekä metisilliinille resistentit stafylokokkikannat.

Gramnegatiiviset aerobiset bakteerit: *Proteus*-, *Serratia*- ja *Morganella*-lajit sekä *Pseudomonas aeruginosa*.

## 5.2 Farmakokineetikka

### Imeytyminen

Ihmiselle suun kautta annettuna atsitromysiini jakautuu laajasti koko elimistöön; biologinen hyötöosuus on noin 37 %. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 2–3 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta.

### Jakautuminen

Eläinkokeissa on mitattu suuria atsitromysiinipitoisuuksia fagosyyteistä. Koemalleissa aktiivisen fagosytoosin aikana vapautuu suurempia atsitromysiinipitoisuuksia kuin ei-stimuloituista fagosyyteistä. Eläinmalleissa atsitromysiini on tämän ansiosta kulkeutunut tulehduspesäkkeisiin suurina pitoisuuksina.

Ihmisellä tehtyjen farmakokineettisten tutkimusten mukaan atsitromysiinipitoisuudet ovat kudoksissa huomattavasti suuremmat kuin plasmassa (jopa 50-kertaiset verrattuna huippupitoisuuteenplasmassa). Atsitromysiini sitoutuu siis voimakkaasti kudoksiin. Kohde-elimistä (kuten keuhkoista, kitarisoista ja eturauhasesta) 500 mg kerta-annoksen jälkeen mitatut pitoisuudet ylittävät niissä todennäköisesti esiintyvien taudinaiheuttajien MIC<sub>90</sub>-arvot.

Kun suun kautta annettiin 600 mg atsitromysiiniä vuorokaudessa, suurin pitoisuus plasmassa (C<sub>max</sub>) oli 1. päivänä keskimäärin 0,33 mikrog/ml ja 22. päivänä keskimäärin 0,55 mikrog/ml. Leukosyyteistä (hajapesäkkeisen MAC-infektion pääkohde) mitattu huippupitoisuus oli keskimäärin 252 mikrog/ml (± 49 %) ja se pysyi yli 146 mikrog/ml:ssa (± 33 %) 24 tunnin ajan vakaassa tilassa.

### Eliminaatio

Plasmasta mitattu eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on lähes sama kuin kudoksista mitattu puoliintumisaika: 2–4 vuorokautta. Laskimonsisäisestä atsitromysiiniannoksesta noin 12 % kulkeutuu kanta-aineena virtsaan kolmen päivän kuluessa annosta, suurin osa jo ensimmäisten 24 tunnin aikana. Suun kautta annettu atsitromysiini eliminoituu muuttumattomana lääkeaineena enimmäkseen sappiteitse. Ihmisen sappinesteestä on mitattu erittäin suuria muuttumattoman atsitromysiinin pitoisuuksia. Sappinesteestä on tunnistettu myös 10 metaboliittia, jotka ovat muodostuneet N- ja O-demetylaation, desosamiini- ja aglykonirenkaiden hydroksylaation ja kladinoosikonjugaatin pilkkoutumisen kautta. Kudoksenäytteille tehtyjen nestekromatografisten ja mikrobiologisten määritysten vertailu viittaa siihen, että atsitromysiinin metaboliitit eivät osallistu atsitromysiinin mikrobiologiseen aktiivisuuteen.

## Farmakokinetiikka erityisryhmissä

### *Iäkkäät*

Viiden päivän hoidon jälkeen iäkkäillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä (> 65 v.) havaittiin lievästi suurempia AUC-arvoja kuin nuoremmilla vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä (< 40 v.). Eroja ei pidetä kuitenkaan kliinisesti merkittävinä, eikä annoksen muuttamista siis suositella.

### *Munuaisten vajaatoimintapotilaat*

1 gramman kerta-annos atsitromysiinia suun kautta ei vaikuttanut farmakokinetiikkaan potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (GRF 10–80 ml/min). Tilastollisesti merkitseviä eroja todettiin potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 10 ml/min), verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaalia: AUC<sub>0-120</sub> (8,8 mikrog h/ml vs 11,7 mikrog h/ml), C<sub>max</sub> (1,0 mikrog/ml vs 1,6 mikrog/ml) ja CL<sub>r</sub> (2,3 ml/min/kg vs 0,2 ml/min/kg).

### *Maksan vajaatoimintapotilaat*

Atsitromysiinin farmakokinetiikan seerumissa ei ole todettu muuttuvan merkittävästi lievää (luokka A) tai keskivaikeaa (luokka B) maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna potilaisiin, joilla maksa toimii normaalisti. Tällaisilla maksan vajaatoimintapotilailla atsitromysiinin puhdistuma virtsassa näyttää suurentuvan, ehkä vähentyneen maksapuhdistuman kompensoimiseksi.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläinkokeissa, joissa käytetyt annokset olivat 40-kertaisia kliinisiin hoitoannoksiin verrattuna, atsitromysiinin on todettu aiheuttaneen korjaantuvaa fosfolipidoosia, johon tavallisesti ei ole liittynyt mitään havaittavia varsinaisia toksikologisia seuraamuksia. Atsitromysiinin ei ole todettu aiheuttaneen toksisia reaktioita potilaille, kun sitä on annettu suositusten mukaisesti.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tablettiydin:

Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön  
Tärkkelys, esigelatinoitu  
Kroskarmelloosinatrium  
Hypromelloosi  
Magnesiumstearaatti  
Natriumlauryylisulfaatti

#### Kalvopäällyste:

Laktoosimonohydraatti  
Hypromelloosi  
Titaanidioksidi  
Triasetiini

### **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/alumiiniläpipainopakkaus pahvikotelossa.

Pakkauskoot: 3, 4 ja 6 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Oyj  
Orionintie 1  
02200 Espoo

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

33197

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.11.2015

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

1.3.2018