

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Azithromycin Mylan 40 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

5 ml käyttövalmista oraalisuspensiota sisältää 204,8 mg atsitromysiininimonohydraattia, mikä vastaa 200 mg:aa atsitromysiiniä.

1 ml käyttövalmista oraalisuspensiota sisältää 40,96 mg atsitromysiininomonohydraattia, mikä vastaa 40 mg:aa atsitromysiiniä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Sakkaroosi 3,70 g/5 ml

Aspartaami (E951) 30 mg/5 ml

Natrium 7,742 mg/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 Mylan -oraalisuspensio on tarkoitettu käytettäväksi seuraavissa atsitromysiinille herkkien mikro-organismien aiheuttamissa infektioissa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- äkillinen bakteerin aiheuttama sinuiitti (asianmukaisesti diagnosoitu)
- äkillinen bakteerin aiheuttama välikorvatulehdus (asianmukaisesti diagnosoitu)
- faryngiitti, tonsilliitti
- kroonisen bronkiitin äkillinen paheneminen (asianmukaisesti diagnosoitu)
- lievä tai kohtalaisen vaikea sairaalan ulkopuolelta saatu keuhkokuume
- ihon ja pehmytkudosten infektiot
- komplisoitumaton *Chlamydia trachomatiksen* aiheuttama uretriitti tai servisiitti.

Antibiottihoidon toteutuksessa on huomioitava antimikrobisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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.
Aikuisten potilaiden hoitoa varten saatavilla on myös muita lääkemuoja.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäille potilaille käytetään samaa annostusta kuin aikuisille. Koska iäkkäillä potilailla voi olla jokin proarytmialle altistava tila, erityistä varovaisuutta suositellaan sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian riskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat (≤45 kg)

Minkä tahansa hoidon suositeltu enimmäisannos lapsille on 1500 mg.

Kokonaisannos vähintään 1-vuotiaille lapsille on 30 mg/kg ja se annetaan annoksena 10 mg/kg kerran vuorokaudessa 3 päivän ajan tai viiden päivän hoitona (kerta-annos 10 mg/kg ensimmäisenä päivänä ja 5 mg/kg vuorokaudessa seuraavina neljänä päivänä) alla olevan taulukon mukaisesti. Valmisteen käytöstä alle 1-vuotiaille lapsille on rajoitetusti tietoa. Alle 15 kg painaville lapsille Azithromycin oraalisuusensiota on mitattava mahdollisimman tarkasti.

Azithromycin Mylan 40 mg/ml suspensio

Paino (kg)	3 vuorokauden kuuri	5 vuorokauden kuuri		Suspension määrä pullossa
	Vuorokaudet 1–3 10 mg/kg/vrk	Vuorokausi 1 10 mg/kg/vrk	Vuorokaudet 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 tai 37,5 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 tai 20 mg/kg kerta-annoksena kolmen päivän ajan enimmäisvuorokausiannoksen ollessa 500 mg. Verrattaessa näitä annoksia niiden havaittiin olevan kliinisesti yhtä tehokkaita, vaikkakin bakteerin eradikaatio oli merkittävämpää vuorokausiannoksella 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 on sekoitettava veteen, jolloin muodostuu valkoinen tai lähes valkoinen homogeeninen suspensio. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkkeen saattamisesta käyttökuntoon ennen käyttöä. Ei saa antaa boluksena laskimoon eikä injektiona lihakseen (ks. kohta 4.4).

Sekoittamisen jälkeen lääke annetaan suun kautta PE/PP-mittaruiskua käyttäen.

Kitkerä jälkimaku voidaan välttää juomalla hedelmämehua heti suspension ottamisen jälkeen. Azithromycin Mylan -oraalisuspensio on otettava yhtenä kerta-annoksena vuorokaudessa. Suspensio voidaan ottaa ruokailun yhteydessä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, erytromysiinille, muille makrolidiantibiooteille tai ketolidiantibiooteille tai kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuten erytromysiinin ja muiden makrolidiantibioottien kohdalla, vakavia allergisia reaktioita, mukaan lukien angioedeema ja anafylaksia (harvoin kuolemaan johtava), sekä dermatologisia reaktioita, mukaan lukien akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä (harvoin kuolemaan johtaneita) ja yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS), on raportoitu harvoin. Jotkut näistä reaktioista ovat aiheuttaneet uusiutuvia oireita ja vaatineet pidemmän seuranta- ja hoitajakson.

Jos allerginen reaktio ilmenee, tämän lääkevalmisteen käyttö on lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava. Lääkärin on huomioitava, että allergiset oireet voivat uusiutua, jos oireenmukainen hoito lopetetaan.

Koska maksa on atsitromysiinin ensisijainen eliminaatioreitti, atsitromysiinihoito tulee toteuttaa varoen potilaille, joilla on merkittävä maksasairaus. Tapauksia vaikeaoireisesta maksatulehduksesta, joka mahdollisesti johtaa hengenvaaralliseen maksan vajaatoimintaan, on raportoitu atsitromysiinin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8.). Joillakin potilailla saattoi olla tai on aiemmin saattanut olla maksasairaus tai he ovat saattaneet ottaa jotain toista maksatoksista 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 toimintahäiriöitä ilmenee.

Maksan toimintahäiriöitä, hepatiittia, kolestaattista keltaisuutta, maksanekroosia ja maksan vajaatoimintaa on raportoitu, ja ne ovat useissa tapauksissa johtaneet potilaan kuolemaan. Jos hepatiitin oireita ja löydöksiä ilmaantuu, lopeta atsitromysiinin käyttö heti.

Makrolidiantibioottien käytön jälkeen on raportoitu pseudomembranoottista koliittia. Tämä diagnoosi pitää siksi ottaa huomioon, jos potilaalle kehittyy ripuli atsitromysiinihoidon aloittamisen jälkeen.

Infantiili mahanportin hypertrofisen ahtauma

Infantiilia mahanportin hypertrofista ahtaumaa (infantile hypertrophic pyloric stenosis, IHPS) on raportoitu, kun atsitromysiiniä on annettu vastasyntyneille (hoitoa annettu 42 päivän ikään saakka). Vanhempia ja hoitajia on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos lapsen syöttämisen yhteydessä ilmenee oksentelua ja ärtyisyyttä.

Ergotalkaloidien ja makrolidiryhmän antibioottien samanaikaisen käytön on todettu nopeuttavan ergotismien kehittymistä. Tutkimustietoa ergotalkaloidien ja atsitromysiinin välisistä interaktioista ei ole. Koska ergotismien kehittyminen on teoreettisesti mahdollista, atsitromysiiniä ja ergotalkaloidijohdannaisia ei tule käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

Kuten yleensäkin antibioottihoitojen yhteydessä huomiota tulee kiinnittää mahdollisiin epäherkkien taudinaiheuttajien, mukaanlukien sienten, aiheuttamiin superinfektioiden oireisiin.

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* liikakasvuun.

C. difficile tuottaa toksiineja A ja B, jotka vaikuttavat *Clostridium difficile* -ripulin kehittymiseen. Erittäin voimakkaita toksiineja 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.

Jos potilaalla on lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma > 40 ml/min), annostusta ei tarvitse muuttaa.

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

Muilla makrolideilla, atsitromysiini mukaan lukien, toteutetussa hoidossa on havaittu 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, tulee varovaisuutta noudattaa annettaessa atsitromysiiniä potilaille (erityisesti naiset ja iäkkäät), joilla on proarytmien tila, kuten

- potilaille, joilla on todettu perinnöllinen tai ns. hankittu QT-ajan pidentyminen
- potilaille, joilla on 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) (ks. kohta 4.5)
- potilaille, joilla on jokin elektrolyyttitasapainon häiriö (etenkin hypokalemia tai hypomagnesemia)
- potilaille, joilla on kliinisesti merkittävä bradykardia, sydämen rytmihäiriö tai vaikea sydämen vajaatoiminta.

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

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

Seuraavia asioita on harkittava ennen atsitromysiinin määräämistä:

Azithromycin Mylan -jauhe oraalisuspensiota varten ei sovellu vaikeiden infektioiden hoitoon, jolloin vereen on saatava lyhyessä ajassa suuri antibiootin pitoisuus.

Atsitromysiini ei ole ensi-sijainen valinta empiiristen infektioiden hoitoon alueilla, joissa resistenssien kantojen esiintyvyys on 10 % tai enemmän (ks. kohta 5.1).

Alueilla, joissa erytromysiini A -resistenssin esiintyvyys on suuri, on erityisen tärkeää huomioida herkkyuden kehittyminen atsitromysiinille ja muille antibiooteille.

Joissakin Euroopan maissa *Streptococcus pneumoniae* -bakteerin kohdalla on raportoitu korkeita resistenssilukuja atsitromysiiniin, kuten muillekin makrolideille (ks. kohta 5.1). Tämä on otettava huomioon hoidettaessa *Streptococcus pneumoniae* -bakteerin aiheuttamia infektioita.

Faryngiitti/tonsilliitti

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

Sinuiitti

Atsitromysiini ei ole usein ensisijainen valinta sinuiitin hoitoon.

Äkillinen välikorvatulehdus

Atsitromysiini ei ole usein ensisijainen valinta äkillisen välikorvatulehduksen hoitoon.

Ihon ja pehmytkudoksen tulehdukset

Pehmytkudoksen tulehdusten tärkein aiheuttaja *Staphylococcus aureus*, on tavallisesti resistentti atsitromysiinille. Tästä johtuen herkkyysmääritystä pidetään edellytyksenä pehmytkudoksen infektion hoitoon atsitromysiinillä.

Tulehtuneet palovammat

Atsitromysiiniä ei ole tarkoitettu tulehtuneiden palovammojen hoitoon.

Sukupuoliteitse tarttuvat taudit

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

Neurologiset ja psykiatriset häiriöt

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

Azithromycin Mylan 40 mg/ml

Huomattavaa diabeetikoiden hoidossa: 5 ml käyttövalmista oraalisuspensiota sisältää 3,70 grammaa sakkaroosia.

Azithromycin Mylan sisältää aspartaamia [E 951], sakkaroosia ja natriumia.

Tämä lääkevalmiste sisältää 30 mg aspartaamia per 5 ml. Aspartaami on fenyylialaniinin lähde. Voi olla haitallinen henkilöille, joilla on fenyyliketonuria (PKU), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa fenyylialaniinia kertyy elimistöön, koska elimistö ei kykene poistamaan sitä riittävästi. Nonkliinistä tai kliinistä tietoa aspartaamin käytöstä alle 12 viikon ikäisille vauvoille ei ole saatavana arviointia varten.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasi-puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää 7,742 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per 5 ml. Tämä vastaa 0,39 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuiselle.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Antasidit

Farmakokineettisessä tutkimuksessa antasidien ja atsitromysiinin yhteiskäytön ei havaittu vaikuttavan biologiseen kokonaishyötyosuuteen, vaikka huippupitoisuudet seerumissa laskivatkin 24 %:lla. Atsitromysiiniä ja antasidia käyttävien potilaiden ei tule ottaa näitä lääkkeitä samanaikaisesti: atsitromysiini pitää ottaa joko vähintään yksi tunti ennen antasidiä tai aikaisintaan kaksi tuntia sen jälkeen. Atsitromysiini depotrakeet oraalisuspensiota varten -valmisteen ja alumiinihydroksidia ja

magnesiumhydroksidia sisältävän lääkkeen (co-magaldrox, 20 ml kerta-annos) samanaikainen anto ei vaikuttanut atsitromysiinin imeytymisnopeuteen eikä -määrään.

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 (1200 mg/vrk) ja didanosiinia (400 mg/vrk), se ei vaikuttanut didanosiinin vakaan tilan farmakokinetiikkaan lumelääkkeeseen verrattuna.

Digoksiini ja kolkisiini (P-glykoproteiinisubstraattit)

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 1000 mg:n kerta-annokset tai 1200 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 ääresyverenkierron mononukleaarisolussa. 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 inaktivoitu sytokromi-metaboliittikompleksin kautta.

Ergotamiinijohdannaiset

Koska ergotismin kehittymisen mahdollisuus on teoreettisesti olemassa, atsitromysiinin ja torajyväalkaloidien samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

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

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 makrolidiantibiootteihin kuuluvan erytromysiinin kanssa.

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 rabdomyolyysejä 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.

Sisapridi

Sisapridi metaboloituu maksassa CYP3A4-entsyymin kautta. Koska makrolidit estävät tämän entsyymin toimintaa, sisapridin samanaikainen käyttö saattaa johtaa QT-välin pidentymiseen, kammioperäisiin rytmihäiriöihin ja kääntyvien kärkien takykardiaan.

Simetidiini

Farmakokineettisessä tutkimuksessa simetidiinillä ei havaittu olevan vaikutusta atsitromysiinin farmakokineetiikkaan, 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 kumariinityypisten antikoagulanttien samanaikaisen käytön yhteydessä on markkinoille tulon jälkeen raportoitu antikoagulaation voimistumista. Vaikka syy-seuraussuhdetta ei olekaan vahvistettu, protrombiiniajan seurantatiheyteen on kiinnitettävä huomiota atsitromysiinin ja suun kautta otettavien kumariinityypisten 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} suurenivat 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 (1200 mg) ei vaikuttanut samanaikaisesti annetun flukonatsolin kerta-annoksen (800 mg) farmakokineetiikkaan. 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 farmakokineetiikkaan, kun atsitromysiiniä annettiin kerta-annoksena (1200 mg) ja indinaviiria 800 mg kolme kertaa päivässä viiden päivän ajan.

Metyyliprednisoloni

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa atsitromysiinillä ei ollut merkittävää vaikutusta metyyliiprednisolonin farmakokineetiikkaan.

Midatsolaami

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

Nelfinaviiri

Atsitromysiinin (1200 mg) ja nelfinaviirin (750 mgx3/vrk, vakaa tila) samanaikaisen annon seurauksena atsitromysiinin pitoisuus suureni. Kliinisesti merkittäviä häirtäviä vaikutuksia ei havaittu eikä annosta ole tarpeen muuttaa.

Rifabutiin

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).

Sildenafilfiili

Terveillä miespuolisilla vapaaehtoisilla atsitromysiinin (500 mg/vrk 3 päivän ajan) ei havaittu muuttavan sildenafilfiilin 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.

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, merkkejä teofylliinipitoisuuden suurenemisesta on seurattava tarkasti.

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 triatsolaamiin ja plaseboon verrattuina.

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 1200 mg atsitromysiiniä. Atsitromysiinin pitoisuus seerumissa oli samansuuruinen kuin muissa tutkimuksissa havaittu pitoisuus.

Proteaasin estäjät

Mahdollisista yhteisvaikutuksista proteaasin estäjien kanssa ei ole tietoja saatavissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Atsitromysiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja klinisiä tutkimuksia. Julkaistujen retrospektiivisten tutkimusten tämän hetkinen tieto ei viittaa synnyneiden poikkeamien lisääntyneeseen riskiin. Eläimillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa atsitromysiinin osoitettiin kulkeutuvan istukan läpi, mutta teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu (ks. kohta 5.3). 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

Atsitromysiini erittyy äidinmaitoon. Pitkän puoliintumisajan johdosta kertyminen äidinmaitoon on mahdollista. Julkaistusta kirjallisuudesta saatavan tiedon mukaan tämä ei lyhytaikaisessa käytössä johda kliinisesti merkittäviin määriin. Imetettävillä lapsilla ei ole havaittu vakavia haittavaikutuksia. Päätös joko imetyksen lopettamisesta tai atsitromysiinihoidon keskeyttämisestä, aloittamisesta tai siitä pidättäytymisestä tulee tehdä ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidon hyödyt naiselle.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Azithromycin Mylan -valmisteen ei ole todettu vaikuttavan ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Näitä tehtäviä suorittaessa on kuitenkin huomioitava, että atsitromysiini saattaa aiheuttaa heitehuimausta ja kouristuksia.

4.8 Haittavaikutukset

Alla olevassa taulukossa esitetään haittavaikutukset, joita on ilmennyt kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen. 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 ($1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot			Hiivatulehdus, suun hiivatulehdus, emätininfektio, keuhkokuume, sieni-infektio, bakteeri-infektio, nielutulehdus, gastroenteriitti, hengitysoireet, nuha			Pseudo-membranoottinen koliitti (ks. kohta 4.4)
Veri ja imukudos			Leukopenia, neutropenia, eosinofilia			Trombosytopenia, hemolyytinen anemia
Immuunijärjestelmä			Angioedeema, yliherkkyys			Anafylaktinen reaktio (ks. kohta 4.4)
Aineenvaihdunta ja ravitus			Anoreksia			
Psyykkiset häiriöt			Hermotuneisuus, unettomuus	Artyisyys		Aggressio, ahdistuneisuus, sekavuustila, hallusinaatiot

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Hermosto		Päänsärky, uneliaisuus, huimaus, makuhäiriöt, parestesia	Hypestesia			Pyörtyminen, kouristukset, psyko-motorinen hyper-aktiivisuus, hajuaistin puute, makuaistin puute, hajuharha, Myasthenia gravis (ks. kohta 4.4)
Silmät		Heikentynyt näkökyky				
Kuulo ja tasapaino-elin		Kuurous	Huimaus, korvaoireet, kuulohäiriöt mukaan lukien, kuurous ja/tai korvien soiminen			
Sydän			Sydämen-tykytys			Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4), rytmihäiriöt (ks. kohta 4.4), mukaan lukien kammio-takykardia, elektro-kardio-grammissa pidentynyt QT-aika (ks. kohta 4.4)
Verisuonisto			Kuumat aallot			Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengenahdistus, nenäverenvuoto			

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ilmavaivat	Oksentelu, dyspepsia	Gastriitti, nielemisvaikeudet, ummetus, vatsan turvotus, suun kuivuminen, röyhtäily, suun haavaumat, syljen liikaeritys			Pankreatiitti, kielen värimuutokset, hampaiden värimuutokset
Maksa ja sappi			Maksan toimintahäiriö, hepatiitti	Kolestaattinen keltaisuus		Maksan vajaatoiminta (joka on harvoin johtanut kuolemaan) (ks. kohta 4.4), vaikea-oireinen maksatulehdus, maksanekroosi
Iho ja ihonalainen kudος		Ihottuma, kutina	Nokkosihottuma, ihotulehdus, ihon kuivuminen, lääkehikoilu, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, valoyliherkkyysreaktiot	Akuutti yleistynyt eksantemattinen pustuloosi (AGEP)	Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu	Osteoartriitti, lihaskipu, selkäkipu, niskakipu			
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsaamisvaivat, munuaiskipu			Akuutti munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinenefriitti

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Sukupuolielimet ja rinnat			Metrorragia, kiveshäiriö			
Yleisoiheet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus	Edeema, pahanolontunne, voimattomuus, kasvojen turvotus, kuume, kipu, perifeerinen turvotus, rintakipu			
Tutkimukset		Lymfositien määrän lasku, eosinofiilien määrän nousu, veren bikarbonaattipitoisuuden pieneneminen, basofiilimäärän nousu, monosyyttien määrän nousu, neutrofiilien määrän nousu	ASAT-arvojen nousu, ALAT-arvojen nousu, veren bilirubiiniarvojen nousu, veren ureapitoisuuden nousu, veren kreatiniinipitoisuuden nousu, epänormaali veren kaliumarvo, veren alkalisen fosfaatin pitoisuuden nousu, kloridipitoisuuden nousu, glukoosipitoisuuden nousu, verihiutalemäärän nousu, hematokriittiarvon lasku, bikarbonaattipitoisuuden nousu, epänormaali natriumpitoisuus			
Vammat ja myrkytykset			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 yhteydessä ilmoitetuista joko tyypiltään tai esiintymistiheydeltään:

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinaisen
Aineenvaihdunta ja ravitus		Anoreksia	
Hermosto		Huimaus, päänsärky, parestesia, makuhäiriö	Hypestesia
Silmät		Heikentynyt näkökyky	
Kuulo ja tasapainoelin		Kuurous	Kuulon heikkeneminen, tinnitus
Sydän			Sydämentykytys
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ilmavaivat, vatsavaivat, löysät ulosteet		
Maksa ja sappi			Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudokset		Ihottuma, kutina	Stevens–Johnsonin oireyhtymä, valoherkkyysreaktio
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys	Voimattomuus, pahanolontunne

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Yleiset ominaisuudet

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

Vaikutusmekanismi

Atsitromysiini kuuluu atsalidien luokkaan, joka on makrolidiantibioottien alaryhmä. Se sitoutuu ribosomin 50S-alayksikköön ja estää näin peptidiketjujen translokaation ribosomin toiselta puolelta toiselle. Tämän seurauksena atsitromysiinille herkkien organismien RNA:sta riippuva proteiinisynteesi estyy.

Farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan suhde

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

Sydämen elektrofysiologia:

QTc-ajan pitenemistä tutkittiin satunnaistetussa, lumekontrolloidussa rinnakkaisryhmillä toteutetussa tutkimuksessa, jossa 116 terveelle tutkittavalle annettiin 1000 mg klorokiinia joko yksinään tai yhdistelmänä atsitromysiinin (500 mg, 1000 mg ja 1500 mg kerran vuorokaudessa) kanssa. Samanaikainen atsitromysiinin anto pidensi QTc-aikaa annos- ja pitoisuusriippuvaisesti. Pelkän klorokiinin antoon verrattuna QTcF-aika piteni enimmillään keskimäärin (95 % luottamusvälin yläraja) 5 (10) ms (500 mg:n atsitromysiiniannos), 7 (12) ms (1000 mg:n atsitromysiiniannos) ja 9 (14) ms (1500 mg:n atsitromysiiniannos).

Resistenssimekanismi:

Makrolidien, myös atsitromysiinin, kaksi pääasiallista resistenssimekanismia ovat kohdealueen muuttuminen (useimmiten 23S rRNA:n metylaatio) ja aktiivinen ulosvirtaus (effluksi). Näiden resistenssimekanismien esiintyvyys vaihtelee lajista toiseen ja lajin sisällä, ja resistenssin yleisyys vaihtelee maantieteellisen sijainnin mukaan.

Merkittävin ribosomin muuttuminen, joka selittää makrolidien sitoutumisen, on adeniinin transkription jälkeinen (N₆)-dimetylaatio 23S rRNA:n nukleotidissa A2058

(*E coli* -numerointijärjestelmä) *erm*-geenien (erytromysiiniribosomimetylaasigeeni) koodaamien metylaasien vaikutuksesta. Ribosomaalinen muuttuminen selittää usein ristiresistenssin (MLS_B-fenotyyppi) muiden sellaisten antibioottiluokkien kanssa, joiden ribosomien sitoutumiskohdat ovat osittain samat kuin makrolidien; tällaisia ovat linkosamidit (mukaan lukien klindamysiini) ja B-ryhmän streptogramiinit (mukaan lukien kinupristiini-dalfopristiinivaikasteen kinupristiinikomponentti). Eri bakteerilajeissa, etenkin streptokokeissa ja stafylokokeissa, on eri *erm*-geenejä. Herkkyyteen makrolideille saattavat vaikuttaa myös harvemmin esiintyvät mutaatiomuutokset nukleotideissa A2058 ja A2059, monissa muissa 23S rRNA:n lokuksissa tai ribosomaalisten proteiinien L4 ja L22 suurissa alayksiköissä.

Ulosvirtausta (effluksi) esiintyy monilla lajeilla, mukaan lukien gramnegatiiviset lajit, kuten *Haemophilus influenzae* (jolla voi olla luontaisesti korkeammat MIC-arvot), ja stafylokokit.

Streptokokeissa ja enterokokeissa on ulosvirtausmekanismi (effluksi), joka tunnistaa 14- ja 15-jäsenisiä makrolideja (kuten erytromysiiniä ja atsitromysiiniä) koodaavat *mef* (A) -geenit.

Testien herkkyyttä osoittavat raja-arvot

EUCAST-herkkyydkriteerit esitetään seuraavassa taulukossa.

Atsitromysiinin EUCAST-herkkyyksiraja-arvot

Patogeeni	MIC-raja-arvo (mg/l)	
	Herkkä	Resistentti
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (Ryhmä A, B, C, G)	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

EUCAST= European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; MIC = Minimum inhibiting concentration.

Antibakteerinen kirjo:

Atsitromysiinillä on ristiresistenssiä erytromysiinille resistenttien grampositiivisten isolaattien kanssa. Kuten edellä on esitetty, ribosomin monet muutokset selittävät ristiresistenssin muiden sellaisten antibioottiryhmien kanssa, joiden ribosomien sitoutumiskohdat ovat osittain samat kuin makrolidien; tällaisia ovat linkosamidit (mukaan lukien klindamysiini) ja B-ryhmän streptogramiinit (mukaan lukien kinupristiini-dalfopristiinivalmisteeseen kinupristiinikomponentti). Herkkyydessä makrolideille on havaittu ajan mittaan heikkenemistä etenkin *Streptococcus pneumoniae*- ja *Staphylococcus aureus* -lajeilla, ja sitä on havaittu myös *Streptococcus viridans*- ja *Streptococcus agalactiae* -lajeilla.

Herkkyyks

Hankitun resistenssin yleisyys tietyissä mikrobisuvuissa voi vaihdella maantieteellisestä alueesta ja ajasta riippuen, joten paikalliset resistenssitiedot ovat tärkeitä erityisesti vaikeita infektiota hoidettaessa. Asiantuntijoita on tarvittaessa konsultoitava, jos lääkeaineen hyödyllisyys on paikallisen resistenssin yleisyyden vuoksi kyseenalainen ainakin joidenkin infektioyppien kohdalla.

Patogeenit, joiden suhteen resistenssi voi olla ongelma: resistenssin levinneisyys on 10 % tai enemmän vähintään yhdessä Euroopan unionin valtiossa.

Herkkyyksitaulukko

Yleisesti herkät lajit
Aerobiset gram-negatiiviset mikrobit <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> *
Muut mikrobit <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Lajit, joilla hankittu resistenssi voi olla ongelma
Aerobiset gram-positiiviset 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
Aerobiset gram-positiiviset mikrobit <i>Staphylococcus aureus</i> – metisilliinille ja erytromysiinille resistentit kannat <i>Streptococcus pneumoniae</i> – penisilliinille resistentit kannat Aerobiset gram-negatiiviset mikrobit <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> spp. Anaerobiset gram-negatiiviset mikrobit <i>Bacteroides fragili</i> -ryhmä

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

Lapsille tehtyjen tutkimusten perusteella atsitromysiinin käyttöä malarian hoitoon ei suositella monoterapiana eikä yhdistettynä klorokiini- tai artemisiinipohjaisiin lääkkeisiin, koska samanveroisuutta malarialääkkeisiin, joita suositellaan komplisoimattoman malarian hoitoon ei pystytty osoittamaan.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Atsitromysiinin biologinen hyötyosuus on noin 37 % suun kautta otetun annoksen jälkeen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–3 tunnin kuluttua 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 infektoituneissa kudoksissa, kuten keuhkoissa, nielurisoissa ja eturauhasessa, ylittävät tavanomaisimpien patogeeneiden MIC₉₀-arvot 500 mg:n kerta-annoksen jälkeen.

Atsitromysiinin proteiineihin sitoutuminen vaihtelee ja siihen vaikuttaa lääkeaineen pitoisuus 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 terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on hyvin lähellä kudoksista mitattua puoliintumisaikaa, joka on 2–4 vuorokautta.

Atsitromysiinin suonensisäisesti annettua annoksesta noin 12 % erittyy muuttumattomana virtsaan kolmen päivän aikana. Ihmisen sapesta mitattiin suuria pitoisuuksia muuttumattomaa atsitromysiiniä. Samalla havaittiin myös kymmenen metaboliittia, jotka muodostuvat N- ja O-desmetylaation, desosamiini- ja aglykonirenkaiden hydroksylaation ja kladinoosikonjugaatin pilkkoutumisen kautta. Nestekromatografisten ja mikrobiologisten tutkimusmenetelmien vertailu osoittaa, että metaboliitit ovat mikrobiologisesti inaktiivisia.

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

Farmakokineetiikka erityispotilasryhmillä

Munuaisten vajaatoiminta

1 g:n suuruisen atsitromysiinin kerta-annoksen jälkeen lievästä tai keskivaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta (glomerulusten suodattumisnopeus 10–80 ml/min) kärsivien henkilöiden verestä mitattiin keskimäärin 5,1 % suuremmat C_{max} -arvot ja 4,2 % suuremmat AUC_{0-120} -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 AUC_{0-120} -arvo 35 % suurempi kuin normaalin munuaistoiminnan omaavien henkilöiden vastaavat arvot.

Maksan vajaatoiminta

Lievän tai keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ei ole havaittu viitteitä merkittävästä muutoksista atsitromysiinin farmakokinetiikassa seerumissa verrattuna farmakokinetiikkaan normaalin maksatoiminnan yhteydessä. Näillä potilailla atsitromysiinin erittyminen virtsaan näyttäisi lisääntyvän mahdollisesti kompensoimaan vähentyneitä maksapuhdistumaa.

Iäkkäät henkilöt

Farmakokinetiikka iäkkäillä miehillä oli samanlainen kuin nuorilla aikuisilla. Iäkkäillä naisilla sen sijaan mitattiin tavallista suuremmat huippupitoisuudet (noin 30–50 % tavallista suuremmat), mutta merkittävää akkumuloitumista ei kuitenkaan havaittu.

Pediatriset potilaat (Imeväisikäiset, 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 hoitovuorokauden 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 kliinisiin terapeuttisiin annoksiin verrattuna, atsitromysiinin todettiin aiheuttaneen korjautuvaa fosfolipidoosia, johon tavallisesti ei liittynyt mitään havaittavia toksikologisia seuraamuksia. Löydöksen merkityksestä atsitromysiiniä suositusten mukaisesti käytettäville ihmisille ei ole tietoa.

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

Mutageenisuus

Mahdollisesta 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 vähäiseen hidastumiseen alkioiden luuston luutumisen ja emojen painonnousussa. Rotilla suoritetuissa peri-/postnataalisissa tutkimuksissa havaittiin lievää fyysisen kehittymisen hidastumista ja refleksien kehittymisen viivästymistä, kun atsitromysiinihoitoa oli annettu annostuksella ≥ 50 mg/kg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkarosi
Ksantaanikumi
Hydroksipropyyliluloosa

Vedetön trinitriumfosfaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)
Aspartaami (E951)
Cream caramel -aromi
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Jauhetta sisältävä avaamaton pullo: 3 vuotta
Käyttövalmis suspensio: 5 vuorokautta

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-pullot, joissa PP/PE:sta valmistettu korkki ja sinettirengas.
PE/PP-mittaruisku (10 ml), jossa asteikko 0,25 ml:n välein.

Suspensio 40 mg/ml

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 pakkauskojoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Suspension valmistus:

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

Suspensio 40 mg/ml

15 ml (600 mg) pullo: lisää 8,0 ml vettä.
20 ml (800 mg) pullo: lisää 10,5 ml vettä.
22,5 ml (900 mg) pullo: lisää 11,0 ml vettä.
30 ml (1200 mg) pullo: lisää 15,0 ml vettä.
37,5 ml (1500 mg) pullo: lisää 18,5 ml vettä.

Ravista hyvin, kunnes on saatu valkoinen tai lähes valkoinen, homogeeninen suspensio. Lääkkeen antoa varten ruiskun adapteri tulee asettaa pullon suuhun ja korkki avata.

Käyttämätön lääke tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB
PL 23033
104 35 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

25552

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:16.6.2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.10.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.10.2020