

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Azithromycin Sandoz 250 mg, kalvopäällysteiset tabletit  
Azithromycin Sandoz 500 mg, kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg atsitromysiiniä (dihydraattina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 3,08 mg laktoosi (monohydraattina).

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg atsitromysiiniä (dihydraattina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 6,16 mg laktoosi (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

250 mg kalvopäällysteinen tabletti: Valkoinen tai melkein valkoinen, pitkänomainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on noin 14,0 mm, leveys 7,00 mm ja paksuus 4,55 mm, sileä molemmin puolin.

500 mg kalvopäällysteinen tabletti: Valkoinen tai melkein valkoinen, pitkänomainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on noin 18,7 mm, leveys 8,7 mm ja paksuus 6,45 mm, toisella puolella syvä katkaisu-ura ja toisella puolella ns. tavallinen jakouurre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Azithromycin Sandoz -valmistetta voidaan käyttää seuraavissa atsitromysiinille herkkien bakteerien aiheuttamissa infektioissa (ks. kohta 5.1):

- akuutti bakteerin aiheuttama sinuiitti (asianmukaisesti diagnosoitu)
- akuutti välikorvatulehdus (otitis media) (asianmukaisesti diagnosoitu)
- faryngiitti, tonsilliitti
- kroonisen bronkiitin akuutti pahenemisvaihe (asianmukaisesti diagnosoitu)
- lievä tai keskivaikea avohoitokeuhkokuume
- ihon ja pehmytkudosten infektiot
- komplisoitumattomat *Chlamydia trachomatiksen* aiheuttamat virtsaputken tai kohdunkaulan infektiot

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

## 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

*Aikuiset*

Komplisoitumattomissa *Chlamydia trachomatiksen* aiheuttamissa virtsaputken ja kohdunkaulan infektioiden annos on 1 000 mg kerta-annoksena suun kautta.

Kaikissa muissa käyttöaiheissa kokonaisannos on 1 500 mg, joka otetaan 500 mg:n vuorokausiannoksina kolmena peräkkäisenä päivänä. Sama kokonaisannos (1 500 mg) voidaan vaihtoehtoisesti ottaa myös viitenä peräkkäisenä päivänä, jolloin ensimmäisenä päivänä otetaan 500 mg ja seuraavina neljänä päivänä 250 mg.

*Iäkkäät potilaat*

Iäkkäille potilaille voidaan käyttää samaa annosta kuin aikuispotilaille. Koska iäkkäillä potilailla voi olla rytmihäiriöitä aiheuttavia tiloja, erityinen huolellisuus on suositeltavaa sydämen rytmihäiriöihin ja kääntyvien kärkien takykardiaan liittyvien riskien vuoksi (ks. kohta 4.4).

*Pediatriset potilaat*

Azithromycin Sandoz -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.

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

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

Antotapa

Azithromycin Sandoz -tabletit tulisi antaa päivittäin kerta-annoksena. Tabletit voi ottaa ruuan kanssa.

## 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, erytromysiinille, jollekin toiselle makrolidi- tai ketolidiryhmän antibiootille, laktoosi tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Kuten erytromysiinistä ja muista makrolideista, myös tästä lääkeaineesta on ilmoitettu harvinaisia vakavia allergisia reaktioita, kuten angioneuroottista edeemaa ja anafylaksiaa (harvoin kuolemaan johtava), dermatologisia reaktioita, kuten akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä (harvoin kuolemaan johtava) sekä lääkeainereaktioita, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS-oireyhtymä). Jotkut näistä atsitromysiinin käytön yhteydessä havaituista reaktioista ovat aiheuttaneet uusiutuvia oireita ja vaatineet pidemmän seuranta- ja hoitojakson.

Jos potilas saa allergisen reaktion, hoito tällä lääkevalmisteella on lopetettava ja asianmukainen hoito on aloitettava. Lääkäreiden on muistettava, että allergiset oireet voivat palata, kun symptomattinen hoito lopetetaan.

Maksatoksisuus

Atsitromysiini eliminoiduu pääasiassa maksan kautta. Siksi varovaisuutta on noudatettava atsitromysiinin käytössä potilailla, joilla on jokin huomattava maksasairaus. Atsitromysiinin käytön yhteydessä on raportoitu fulminanttia maksatulehdusta, jonka aiheuttama maksan toimintahäiriö voi

olla hengenvaarallinen (ks. kohta 4.8). Osalla potilaista on saattanut olla ennestään maksasairaus tai he ovat saattaneet käyttää muita maksatoksisia lääkkeitä.

Maksakokeet ja -tutkimukset tulisi tehdä välittömästi tapauksissa, joissa ilmenee merkkejä maksan toimintahäiriöstä, kuten esim. nopeasti kehittyvää voimattomuutta, johon liittyy keltaisuutta, tummavirtsaisuutta, verenvuototaipumusta tai hepaattista enkefalopatiaa. Atsitromysiinihoito tulee keskeyttää mikäli maksan toimintahäiriön merkkejä tai oireita ilmenee.

Maksan toimintahäiriöitä, maksatulehdusta, kolestaattista keltaisuutta, nekroottista maksatulehdusta ja maksan vajaatoimintaa on raportoitu. Joissain tapauksissa tämä on johtanut kuolemaan.

Atsitromysiinin käyttö pitää lopettaa heti, jos maksatulehduksen merkkejä ja oireita ilmenee.

#### Infantiili hypertrofinen mahanportin ahtauma (IHPS)

Infantiilia hypertrofista mahanportin ahtaumaa (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 tai ärtyisyyttä.

#### Pseudomembranoottinen koliitti

Pseudomembranoottista koliittia on raportoitu makrolidiantibioottien käytön yhteydessä. Jos potilas saa ripulin atsitromysiinihoidon aloittamisen jälkeen, tämän diagnoosin mahdollisuus pitää ottaa huomioon.

#### Ergotjohdannaiset

Ergotamiinijohdosten ja joidenkin makrolidiryhmän antibioottien samanaikaisen käytön on havaittu aiheuttavan ergotismia. Ergotamiinijohdosten ja atsitromysiinin välisistä yhteisvaikutuksista ei ole tietoa. Ergotismin mahdollisuus on kuitenkin olemassa, joten atsitromysiiniä ja ergotamiinijohdoksia ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

#### Ristiresistenssi

Atsitromysiinin ja muiden makrolidiantibioottien (erytromysiini, klaritromysiini, roksitromysiini), linkosamidien ja streptogramiini B:n (MLSB fenotyypin) välillä esiintyy ristiresistenssiä. Useiden samaan tai läheiseen antibakteeristen lääkeaineiden ryhmään kuuluvien lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella.

#### Kardiovaskulaaritapahtumat

Sydämen repolarisaatio- ja QT-ajan pidentymistä ja täten sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian riskin suurentumista on havaittu muiden makrolidien ja atsitromysiinin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Koska seuraavat tilat voivat lisätä kammiooperäisten rytmihäiriöiden riskiä (mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia), jotka voivat johtaa sydänpysähdykseen, atsitromysiiniä tulisi käyttää varovaisesti potilailla, joilla on rytmihäiriöitä aiheuttavia tiloja (etenkin naisilla ja ikääntyneillä potilailla). Tämä koskee esimerkiksi seuraavia tilanteita:

- jos potilaalla on synnynnäinen tai todettu QT-ajan pidentymä
- muiden QT-ajan pidentymistä aiheuttavien lääkeaineiden kanssa, kuten luokan IA (kinidiini ja prokaiiniamidi) ja luokan III (dofetilidi, amiodaroni ja sotaloli) rytmihäiriölääkkeiden, sisapridin ja terfenadiinin, pimotsidin kaltaisten psykoosilääkkeiden, sitalopraamin kaltaisten masennuslääkkeiden ja moksifloksasiinin ja levofloksasiinin kaltaisten fluorokinolonien kanssa
- jos potilaalla on elektrolyyttitasapainon häiriöitä, etenkin hypokaleemiaa tai hypomagnesemiaa
- jos potilaalla on kliinisesti merkittävää bradykardiaa, sydämen rytmihäiriöitä tai vaikea sydämen vajaatoiminta

Makrolideihin liittyvää kardiovaskulaaritapahtumien riskiä kartoittaneiden epidemiologisten tutkimusten tulokset ovat olleet vaihtelevia. Joissain havainnointitutkimuksissa makrolideihin, mukaan lukien atsitromysiiniin, on liitetty harvinainen, lyhytkestoinen arytmioiden, sydäninfarktin ja kardiovaskulaarikuolleisuuden riski. Atsitromysiiniä määrättäessä on punnittava näitä löydöksiä suhteessa hoidon tuomiin hyötyihin.

#### *Clostridoides difficile* –bakteerin aiheuttama ripuli

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

*C. difficile* tuottaa ripulia aiheuttavia A- ja B-toksiineja. *C. difficile* -kantojen tuottamat voimakkaat toksiinit lisäävät sairastavuutta ja kuolleisuutta, sillä nämä infektiot eivät välttämättä vastaa hyvin mikrobilääkehoitoon, jolloin kolektomia voi olla tarpeen. *C. difficile* -ripulin mahdollisuus on aina otettava huomioon, jos potilaalla on ripulia antibioottilähdön jälkeen. Huolellinen anamneesi on tarpeen, sillä *C. difficile* -ripulin on ilmoitettu puhjenneen jopa yli kaksi kuukautta mikrobilääkehoidon jälkeen. *C. difficile* -ripulin yhteydessä antiperistalttisten aineiden käyttö on vasta-aiheista.

#### Myasthenia gravis

Atsitromysiinihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu myasthenia graviksen oireiden pahenemista ja myasteenisen oireyhtymän puhkeamista (ks. kohta 4.8).

#### Pediatriset potilaat

Tehoa ja turvallisuutta lasten Mycobacterium avium -kompleksin (MAC) aiheuttamien infektioiden ehkäisyssä ja hoidossa ei ole osoitettu.

### **Otettava huomioon ennen atsitromysiinin määräämistä:**

#### Vakavat infektiot

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

Atsitromysiini ei ole ensisijainen valinta hoidettaessa empiirisiä infektiota alueilla, joilla resistenssin esiintyvyys 10 % tai enemmän (ks. kohta 5.1).

Alueilla, joilla erytromysiini A -resistenssiä esiintyy paljon, on erityisen tärkeää ottaa huomioon malli, jolla herkkyys atsitromysiinille ja muille antibiooteille kehittyy.

Kuten muillekin makrolideille, atsitromysiinille resistenttejä *Streptococcus pneumoniae* -kantoja on raportoitu runsaasti (> 30 %) joistakin Euroopan maista (ks. kohta 5.1). Tämä tulee ottaa huomioon hoidettaessa *Streptococcus pneumoniae* -infektioita.

#### Faryngiitti/tonsilliitti

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

#### Sinuiitti

Useimmiten atsitromysiini ei ole ensisijainen valinta hoidettaessa sinuiittia.

#### Akuutti välikorvatulehdus

Useimmiten atsitromysiini ei ole akuutin välikorvatulehduksen ensisijainen hoito.

#### Iho- ja pehmytkudosinfektiot

Pehmytkudosinfektioiden pääasiallinen aiheuttaja, *Staphylococcus aureus*, on usein resistentti atsitromysiinille, joten herkkyysmääritys on atsitromysiinihoidon edellytys ihoinfektioiden hoidossa.

#### Tulehtuneet palovammat

Atsitromysiini ei ole indikoitu tulehtuneiden palovammojen hoitoon.

#### Sukupuolitauti

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

tulee poissulkea.

#### Neurologiset tai psykiatriset häiriöt

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

#### Superinfektio

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR < 10 ml/min) sairastavilla potilailla systeeminen altistus atsitromysiinille suureni 33 % (ks. kohta 5.2).

#### **Azithromycin Sandoz sisältää**

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

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

#### *Antasidit*

Farmakokineettisissä tutkimuksissa antasidien ja atsitromysiinin yhteiskäytön ei havaittu vaikuttavan biologiseen kokonaishyötyosuuteen, vaikka seerumin huippupitoisuudet laskivat noin 24 %. Jos potilas käyttää sekä atsitromysiiniä että antasideja, näitä lääkevalmisteita ei tulisi ottaa samanaikaisesti, vaan lääkkeiden ottamisen välissä tulisi olla noin kaksi tuntia.

Atsitromysiinidepotrakeiden oralisuspensiota varten samanaikainen anto co-magaldroxin (alumiinihydroksidi ja magnesiumhydroksidi) 20 ml:n kerta-annoksen kanssa ei vaikuttanut atsitromysiinin imeytymisnopeuteen eikä -määrään.

#### *Efavirentsi*

Kun atsitromysiiniä annettiin 600 mg:n kerta-annos samanaikaisesti efavirentsin kanssa (400 mg vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan), kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei todettu.

#### *Flukonatsoli*

Yhtäaikaa annettu atsitromysiinin 1 200 mg:n kerta-annos ei muuttanut 800 mg:n kerta-annoksena annetun flukonatsolin farmakokinetiikkaa. Kokonaisaltistus atsitromysiinille ja atsitromysiinin puoliintumisaika pysyivät muuttumattomina flukonatsolin kanssa yhtä aikaa otettuna. Atsitromysiinin huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) kuitenkin pieneni, mutta muutos oli kliinisesti merkityksetön (18 %).

#### *Nelfinaviiri*

Atsitromysiinin (1200 mg) ja vakaassa tilassa olevan nelfinaviirin (750 mg kolme kertaa päivässä) samanaikainen anto sai aikaan atsitromysiinipitoisuuksien suurenemisen. Kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia ei havaittu eikä annosta ole tarpeen muuttaa.

#### *Rifabutiini*

Atsitromysiinin ja rifabutiinin samanaikainen anto ei vaikuttanut kummankaan lääkevalmisteiden pitoisuuksiin seerumissa.

Neutropeniaa havaittiin potilailla, joita hoidettiin samanaikaisesti atsitromysiinillä ja rifabutiinilla. Vaikka neutropeniaa on yhdistetty rifabutiinin käyttöön, syy-yhteyttä samanaikaiseen atsitromysiinin käyttöön ei ole voitu vahvistaa (ks. kohta 4.8).

#### *Terfenadiini*

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

#### *Simetidiini*

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

### **Atsitromysiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin**

#### *Ergotalkaloidit*

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

#### *Digoksiini ja kolkisiini (P-gp-substraattit)*

Makrolidiantibioottien, atsitromysiini mukaan lukien, samanaikaisen antamisen P-glykoproteeinisubstraattien (kuten digoksiinin ja kolkisiinin) kanssa on ilmoitettu nostavan P-glykoproteeinisubstraatin pitoisuutta seerumissa. Jos atsitromysiiniä ja P-gp-substraatteja, kuten digoksiinia, annetaan samanaikaisesti, on otettava huomioon mahdollinen substraattipitoisuuden nousu seerumissa.

#### *Kumariininkaltaiset oraaliset antikoagulantit*

Atsitromysiini ei muuttanut 15 mg:n varfariinikerta-annoksen antikoagulanttivaikutusta farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa, johon osallistui terveitä koehenkilöitä. Lisääntynyttä verenvuototaipumusta on raportoitu atsitromysiinin ja kumariininkaltaisten oraalisten antikoagulanttien samanaikaisen käytön yhteydessä lääkkeen markkinoille tulon jälkeen. Vaikka syy-seuraussuhdetta ei olekaan vahvistettu, protrombiiniajan seurantatiheyteen on kiinnitettävä huomiota atsitromysiinin ja suun kautta otettavien kumariinityyppisten antikoagulanttien yhteiskäytössä.

#### *Siklosporiini*

Kun terveille koehenkilöille 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  $AUC_{0-5}$ -arvot suurensivat merkittävästi. Siksi hoitotilanne on arvioitava tarkoin, ennen kuin näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti. Jos yhteiskäyttö katsotaan aiheelliseksi, tulee siklosporiinin pitoisuuksia seurata ja annos sovittaa sen mukaisesti.

#### *Teofylliini*

Kliinisesti merkittävästä farmakokineettisestä yhteisvaikutuksesta ei ole saatu näyttöä, kun atsitromysiiniä ja teofylliiniä on annettu samanaikaisesti terveille koehenkilöille. Koska muiden makrolidien ja teofylliinin välillä on raportoitu yhteisvaikutuksia, varovaisuutta on noudatettava, jos teofylliinipitoisuus nousee.

#### *Trimetopriimi/sulfametoksatsoli*

Kun trimetopriimi/sulfametoksatsoliyhdistelmää (160 mg/800 mg) annettiin 7 päivän ajan ja seitsemäntenä hoitopäivänä 1 200 mg:n 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.

#### *Tsidovudiini*

Atsitromysiinin 1 000 mg:n kerta-annokset tai toistuvat 1200 mg:n tai 600 mg:n annokset eivät juurikaan vaikuttaneet tsidovudiinin tai sen glukuronimetaboliitin farmakokinetiikkaan plasmassa tai erittymiseen virtsaan. 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 merkitseviä yhteisvaikutuksia maksan CYP450-järjestelmän kanssa. Sillä ei uskota olevan samanlaisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia kuin erytromysiinillä tai muilla makrolideilla. Atsitromysiiniä käytettäessä maksan CYP450-järjestelmä ei indusoidu eikä inaktivoidu sytokromi-metaboliittikompleksin kautta.

#### *Astemitsoli, alfentaniili*

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

#### *Atorvastatiini*

Atorvastatiinin (10 mg/vrk) ja atsitromysiinin (500 mg/vrk) samanaikainen käyttö ei muuttanut atorvastatiinin pitoisuuksia plasmassa (HMG-CoA-reduktaasin estäjien määrityksen perusteella). Atsitromysiiniä saavilla potilailla on kuitenkin lääkkeen markkinoille tulon jälkeen ilmoitettu statiinien samanaikaiseen käyttöön liittyviä rbdomyolyyysitapauksia.

#### *Karbamatsepiini*

Farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa terveillä koehenkilöillä karbamatsepiinin tai sen aktiivisen metaboliitin pitoisuuksissa plasmassa ei havaittu merkitsevää muutosta potilailla, jotka saivat samanaikaisesti atsitromysiiniä.

#### *Sisapridi*

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

#### *Setiritsiini*

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

#### *Didanosiiini*

Kun kuudelle vapaaehtoiselle HIV-positiiviselle potilaalle annettiin päivittäin 1200 mg:n atsitromysiiniannoksia ja 400 mg didanosiiinia/päivä, didanosiiinin vakaan tilan farmakokinetiikkaan kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu verrattuna plaseboon.

#### *Efavirentsi*

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

#### *Indinaviiri*

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

#### *Metyyliprednisoloni*

Atsitromysiinillä ei ollut merkitsevää vaikutusta metyyliiprednisolonin farmakokinetiikkaan farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa terveillä koehenkilöillä.

#### *Midatsolaami*

Terveillä vapaaehtoisilla ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia midatsolaamin 15 mg:n kertaannoksen farmakokinetiikassa, kun samanaikaisesti annettiin atsitromysiiniä 500 mg päivässä 3 päivän ajan.

#### *Sildenafil*

Atsitromysiinin (500 mg/vrk 3 päivän ajan) vaikutuksesta sildenafiliin AUC- ja C<sub>max</sub>-arvoihin tai sen tärkeimpään verenkierrassa esiintyvään metaboliittiin ei ole näyttöä terveillä miespuolisilla koehenkilöillä.

#### *Triatsolaami*

14 terveellä vapaaehtoisella suoritettussa tutkimuksessa samanaikaisesti annetulla atsitromysiinillä (500 mg päivänä 1 ja 250 mg päivänä 2) ei havaittu merkittävää vaikutusta päivänä 2 annetun 0,125 mg:n triatsolaamiannoksen farmakokineettisiin muuttujiin verrattuna triatsolaamiin ja plaseboon.

#### QT-väliä pidentävät aineet

Atsitromysiiniä ei saa annostella samanaikaisesti muiden sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QT-väliä (ks. kohta 4.4).

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

#### *Raskaus*

Atsitromysiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia.

Koe-eläimillä suoritettut tutkimukset osoittavat, että atsitromysiini läpäisee istukan, mutta teratogeenisia vaikutuksia ei havaittu (ks. kohta 5.3). Atsitromysiinin turvallisuutta ei ole osoitettu raskauden aikaisessa käytössä. Siksi atsitromysiiniä tulisi käyttää raskauden aikana vain, jos siitä saatavat hyödyt ylittävät riskin.

#### *Imetys*

Atsitromysiini erittyy rintamaitoon. Akkumuloituminen rintamaitoon on mahdollista pitkän puoliintumisajan vuoksi. Kirjallisuusjulkaisuista saadut tiedot osoittavat, että lyhytaikaisessa käytössä tämä ei johda kliinisesti merkittäviin pitoisuuksiin rintamaidossa. Rintaruokituilla lapsilla ei havaittu vakavia haittavaikutuksia.

Päätös imetyksen lopettamisesta tai atsitromysiinihoidon lopettamisesta/aloittamisesta pitää tehdä huomioiden imetyksen tuomat hyödyt lapselle sekä hoidon hyödyt naiselle.

#### *Hedelmällisyys*

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa todettiin raskauksien todennäköisyyden laskua atsitromysiinin annon jälkeen. Tämän havainnon merkitys ihmisten kannalta ei ole tiedossa.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ei ole viitteitä siitä, että atsitromysiini vaikuttaisi ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Näön heikentyminen ja näön hämärtyminen voivat vaikuttaa potilaan ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

### **4.8 Haittavaikutukset**

Alla olevassa taulukossa esitetään esiintymistiheyden ja elinjärjestelmäluokituksen mukaan haittavaikutukset, jotka ovat esiintyneet kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset on kursivoitu. Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden perusteella seuraavasti: 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 ( $< 1/10\ 000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Jokaisessa luokassa haittavaikutukset on lueteltu vähenevän vakavuuden mukaan.

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

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Infektio	Tuntematon	Kandidiaasi Emätintulehdus Keuhkokuume



<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
		Sienitulehdus Bakteeritulehdus Nielutulehdus Maha-suolitulehdus Hengitysteiden sairaus Nuha Suun kandidiaasi
	Tuntematon	Pseudomembranoottinen koliitti (ks. kohta 4.4)
Veri ja imukudos	Melko harvinaiset	Leukopenia Neutropenia Eosinofilia
	Tuntematon	Trombosytopenia Hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinaiset	Angioedeema Yliherkkyys
	Tuntematon	Vakava (osin fataali) anafylaktinen reaktio, esim. anafylaktinen sokki (ks. kohta 4.4)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinaiset	Ruokahaluttomuus
Psykkiset häiriöt	Melko harvinaiset	Hermostuneisuus Unettomuus
	Harvinaiset	Kiihtyneisyys Depersonalisaatio
	Tuntematon	Aggressio Ahdistuneisuus Delirium Aistiharhat
Hermosto	Yleiset	Päänsärky
	Melko harvinaiset	Huimaus Uneliaisuus Makuaisin häiriöt Parestesiat
	Tuntematon	Pyörtyminen, kouristuskohtaukset Heikentynyt tunto Psykomotorinen yliaktiivisuus Anosmia Ageusia Parosmia Myasthenia gravis (ks. kohta 4.4).
Silmät	Melko harvinaiset	Näön heikentyminen
	Tuntematon	Näön hämärtyminen
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinaiset	Kuulohäiriöt Kiertohuimaus
	Tuntematon	Kuulon heikkeneminen, mukaan lukien kuurous ja/tai tinnitus
Sydän	Melko harvinaiset	Sydämentykytys
	Tuntematon	Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4) Rytmihäiriöt (ks. kohta 4.4) mukaan lukien kammiotakykardia QT-ajan piteneminen EKG:ssä (ks. kohta 4.4)

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Verisuonisto	Melko harvinaiset	Kuumat aallot
	Tuntematon	Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinaiset	Dyspnea Nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Ripuli
	Yleiset	Oksentelu Vatsakipu Pahoinvointi
	Melko harvinaiset	Ummetus Ilmavaivat Dyspepsia Gastriitti Nielemisvaikeus Vatsalaajentuma Suun kuivuminen Röyhtäily Suun haavaumat Syljen liikaeritys
	Tuntematon	Haimatulehdus Kielen värimuutokset
Maksa ja sappi	Melko harvinaiset	Maksatulehdus
	Harvinaiset	Maksan toimintahäiriö Kolestaattinen ikterus
	Tuntematon	Maksan vajaatoiminta (joka voi joskus harvoin johtaa kuolemaan) (ks. kohta 4.4)* Fulminantti maksatulehdus Maksakuolio
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinaiset	Ihottuma Kutina Nokkosrokko Ihotulehdus Ihon kuivuminen Liikahikoilu
	Harvinaiset	Valoherkkyysreaktio Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) DRESS (lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen yliherkkyysoireyhtymä)
	Tuntematon	Stevens-Johnsonin oireyhtymä Toksinen epidremaalinen nekrolyysi Erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinaiset	Nivelrikko Lihaskipu Selkäkipu Niskakipu
	Tuntematon	Nivelkipu
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinaiset	Virtsamiskipu Munuaiskipu
	Tuntematon	Akuutti munuaisten vajaatoiminta Interstitieelinefriitti

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinaiset	Metrorragia Kivessairaus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinaiset	Turvotus Voimattomuus Pahoinvointi Väsytys Kasvojen turvotus Rintakipu Kuume Kipu Perifeerinen edeema
Tutkimukset	Yleiset	Lymfosyyttiarvon aleneminen Eosinofiiliarvon nouseminen Veren bikarbonaattiarvon aleneminen Basofiiliarvon nouseminen Monosyyttiarvon nouseminen Neutrofiiliarvon nouseminen
	Melko harvinaiset	Aspartaattiaminotransferaasiarvon nouseminen Alaniiniaminotransferaasiarvon nouseminen Veren bilirubiiniarvon nouseminen Veren ureapitoisuuden nouseminen Veren kreatiniinipitoisuuden nouseminen Poikkeavat veren kaliumarvot Veren alkalifosfataasiarvon nouseminen Kloridiarvon nouseminen Glukoosiarvon nouseminen Verihiutaleiden lisääntyminen Hematokriittiarvon aleneminen Bikarbonaattiarvon nouseminen Poikkeavat natriumarvot
Vammat ja myrkytykset	Melko harvinaiset	Toimenpiteen jälkeiset komplikaatiot

\* Johtanut harvoin kuolemaan

**Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset, jotka liittyvät mahdollisesti tai todennäköisesti Mycobacterium Avium -kompleksin ehkäisyyn ja hoitoon. Nämä haittavaikutukset poikkeavat tabletti- tai depottablettiformulaatioiden yhteydessä raportoiduista haittavaikutuksista joko tyypin tai esiintymistiheyden osalta:**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleiset	Ruokahaluttomuus
Hermosto	Yleiset	Huimaus Päänsärky Parestesiat Makuhäiriöt
	Harvinaiset	Heikentynyt tunto

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Silmät	Yleiset	Näköhäiriöt
Kuulo ja tasapainoelin	Yleiset	Kuurous
	Harvinaiset	Kuulohäiriöt Tinnitus
Sydän	Melko harvinaiset	Sydämentykytys
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Ripuli Vatsakipu Pahoinvointi Ilmavaivat Epämukavuuden tunne vatsassa Löysä uloste
Maksa ja sappi	Harvinaiset	Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudus	Yleiset	Ihottuma Kutina
	Harvinaiset	Stevens-Johnsonin oireyhtymä Valoherkkyysoireyhtymä
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleiset	Nivelkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset	Väsytys
	Harvinaiset	Voimattomuus Pahoinvointi

#### 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**

Käytettäessä suositeltuja annoksia suurempia annoksia haittavaikutukset olivat samaa luokkaa kuin normaaliannosten jälkeen.

#### Oireet

Tyypillisiä makrolidiantibioottien yliannostuksesta aiheutuvia oireita ovat palautuva kuulonmenetys, voimakas pahoinvointi, oksentelu ja ripuli.

#### Hoito

Yliannostapauksissa lääkehiilen antaminen ja yleiset oireenmukaiset hoidot sekä elintoimintoja tukevat toimenpiteet ovat tarpeellisia.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

#### **Yleiset ominaisuudet**

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

#### Vaikutusmekanismi

Atsitromysiini on atsalidien ryhmään kuuluva makrolidiantibiootti. Se sitoutuu ribosomaaliseen 50S-alayksikköön ja estää peptidiketjujen translokaation ribosomissa. Tämän seurauksena RNA:sta riippuvainen proteiinisynteesi atsitromysiinille herkissä organismeissa estyy.

#### PK/PD-suhde

AUC/MIC on atsitromysiinille pääasiallinen PK/PD-parametri, joka korreloi parhaiten atsitromysiinin tehon kanssa.

Lapsilla tehtyjen tutkimusten arvioinnin perusteella ei ole suositeltavaa käyttää atsitromysiiniä malarian hoitoon monoterapiana eikä yhdistettynä klorokiiniin eikä artemisiini johdoksiin, sillä hoidon vertailukelpoisuutta komplisoitumattoman malarian hoitoon suositeltavien malarialääkkeiden kanssa ei ole varmistettu.

#### Resistenssimekanismi:

Atsitromysiiniresistenssi voi olla luontaista tai hankinnaista. Bakteerien resistenssi tapahtuu pääosin kolmella mekanismilla: kohdealueen muutoksella, antibiootin kuljetuksen muutoksella tai antibiootin modifikaatiolla.

*Streptococcus pneumoniae*, A-ryhmän beetahemolyyttisten streptokokkien, *Enterococcus faecalis* ja *Staphylococcus aureus*en, mukaan lukien metisilliiniresistentti *S. aureus* (MRSA), kohdalla erytromysiinin, atsitromysiinin, muiden makrolidien ja linkosamidien kesken vallitsee täydellinen ristiresistenssi.

#### **Raja-arvot**

EUCAST-toimikunta (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

<b>Patogeenit</b>	<b>herkkä (mg/l)</b>	<b>resistentti (mg/l)</b>
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (Ryhmä A, B, C, G) <sup>1</sup>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	Huom. <sup>2</sup>	Huom. <sup>2</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Huom. <sup>3</sup>	Huom. <sup>3</sup>

1. Erytromysiiniä voidaan käyttää atsitromysiiniherkkyyden määrittämiseen.
2. Kliininen näyttö makrolidien tehosta H. influenzae aiheuttamien hengitystieinfektioiden hoidossa on ristiriitaista spontaanien paranemisten suuren osuuden vuoksi. Jos mitään makrolidia on tarpeen testata suhteessa tähän patogeneeniin, hankinnaisen resistenssin kannat tulisi tunnistaa epidemiologisten raja-arvojen (ECOFF-arvot) avulla. Atsitromysiinin ECOFF-arvo on 4 mg/l.
3. Atsitromysiiniä käytetään aina yhdessä toisen tehokkaan aineen kanssa. Hankinnaisen resistenssin mekanismien tunnistamiseen tähtäävässä testauksessa ECOFF-arvo on 1 mg/l.

#### **Herkkyyys:**

Tietyn lajin hankinnainen 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.

Patogeenit, joilla resistenssi voi olla ongelma: resistenssin esiintyvyys on vähintään 10 % tai suurempi vähintään yhdessä Euroopan Unionin maassa.

Herkkyystaulukko

<b>Yleensä herkät lajit</b>
-----------------------------

Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> * Muut mikro-organismit <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<b>Lajit, joilla hankinnainen resistenssi voi olla ongelma</b>
Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * Muut mikro-organismit <i>Ureaplasma urealyticum</i>
<b>Luonnostaan resistentit lajit</b>
Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit <i>Staphylococcus aureus</i> – metisilliiniresistentit ja erytromysiiniresistentit kannat  <i>Streptococcus pneumoniae</i> – penisilliiniresistentit kannat Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> spp. Anaerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit <i>Bacteroides fragilis</i> ryhmä

\* Kliininen teho herkkiä eristettyjä bakteereja kohtaan on osoitettu hyväksytyissä kliinisissä indikaatioissa.

## 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 vaikuttava aine sitoutuu voimakkaasti kudoksiin (vakaan tilan jakautumistilavuus on noin 3 l/kg). Pitoisuudet kohdekudoksissa, kuten keuhkoissa, nielurisoissa ja eturauhasessa, ylittävät  $MIC_{90}$ -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 näytti myötävaikuttavan atsitromysiinin kumuloitumiseen kudoksiin.

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

### Erittyminen

Plasmasta mitattu terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on hyvin lähellä kudoksista mitattua puoliintumisaikaa, joka on 2–4 vuorokautta. Suonensisäisestä annoksesta noin 12 % erittyi

muuttumattomana virtsaan kolmen päivän aikana, suurin osa ensimmäisten 24 tunnin aikana. Suurin osa atsitromysiiniä erittyy pääasiassa muuttumattomana sapen 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) koehenkilöillä havaittiin hieman korkeampia (29 %) AUC-arvoja kuin nuoremmilla (< 45-vuotiailla), mutta ne eivät ole kliinisesti merkitseviä, eikä annoksen muuttamiseen 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  $AUC_{0-120}$  33 % 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.

#### *Iäkkäät potilaat*

Atsitromysiinin farmakokinetiikka oli iäkkäillä miehillä samaa luokkaa kuin nuorilla aikuisilla, mutta iäkkäillä naisilla havaittiin korkeampia huippupitoisuuksia (30–50 % tavallista suuremmat) plasmassa. Merkitsevää kumuloitumista ei kuitenkaan havaittu.

#### *Imeväiset, pikkulapset, lapset ja nuoret*

Lääkkeen farmakokinetiikkaa on tutkittu 4 kk:n – 15 vuoden ikäisillä lapsilla, jotka saivat kapsleita, 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 odotettavissa olevien arvojen rajoissa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Suuriannoksisissa eläinkokeissa, joissa vaikuttavan aineen pitoisuudet olivat 40-kertaisia käytännön kliinisessä työssä tavattaviin pitoisuuksiin verrattuna, atsitromysiinin todettiin aiheuttaneen korjaantuvaa 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**

#### Tabletitydin

mikrokiteinen selluloosa  
esigelatinoitu tärkkelys  
natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)  
kolloidinen vedetön piidioksidi  
natriumlauryylisulfaatti  
magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste

hypromelloosi  
titaanidioksidi (E 171)  
laktoosimonohydraatti  
makrogoli 4000

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Tabletit on pakattu PVC/PVDC/Alumiini-läpipainopakkauksiin, jotka on pakattu koteloon.

Pakkauskoot:

*250 mg kalvopäällysteiset tabletit:*

4, 6, 12, 24, 50 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

*500 mg kalvopäällysteiset tabletit:*

2, 3, 6, 12, 24, 30, 50 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska



## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

250 mg: 18329

500 mg: 18330

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.01.2005

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 09.08.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

07.06.2021