

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zithromax IV 500 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää atsitromysiiniidihydraattia vastaten 500 mg atsitromysiiniä, joka käyttövalmiiksi liuotettuna vastaa pitoisuutta 100 mg/ml.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi injektiopullo sisältää 114 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

*Valmisteen kuvaus:* melkein valkoista tai valkoista jauhetta.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Atsitromysiinille herkkien mikrobien, mukaan lukien *Legionella pneumophila*, aiheuttaman pneumonian (CAP) laskimonsisäinen hoito.

Atsitromysiinille herkkien mikrobien aiheuttaman sisäsynnyttimien tulehduksen (PID) laskimonsisäinen hoito.

Antibioottihoidon toteutuksessa on huomioitava antibioottiresistenssiä ja antimikrobisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset/paikalliset ohjeet.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Antotapa

Infusoidaan laskimoon (liuottamisen ja laimentamisen jälkeen) vähintään 60 minuutin kuluessa. Valmistetta ei saa antaa laskimoboluksena eikä lihaksensisäisenä injektiona (ks. kohta 4.4).

Atsitromysiini-infusoliuoksen pitoisuuden ja infusointinopeuden tulee olla joko 1 mg/ml kolmen tunnin kuluessa tai 2 mg/ml yhden tunnin kuluessa.

##### Annostus

##### *Pneumonia aikuisilla*

Suositusannos aikuispotilaiden pneumonian hoidossa on 500 mg laskimoon kerran vuorokaudessa vähintään kahden vuorokauden ajan. Laskimonsisäisen lääkityksen jälkeen hoitoa tulee jatkaa 500 mg:lla atsitromysiiniä kerran vuorokaudessa suun kautta siten, että hoidon kokonaiskesto on

7–10 vuorokautta. Ajankohta, jolloin suun kautta annettavaan hoitoon siirrytään, määräytyy lääkärin harkinnan ja kliinisen vasteen perusteella.

#### *Sisäsynnyttimien tulehdus aikuisilla*

Suositusannos aikuispotilaiden sisäsynnyttimien tulehduksen (PID) hoidossa on 500 mg laskimoon kerran vuorokaudessa yhden tai kahden vuorokauden ajan. Laskimonsisäisen lääkityksen jälkeen hoitoa tulee jatkaa 250 mg:lla atsitromysiiniä kerran vuorokaudessa suun kautta siten, että hoidon kokonaiskesto on 7 vuorokautta. Ajankohta, jolloin suun kautta annettavaan hoitoon siirrytään, määräytyy lääkärin harkinnan ja kliinisen vasteen perusteella.

#### *Iäkkäät*

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

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden glomerulusten suodatusnopeus (GFR) on 10–80 ml/min. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa atsitromysiiniä potilaille, joiden GFR on pienempi kuin 10 ml/min (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Pediatriiset potilaat*

Laskimonsisäisesti annettavan atsitromysiinin turvallisuutta ja tehoa lasten infektioiden hoidossa ei ole varmistettu.

### **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, anafylaksiaa (harvoin kuolemaan johtaneita), ja dermatologisia reaktioita, kuten akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä (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, läikehoito 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 varoen 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 maksatoksisia lääkettä.

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.

#### *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.

#### *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 taudinaiheuttajien, 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* 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.

#### *Munuaisten vajaatoiminta:*

Systeeminen altistus atsitromysiinille suureni 33 % potilailla, joiden GFR oli pienempi kuin 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 ilmaantumisesta (ks. kohta 4.8).

#### *Pediatriset potilaat:*

Laskimonsisäisesti annettavan atsitromysiinin turvallisuutta ja tehoa lasten infektioiden hoidossa ei ole varmistettu.

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

#### Laskimonsisäinen anto:

Atsitromysiini infusoidaan laskimoon (ohjeiden mukaisen liuottamisen ja laimentamisen jälkeen) vähintään 60 minuutin kuluessa. **Valmistetta ei saa antaa laskimoboluksena eikä lihaksensisäisenä injektiona (ks. kohdat 4.2 ja 6.6).**

#### *Infuusiokohdan reaktiot:*

Vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä, joille annettiin pitoisuudeltaan yli 2,0 mg/ml:n infuusioliuosta, ilmeni infuusiokohdassa reaktioita (paikallinen kipu ja tulehdus infuusiokohdassa), minkä vuoksi tätä suurempia pitoisuuksia on vältettävä.

#### Tietoa apuaineista

Tämä lääkevalmiste sisältää 114 mg natriumia per injektioipullo, joka vastaa 5,7 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista (RDI) aikuisille.

Tämä lääkevalmiste voidaan valmistella edelleen antoa varten natriumia sisältäviin liuoksiin (ks. kohta 6.6), mikä pitää ottaa huomioon potilaan kaikista lähteistä saamassa natriumin kokonaismäärässä.

### **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.

Zithromax depotrakeet oraalisuspensiota varten -valmisteen ja alumiinihydroksidia ja magnesiumhydroksidia sisältävän lääkkeen (co-magaldrox, 20 ml:n 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.

*Didanosiiini (Dideoksi-inosiini):* Kun kuudelle HIV-positiiviselle henkilölle annettiin samanaikaisesti atsitromysiiniä (1200 mg/vrk) ja didanosiiiniä (400 mg/vrk), se ei vaikuttanut didanosiiinin 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 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.

Atsitromysiiniillä ei ole merkittäviä yhteisvaikutuksia maksan sytokromi P450 -järjestelmän kanssa. Sillä ei uskota olevan samanlaisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia kuin erytromysiiniä tai muilla makrolideilla. Atsitromysiiniä käytettäessä maksan sytokromi P450 -järjestelmä ei indusoidu eikä inaktivoidu sytokromi-metaboliittikompleksin kautta.

*Ergot-alkaloidit:* 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 lääkeaineita, 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 rbdomyolyyysiä 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 seurantatiheyteen 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 (1200 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:* Atsitromysiiniä ei ollut tilastollisesti merkittävää vaikutusta indinaviirin farmakokinetiikkaan, kun atsitromysiiniä annettiin kerta-annoksena (1200 mg) ja indinaviiria 800 mg kolme kertaa päivässä viiden päivän ajan.

*Metyyliprednisoloni:* Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa atsitromysiiniä ei ollut merkittävää vaikutusta metyyliiprednisolonin 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 (1200 mg) ja nelfinaviirin (750 mg x 3/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<sub>max</sub>-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:* Viitteitä 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 farmakokineettiin 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.

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

### Raskaus

Eläimillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa atsitromysiinin osoitettiin kulkeutuvan istukan läpi, mutta teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu. Useissa maissa tehdyistä havainnointitutkimuksista on saatu runsaasti tietoa raskaudenaikaisesta atsitromysiini-altistuksesta verrattuna siihen, ettei antibiootteja ole käytetty lainkaan tai että on käytetty jotain muuta antibioottia saman raskausvaiheen aikana. Vaikka useimmat tutkimukset eivät viittaa haitallisiin sikiövaikutuksiin, kuten merkittäviin synnynnäisiin epämuodostumiin tai kardiovaskulaarisiin epämuodostumiin, on olemassa vähän epidemiologista näyttöä lisääntyneestä keskenmenoriskistä atsitromysiini-altistuksen jälkeen raskauden alkuvaiheessa.

Atsitromysiiniä saa käyttää raskauden aikana vain, jos se on kliinisesti tarpeen ja hoidosta saatavan hyödyn odotetaan olevan suurempi kuin mahdolliset pienet lisääntyneet riskit.

### Imetys

Julkaistusta kirjallisuudesta saatavan rajallisen tiedon mukaan atsitromysiinin arvioitu suurin keskimääräinen imeväisen rintamaidosta saama vuorokausiannos on 0,1–0,7 mg/kg/vrk. Rintaruokituilla vauvoilla ei ole havaittu vakavia haittavaikutuksia.

Päätös joko imetyksen lopettamisesta tai atsitromysiinihoidon keskeyttämisestä 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

Zithromax-valmisteen ei ole todettu vaikuttavan ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

Alla olevassa taulukossa esitetään haittavaikutukset, joita on ilmennyt kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen 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.

### Atsitromysiinin 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 hiiva-tulehdus		<i>Pseudomembra-noottinen koliitti</i> (ks. kohta 4.4)
<b>Veri ja imukudos</b>			Leukopenia Neutropenia Eosinofilia		<i>Trombosytopenia</i> Hemolyttinen anemia
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Angioedeema Yliherkkyys		<i>Anafylaktinen reaktio</i> (ks. kohta 4.4)
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>			<i>Anoreksia</i>		
<b>Psykkiset häiriöt</b>			<i>Hermostuneisuus</i> Unettomuus	<i>Kiihtyneisyys</i>	<i>Aggressio</i> <i>Ahdistus</i> Sekavuustila Hallusinaatio
<b>Hermosto</b>		<i>Päänsärky</i>	<i>Pyöritys</i> <i>Uneliaisuus</i> Makuhäiriö <i>Tuntohäiriö</i>		<i>Pyörtyminen</i> <i>Kouristukset</i> <i>Hypoestesia</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 (ks. kohta 4.4) Rytmihäiriö (ks. kohta 4.4), mukaan lukien kammiotakykardia 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 Vatsakipu Pahoinvointi</i>	<i>Ummetus Ilmavaivat Ruoansulatus- häiriö Gastriitti Nielemishäiriö Vatsan kiristys Suun kuivuminen Röyhtäily Suun haavaumat Syljen liikaeritys</i>		<i>Haimatulehdus Kielen värimuutokset</i>
<b>Maksa ja sappi</b>				Maksan toimintahäiriö <i>Kolestaattinen keltaisuus</i>	<i>Maksan vajaatoiminta (joka on harvoin johtanut kuolemaan) (ks. kohta 4.4) Vaikeaoireinen maksatulehdus Nekroottinen maksatulehdus</i>
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>			<i>Ihottuma Kutina Nokkosihottuma Ihotulehdus Ihon kuivuminen Liikahikoilu</i>	<i>Valoherkkyys- reaktio Akuutti yleistynyt eksantema- toottinen pustuloosi (AGEP)<sup>§</sup> Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen yliherkkyys- oireyhtymä (DRESS)<sup>§</sup></i>	<i>Stevens–Johnsonin oireyhtymä Toksinen epidermaalinen nekrolyysi 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 Interstitiaalinefriitti</i>
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>			Metrorragia Kiveshäiriö		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Antopaikan kipu Antopaikan tulehdus	Edeema Voimattomuus <i>Huonovointisuus</i> <i>Väsymys</i> Kasvojen turvotus Rintakipu Kuume Kipu Ääreisalueiden 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 alkalisen fosfataasiarvon nousu Kloridipitoisuuden kasvu Glukoosipitoisuuden kasvu Verihiutalemäärän nousu Hematokriittiarvon lasku Bikarbonaattipitoisuuden kasvu Epänormaali natriumpitoisuus		
<b>Vammat ja myrkytykset</b>			Toimenpiteen jälkeinen komplikaatio		

§ Haittavaikutuksen esiintymistiheys on esitetty 95 %:n luottamusvälin arvioituna ylärajana, joka on laskettu ”kolmen säännön” avulla.

**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 harvinainen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</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>			Sydämentykytys
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Ripuli Vatsakipu Pahoinvointi Ilmavaivat Vatsavaivat Löysä uloste		
<b>Maksa ja sappi</b>			Maksatulehdus
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>		Ihottuma Kutina	Stevens–Johnsonin oireyhtymä Valoherkkyysoireyhtymä
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Nivelkipu	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Väsymys	Voimattomuus Huonovointisuus

#### 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](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 makrolidiantibiotti. Se on kemiallisesti erilainen kuin erytromysiini. Molekyylillä on rakennettu lisäämällä tyypiatomi erytromysiini A:n

laktonirenkaaseen. Atsitromysiini on kemialliselta nimeltään 9-deoksi-9a-atsa-9a-metyyli-9a-homoerytromysiini A. Molekyylipaino on 749,0.

#### Vaiikutusmekanismi

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 1000 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, 1000 mg ja 1500 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 voi vaihdella 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 muuttumisesta 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 kinupristiini-osa). Eri *erm*-geenejä esiintyy eri bakteerilajeissa, erityisesti streptokokki- ja stafylokokki-lajeissa. Makrolidiherkyyteen voi vaikuttaa myös harvemmin esiintyvät mutaatiomuutokset nukleotideissa A2058 ja A2059, jossain muissa 23S rRNA:n kohdissa tai ribosomaalisten proteiinien L4 ja L22 suurissa alayksikössä.

Ulosvirtauspumppuja esiintyy useilla lajeilla, mukaan lukien gramnegatiiviset lajit, kuten *Haemophilus influenzae* (joilla voi olla luontaisesti korkeammat MIC-arvot) ja stafylokokit. Streptokokki- ja enterokokki-lajeissa ulosvirtauspumppuja, jotka tunnistavat 14- ja 15-jäsenisiä makrolideja (kuten erytromysiini ja atsitromysiini), koodaavat *mef(A)*-geenit.

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

Herkkyysmäärittäessä tulee käyttää standardoituja laboratoriomenetelmiä, 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 streptokokki-lajeihin, 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:n MIC-raja-arvot (1.1.2012) – Pienin bakteerin kasvun estävä atsitromysiinipitoisuus (MIC)

Patogeeni	Herkkä	Resistentti
<i>Staphylococcus</i> -lajit	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
β-hemolyyttinen 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

Lähde: EUCAST-verkkosivusto.

**EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 2.0, voimassa 1.1.2012 lähtien**

[www.eucast.org/.../EUCAST.../Breakpoint table v 2.0 120221.pdf](http://www.eucast.org/.../EUCAST.../Breakpoint_table_v_2.0_120221.pdf)

Atsitromysiinille ovat herkkiä *in vitro* seuraavat bakteerit:

Grampositiiviset aerobiset bakteerit: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (ryhmän A beeta-hemolyyttiset streptokokit), *Streptococcus pneumoniae*, alfa-hemolyyttiset 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* ja *Propionibacterium acnes* ja *Peptococcus*-lajit.

Sukupuolitautien 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*.

Kliinis-farmakologiset tiedot

*Pneumonian hoito*

Avoimessa, ei-vertailevassa tutkimuksessa potilaille annettiin atsitromysiiniä laskimonsisäisenä infuusiona 2–5 vuorokauden ajan, jonka jälkeen atsitromysiiniä annettiin suun kautta siten, että hoidon kokonaiskesto oli 7–10 vuorokautta. Kliiniset onnistumisprosentit evaluoitavilla potilailla (paraneminen sekä tilan koheneminen) olivat 10–14 vuorokautta hoidon jälkeen 88 % (74/84) ja 4–6 viikon kuluttua hoidosta 86 % (73/85).

Avoimessa, satunnaistetussa vertailututkimuksessa, jossa atsitromysiiniä (laskimonsisäinen ja suun kautta annettava hoito) verrattiin kefuroksiimiin (laskimonsisäinen ja suun kautta annettava hoito, tarvittaessa erytromysiiniä), ei havaittu tilastollisia eroja näiden hoitojen välillä.

Näissä tutkimuksissa kokonaisparantumisprosentti *Legionella pneumophila* -positiivisilla potilailla oli 84 % (16/19). Lisäksi eräessä avoimessa ei-vertailevassa tutkimuksessa, jossa potilaat oli todettu *Legionella pneumophila* (seroryhmä 1) -positiivisiksi käyttämällä spesifistä virtsan vasta-ainetestiä, potilaita hoidettiin ensin laskimonsisäisesti ja sittensuun kautta annetulla atsitromysiinillä. Evaluoitavista potilaista 16/17 oli kliinisesti parantunut 10–14 vuorokautta hoidon jälkeen, ja 4–6 viikon kuluttua 20/20 potilasta oli kliinisesti parantunut.

#### *Sisäsynnyttimien tulehduksen (PID) hoito*

Erään avoimen tutkimuksen tulokset osoittavat, että kolme hoito-ohjelmaa (atsitromysiini vs atsitromysiini/metronidatsoli vs doksisykliini, metronidatsoli, kefoksitiini ja probenesidi) vastaavat toisiaan teholtaan ja turvallisuudeltaan äkillisen PID:n hoidossa. Eräessä toisessa avoimessa, äkillistä sisäsynnyttimien tulehdusta sairastaville potilaille tehdyssä vertailututkimuksessa potilaita hoidettiin seuraavasti: atsitromysiini IV/per os, vs atsitromysiini IV + metronidatsoli IV/per os vs doksisykliini per os + amoksisilliini-klavulaanihappo IV/per os. Nämä hoito-ohjelmat olivat myös verrannollisia tehon ja turvallisuuden suhteen. Tutkimustulosten perusteella kokonaisuonnistumisprosentti oli vähintään 97 % kaikissa ryhmissä hoidon loputtua ja vähintään 96 % patogeeneista oli eradikoitu. Seurannassa vähintään 90 % patogeeneista oli eradikoitu.

#### Pediatriset potilaat

Lapsille tehtyjen tutkimusten arvioinnin perusteella atsitromysiiniä ei suositella malarian hoitoon lapsille, ei monoterapiana eikä yhdistettynä klorokiiniin, artemisiniiniin tai niiden johdoksiin, koska sitä ei voitu osoittaa vertailukelpoiseksi suositeltujen malarialääkkeiden kanssa komplisoitumattoman malarian hoidossa.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

#### Imeytyminen

Ihmiselle suun kautta annettuna atsitromysiini jakautuu laajasti koko elimistöön; biologinen hyötyosuus 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 plasman huippupitoisuuteen verrattuna). 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.

#### *Infuusiohoito*

Kun sairaalahoidossa olleille pneumoniapotilaille infusoitiin laskimoon kerran vuorokaudessa tunnin ajan 500 mg atsitromysiiniä (2 mg/ml) 2–5 vuorokauden ajan, saavutettu keskimääräinen C<sub>max</sub> ±SD oli 3,63 ± 1,60 mikrog/ml, 24 tunnin minimiarvo oli 0,20 ± 0,15 mikrog/ml ja AUC<sub>24</sub> oli 9,60 ± 4,80 mikrog·h/ml.

Kun terveille vapaaehtoisille infusoitiin laskimoon kolmen tunnin kuluessa 500 mg atsitromysiiniä (1 mg/ml), keskimääräinen C<sub>max</sub> oli 1,14 ± 0,14 mikrog/ml, 24 tunnin minimiarvo oli 0,18 ± 0,02 mikrog/ml ja AUC<sub>24</sub> oli 8,03 ± 0,86 mikrog·h/ml.

#### *Suun kautta annettava hoito*

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 ( $\pm 49\%$ ) ja se pysyi yli 146 mikrog/ml:ssa ( $\pm 33\%$ ) 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 vajaatoiminta*

Suun kautta otetun 1 gramman atsitromysiinin kerta-annoksen jälkeen ei havaittu vaikutusta farmakokinetiikkaan potilailla, joiden GFR oli 10–80 ml/min. Tilastollisesti merkitseviä eroja todettiin potilailla, joiden GFR oli pienempi kuin 10 ml/min, verrattuna potilaisiin, joiden GFR oli suurempi kuin 80 ml/min: 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 vajaatoiminta*

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**

Sitruunahappo, vedetön  
Natriumhydroksidi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Zithromax IV -infuusioliuoksen voi laimentaa kohdan 6.6 ohjeiden ja siinä mainittujen infuusionesteiden avulla. Zithromax IV -valmisteseen ei saa lisätä muita aineita tai lääkkeitä, eikä muita aineita saa infusoida saman laskimokanyylin kautta.

### 6.3 Kestoaika

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten: 3 vuotta.

*Ohjeiden mukaan liuotettu konsentroidu liuos:* pysyy kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan alle 30 °C:ssa.

*Laimennettu liuos:* pysyy kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan alle 30 °C:ssa tai 7 vuorokautta jääkaappilämpötilassa (5 °C).

Käyttövalmis infuusioliuos tulisi kuitenkin käyttää heti mikrobiologisista syistä. Jos sitä ei käytetä heti, on vastuu säilytysajasta ja -olosuhteista ennen käyttöä käyttäjällä. Normaalisti säilytys saa kestää enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa, jos valmistetta ei ole liuotettu/laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### 6.4 Säilytys

Ei erityisohjeita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoko

Zithromax IV infuusiokuiva-aine on pakattu tyyppin I piilasista valmistettuun 10 ml putkimaiseen injektiopulloon, joka on suljettu harmaalla butyylikumikorkilla ja alumiinisulkimella.

Yksi 500 mg injektiopullo.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Atsitromysiini-infuusiokuiva-aine, liuosta varten on pakattu kertakäyttöinjektiopulloihin.

#### **Infuusioliuoksen valmistaminen**

##### Liuottaminen

Lisää atsitromysiini-infuusiokuiva-aineeseen 4,8 ml steriiliä injektioneesteisiin käytettävää vettä (atsitromysiiniä 100 mg/ml).

Veden lisäksi liuottamisen yhteydessä suositellaan standardoitua 5 ml:n injektioruiskua, jotta steriilin injektioneesteisiin käytettävän veden määrä on täsmälleen 4,8 ml.

Ravista injektiopulloa, kunnes kuiva-aine on liennut.

##### Laimentaminen

Lisää 5 ml 100 mg/ml:n atsitromysiiniliuosta tarvittavaan määrään yhteensopivaa infuusionestettä niin, että infuusioliuoksen lopullinen atsitromysiinipitoisuus on 1,0 mg/ml tai 2,0 mg/ml.

<b>lopullinen infuusioliuoksen pitoisuus (mg/ml)</b>	<b>infuusionesteen määrä (ml)</b>
1,0 mg/ml	500 ml
2,0 mg/ml	250 ml

Liuotetun infuusiokuiva-aineen voi laimentaa seuraavilla infuusionesteillä:

0,9 % natriumkloridi

5 % glukoosi ja 0,45 % natriumkloridi

5 % glukoosi

0,45 % natriumkloridi

Tarkasta parenteraalinen lääkevalmiste aina silmämääräisesti ennen antoa mahdollisten partikkelien havaitsemiseksi. Jos käyttövalmiissa liuoksessa on selviä partikkeleita, hävitä liuos.

Infuusion kesto: ks. kohta 4.2.

Zithromax IV -infuusioliuosta ei tule antaa bolus- tai lihaksensisäisenä injektiona.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pfizer Oy  
Tietokuja 4  
00330 Helsinki

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

16152

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

*Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.2.2002*  
*Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9.1.2012*

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

9.6.2023