

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zithromax IV 500 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 524,1 mg atsitromysiinidihydraattia, mikä vastaa 500 mg:aa atsitromysiiniemästä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi injektiopullo sisältää 114 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kakkumainen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zithromax on tarkoitettu aikuisille seuraavien infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- avosyntyinen keuhkokuume
- sisäsynnytintulehdus; aina yhdistelmänä muiden sopivien bakteerilääkkeiden (kuten metronidatsolin) kanssa.

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Atsitromysiini annetaan päivittäin kerta-annoksena. Annossuositukset aikuispotilaille ovat taulukossa 1.

Taulukko 1: Annossuositukset annettaessa atsitromysiini laskimoon

Käyttöaihe	Atsitromysiinihoito-ohjelma
Avosyntyinen keuhkokuume	500 mg kerran päivässä vähintään kahden päivän ajan, minkä jälkeen suun kautta 500 mg:n annos päivittäin siten, että lääkekuurin kokonaiskesto on 7–10 päivää.
Sisäsynnytintulehdus; yhdistelmänä muiden sopivien bakteerilääkkeiden (kuten metronidatsolin) kanssa	500 mg kerran päivässä 1–2 päivän ajan, minkä jälkeen suun kautta 250 mg:n annos kerran päivässä siten, että lääkekuurin kokonaiskesto on 7 päivää.
Hoito-ohjelman, annoksen ja hoidon keston suhteen on huomioitava kutakin käyttöaihetta koskevien päivitettyjen hoito-ohjeiden suositukset. Lääkäri päättää kliinisen vasteen perusteella, milloin on vaihdettava suun kautta otettavaan	

valmisteeseen.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden glomerulusten suodatusnopeus (GFR) on ≥ 10 ml/min. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa atsitromysiiniä potilaille, joiden GFR on < 10 ml/min (ks. Kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä (Child–Pugh-luokka A) tai keskivaikea (Child–Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Tietoja ei ole saatavilla potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C). Atsitromysiiniä on siksi annettava näille potilaille varoen (ks. Kohta 4.4).

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2). Iäkkäillä potilailla proarytmiset tilat ovat todennäköisempiä, joten tämän potilasryhmän hoidossa suositellaan noudattamaan erityistä varovaisuutta sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkeen takykardian kehittymisriskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Laskimoon annettavan Zithromaxin turvallisuutta ja tehoa pediatrien potilaiden avohoitosyntyisen keuhkokuumeen hoidossa ei ole varmistettu.

Ei ole asianmukaista käyttää Zithromaxia alle 12 vuoden ikäisille lapsille sisäsynnytintulehduksen hoitoon. Valmisteen turvallisuutta ja tehoa teini-ikäisten tyttöjen hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

Ainoa suositeltu antoreitti on infuusio laskimoon. Ei saa antaa boluksena laskimoon eikä injektiona lihakseen. Liuoksen pitoisuuden ja infuusionopeuden on oltava joko 1 mg/ml kolmen tunnin aikana tai 2 mg/ml 1 tunnin aikana. 500 mg:n atsitromysiini-infuusion keston on oltava vähintään yksi tunti.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Resistenssin mahdollisuus

Atsitromysiini voi edistää resistenssin kehittymistä, koska hoidon päättymisen jälkeen plasmassa ja kudoksissa on siihen liittyviä pitkäkestoisia, pieneneviä pitoisuuksia (ks. kohta 5.2). Atsitromysiinihoito tulee aloittaa vasta huolellisen hyöty-riskiarvioinnin jälkeen, ottaen huomioon resistenssin paikallinen esiintyvyys, ja jos ensisijaiset hoito-ohjelmat eivät ole aiheellisia.

Vaikeat iho- ja yliherkkyysreaktiot

Atsitromysiinihoidon yhteydessä on raportoitu harvoin vakavia allergisia reaktioita, kuten angioedeemaa ja anafylaksiaa (harvoin kuolemaan johtaneita), vaikeita ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä, lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilistä yliherkkysoireyhtymää (DRESS) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), jotka

voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8). Määrättäessä lääkettä potilaalle on kerrottava ihoreaktioiden oireista ja löydöksistä, ja niitä on seurattava tarkasti. Jotkin näistä atsitromysiiniin liittyvistä reaktioista ovat aiheuttaneet toistuvia oireita ja vaatineet pitkäaikaisempaa tarkkailua ja hoitoa. Jos ilmenee allerginen reaktio, atsitromysiinihoito on keskeytettävä ja aloitettava asianmukainen hoito. Lääkäreiden on huomioitava, että allergiset oireet voivat uusiutua, kun oireenmukainen hoito lopetetaan.

QT-ajan pidentyminen

Muilla makrolideilla, atsitromysiini mukaan lukien, toteutetussa hoidossa on esiintynyt pidentynyttä sydämen repolarisaatiota ja QT-aikaa, joihin liittyy sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian kehittymisriski (ks. kohta 4.8). Koska jäljempänä mainitut tilat voivat johtaa kammiorytmihäiriöiden riskin lisääntymiseen (kääntyvien kärkien takykardia mukaan lukien) ja kammiorytmihäiriöt voivat puolestaan johtaa sydänpysähdykseen, tulee varovaisuutta noudattaa annettaessa atsitromysiiniä potilaille (erityisesti naisille ja iäkkäille), joilla on proarytmien tila, kuten potilaille, joilla on

- synnynnäinen tai todettu pidentynyt QT-aika
- parhaillaan käytössä muita sellaisia vaikuttavia aineita sisältäviä lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa (ks. kohta 4.5)
- elektrolyyttihäiriö, erityisesti, jos potilaalla on hypokalemia tai hypomagnesemia
- kliinisesti merkittävä bradykardia, sydämen rytmihäiriö tai vaikea sydämen vajaatoiminta.
- Iäkkäät potilaat: iäkkäät potilaat voivat olla tavallista alttiimpia lääkkeisiin liittyville QT-aikaan kohdistuville vaikutuksille.

Maksatoksisuus

Koska maksa on atsitromysiinin ensisijainen eliminaatioreitti, atsitromysiiniä pitää käyttää varoen potilaille, joilla on merkittävä maksasairaus. Fulminanttia maksatulehdusta, joka mahdollisesti johtaa hengenvaaralliseen maksan vajaatoimintaan, on raportoitu atsitromysiinin käytön yhteydessä. Myös maksatulehdusta, kolestaattista keltaisuutta, maksanekroosia ja maksan vajaatoimintaa on raportoitu atsitromysiinihoidon yhteydessä, ja ne ovat toisinaan johtaneet kuolemaan (ks. kohta 4.8). Joillakin potilailla on saattanut olla ennestään maksasairaus tai he ovat saattaneet käyttää muita maksatoksisia lääkevalmisteita.

Potilaita on kehoitettava lopettamaan atsitromysiinin käyttö ja ottamaan yhteyttä hoitavaan lääkäriin, jos ilmenee maksan vajaatoiminnan oireita tai löydöksiä, kuten nopeasti kehittyvää voimattomuutta, johon liittyy keltaisuutta, tummaa virtsaa, verenvuototaipumusta tai hepatoenkefalopatian ilmeneminen. Tällaisissa tapauksissa on tehtävä välittömästi maksan toimintakokeet/tutkimukset.

Clostridioides difficile -ripuli, pseudomembranoottinen koliitti

Atsitromysiinin käytön yhteydessä on raportoitu *Clostridioides difficile* -ripulia ja pseudomembranoottista koliittia, joiden vaikeusaste voi vaihdella lievistä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin (ks. kohta 4.8). *Clostridioides difficile* -ripulin ja pseudomembranoottisen koliitin mahdollisuus on otettava huomioon, jos potilaalla ilmenee ripulia atsitromysiinihoidon aikana tai sen jälkeen. Atsitromysiinihoidon lopettamista ja tukitoimia mukaan lukien erityistä *C. difficile* -lääkitystä on harkittava. Peristaltiikkaa estäviä lääkevalmisteita ei saa antaa.

Sukupuoliteitse tarttuvat infektiot

Neisseria gonorrhoeae on hyvin todennäköisesti resistentti makrolideille, mukaan lukien atsalideihin kuuluvalla atsitromysiinillä (ks. kohta 5.1). Tästä syystä atsitromysiiniä ei suositella komplisoitumattoman tippurin eikä sisäsynnytintulehduksen hoitoon, ellei taudinaiheuttajan herkkyyttä atsitromysiinille ole varmistettu laboratoriokokeilla. Jos infektiota ei hoideta tai se hoidetaan suboptimaalisesti, se voi johtaa myöhäsyntyisiin komplikaatioihin, kuten lapsettomuuteen tai kohdunulkoiseen raskauteen.

Lisäksi on suljettava pois samanaikainen *Treponema pallidum* -bakteerin aiheuttama infektio, koska itämisvaiheessa olevan kupan oireet voivat peittyä, mikä hidastaa taudin toteamista.

Kaikille potilaille, joilla on sukupuoliteitse tarttuvia virtsa- tai sukupuolielinten infektioita, on aloitettava asianmukainen bakteerilääkehoito ja mikrobiologiset seurantakokeet.

Myasthenia gravis

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

Epäherkät taudinaiheuttajat

Atsitromysiini voi johtaa epäherkkien taudinaiheuttajien liikakasvuun. Jos ilmenee superinfektio, voi olla tarpeen keskeyttää hoito ja ryhtyä muihin asianmukaisiin toimenpiteisiin.

Torajyväjohdokset

Joidenkin makrolidiryhmän antibioottien samanaikaisen annon on todettu nopeuttavan ergotismin kehittymistä potilaille, joita hoidetaan torajyväjohdoksilla. Mahdollisista torajyväjohdosten ja atsitromysiinin välisistä yhteisvaikutuksista ei ole tietoja. Ergotismin kehittyminen on kuitenkin teoreettisesti mahdollista, joten atsitromysiiniä ja torajyväjohdoksia ei pidä käyttää samanaikaisesti.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Natrium

Zithromax 500 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten sisältää 114,0 mg natriumia per injektioipullo, mikä vastaa 5,7 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vaikka atsitromysiini on heikko CYP450-entsyymien estäjä eikä sillä ole merkittäviä yhteisvaikutuksia CYP450-entsyymien substraattien kanssa, CYP3A4:n estymistä ei voida täysin sulkea pois. Tästä syystä on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta annettaessa atsitromysiiniä samanaikaisesti CYP3A4:n substraattien kanssa, joilla on kapea terapeutinen indeksi.

Atsitromysiini on P-gp-kuljettajaproteiinin estäjä. Atsitromysiinin samanaikainen anto P-gp:n substraattien, kuten digoksiinin ja kolkisiinin, kanssa voi lisätä niiden altistusta. Käytettäessä lääkkeitä, joilla on kapea terapeutinen indeksi, on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta ja toteuttaa kliininen ja/tai lääkeainepitoisuuksien seuranta ja annoksen säätäminen tarpeen mukaan. Tässä yhteydessä on otettava huomioon atsitromysiinin suhteellisen pitkä puoliintumisaika (ks. kohta 5.2).

Lääkevalmisteet, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa

Atsitromysiiniä on annettava varoen potilaille, jotka saavat lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa (ks. kohta 4.4), kuten ryhmän IA rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini ja prokaiiniamidi) ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (esim. dofetilidi, amiodaroni ja sotaloli), psykoosilääkkeet (esim. pimotsidi), masennuslääkkeet (esim. sitalopraami), fluorokinolonit (esim. moksifloksasiini ja levofloksasiini), sisapridi, klorokiini ja hydroksiklorokiini.

Yhteenveto atsitromysiinin ja muiden mahdollisesti samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden yhteisvaikutuksista on jäljempänä olevassa taulukossa ja tekstissä. Kuvatut lääkkeiden yhteisvaikutukset perustuvat atsitromysiinillä tehtyihin kliinisiin lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksiin tai, jos erikseen ilmoitettu, ne ovat atsitromysiiniin mahdollisesti liittyviä lääkeyhteisvaikutuksia.

Taulukko 2: Atsitromysiinin ja muiden lääkevalmisteiden kliinisesti merkittävät lääkeyhteisvaikutukset

Lääkevalmiste (terapeuttinen alue)	Yhteisvaikutus Vaikutus altistukseen	Mekanismi	Samanaikaista antoa koskeva suositus
Atorvastatiini (HMG-CoA-reduktaasin estäjä) 500 mg atsitromysiiniä suun kautta kerran päivässä kolmen päivän ajan. 10 mg atorvastatiinia suun	Atsitromysiini: – Atorvastatiini: ↔ AUC ↔ C _{max}	Atorvastatiini on CYP3A4:n ja P-gp:n substraatti.	Varovaisuutta on noudatettava, sillä markkinoille tulon jälkeen on raportoitu raskauden tapauksia potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti atsitromysiiniä ja statiineja.

kautta kerran päivässä.			
Siklosporiini (immunosuppressantti) 500 mg atsitromysiiniä suun kautta kerran päivässä kolmen päivän ajan. 10 mg/kg siklosporiinia suun kautta kerta-annoksena.	Atsitromysiini: – Siklosporiini: ↔ AUC ↑ C _{max} 24 %	Siklosporiini on CYP3A4:n ja P-gp:n substraatti, jolla on kapea terapeuttinen indeksi ja/tai joka kilpailee erittymisestä sapen kautta.	Kliinistä ja lääkeainepitoisuuksien seurantaa on tehtävä tarpeen mukaan atsitromysiinihoidon aikana ja sen jälkeen. Siklosporiiniannosta on tarvittaessa muutettava.
Kolkisiini (kihti)	Atsitromysiini: – Kolkisiini: ↑ 57 % AUC _{0-t} ↑ 22 % C _{max}	Kolkisiini on P-gp:n substraatti, jolla on kapea terapeuttinen indeksi.	Kliininen seuranta on tarpeen atsitromysiinihoidon aikana ja sen jälkeen.
Dabigatraani (suun kautta otettava antikoagulantti)	– <i>Oletus:</i> ↑ Dabigatraani	Dabigatraani on P-gp:n substraatti, jolla on kapea terapeuttinen indeksi.	Varovaisuutta on noudatettava, sillä markkinoille tulon jälkeen saadut tiedot viittaavat suurentuneeseen verenvuotojen riskiin potilailla, jotka saavat atsitromysiiniä samanaikaisesti dabigatraanin kanssa.
Digoksiini (sydänglykosidit)	– <i>Oletus:</i> ↑ Digoksiini	Digoksiini on P-gp:n substraatti, jolla on kapea terapeuttinen indeksi.	Kliininen seuranta, ja mahdollisesti digoksiinipitoisuuden seuranta, on tarpeen atsitromysiinihoidon aikana ja sen jälkeen.
Varfariini (suun kautta otettava antikoagulantti) 500 mg atsitromysiiniä suun kautta kerran päivässä yhden päivän ajan ja sen jälkeen 250 mg suun kautta kerran päivässä neljän päivän ajan. 15 mg varfariinia suun kautta kerta-annoksena.	Atsitromysiini: – Varfariini: – Atsitromysiini ei muuttanut protrombiiniaikaa kliinisessä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa, mutta suun kautta otettavien kumariinityyppisten antikoagulanttien samanaikaisen käytön yhteydessä on markkinoille tulon jälkeen raportoitu antikoagulaation voimistumista.	Tuntematon.	On harkittava protrombiiniajan tiheämpää seurantaa atsitromysiinihoidon aikana ja sen jälkeen.
Huomautus: tilastollisesti merkitsevien, yli 10 %:n muutosten merkinä on ↑ tai ↓; jos muutoksia ei ole, merkinä on ↔, ja jos muutoksia ei ole määritetty, merkinä on –.			

Altistuksessa atsitromysiinille tai samanaikaisesti annetuille lääkeaineille ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia kliinisissä tutkimuksissa, joissa arvioitiin mahdollisia lääkeyhteisvaikutuksia atsitromysiinin ja karbamatsepiinin, setiritsiinin, efavirensin, flukonatsolin, metyyliprednisolonin, midatsolaamin, rifabutiinin, sildenafiliinin, teofylliinin, triatsolaamin, trimetopriimin/sulfametoksatsolin tai tsidovudiinin välillä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetus

Raskaus

Eläimillä on tehty lisääntymistutkimuksia annoksilla, joista saatavat pitoisuudet ovat olleet emolle enintään kohtalaisesti toksisia. Näissä tutkimuksissa ei ole saatu näyttöä teratogeenisistä vaikutuksista. Raskaana olevilla naisilla ei ole kuitenkaan tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia.

Havainnointitutkimuksista on saatavilla runsaasti tietoja altistuksesta atsitromysiiniin raskausaikana (yli 7 000:sta atsitromysiiniin altistuneesta raskaudesta). Useimmissa näistä tutkimuksista ei ole havaittu viitteitä suurentuneesta sikiöön kohdistuvien haittavaikutusten, kuten merkittävien synnynnäisten epämuodostumien tai kardiovaskulaaristen epämuodostumien, riskistä.

Raskauden alkuvaiheessa tapahtuneen atsitromysiinialtistuksen jälkeistä keskenmenon riskiä koskevasta epidemiologisesta näytöstä ei voida tehdä lopullisia johtopäätöksiä. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Atsitromysiiniä saa käyttää raskauden aikana vain, jos se on kliinisesti tarpeen.

Imetys

Atsitromysiini erittyy ihmisillä äidinmaitoon merkittävässä määrin. Imetetyillä lapsilla ei havaittu vakavia atsitromysiinistä aiheutuvia haittavaikutuksia, mutta joitakin haittavaikutuksia, kuten ripulia, limakalvojen sieninfektioita ja yliherkkyyttä voi ilmetä imetetyillä vastasyntyneillä/vauvoilla myös terapeuttista annosta pienemmillä annoksilla. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö atsitromysiinihoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa havaittiin tiineysmäärien pienenemistä atsitromysiininannon jälkeen. Tämän löydöksen merkitystä ihmisille ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Zithromaxilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Heitehuimausta, uneliaisuutta ja kouristuksia on raportoitu osalla atsitromysiiniä käyttäneillä potilaista, ja osalla potilaista on ilmennyt näön ja/tai kuulon heikkenemistä. Tämä on otettava huomioon arvioitaessa potilaan kykyä ajaa ajoneuvoa ja käyttää koneita (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoituja hoidon aikana ilmenneitä haittavaikutuksia ovat mm. ripuli, päänsärky, oksentelu, vatsakipu, pahoinvointi ja poikkeavuudet laboratoriokokeiden tuloksissa. Muita merkittäviä haittavaikutuksia ovat mm. anafylaktiset reaktiot, kääntyvien kärkien takykardia, rytmihäiriöt kuten kammiotakykardia, pseudomembranoottinen koliitti ja maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4). Atsitromysiinihoidon yhteydessä on raportoitu vaikeita ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä, lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilista yliherkkyysoireyhtymää (DRESS) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä haittaseurannassa tunnistetut haittavaikutukset on esitetty jäljempänä elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan.

Haittavaikutusten esiintyvyydet on määritelty 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 esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyydenluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3: Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Infektiot			Kandidainfektio Keuhkokuume Sieni-infektio		

			Bakteeri-infektio Emätininfektio Nielutulehdus Gastroenteriitti Nuha Sammas		
Veri ja imukudos		Lymfosyytimäärän pieneneminen Eosinofiilimäärän suureneminen Basofiilimäärän suureneminen Monosyytimäärän suureneminen Neutrofiilimäärän suureneminen	Leukopenia Neutropenia Eosinofilia Verihiutalemäärän suureneminen Hematokriitti- arvon pieneneminen		Trombosyto- penia Hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä			Angioedeema Yliherkkyys (ks. kohta 4.4)		Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitseminen			Ruokahalun heikkeneminen		
Psyykkiset häiriöt			Hermostuneisuus Unettomuus	Agitaatio	Ahdistuneisuus Sekavuustila Hallusinaatio Aggressio
Hermosto		Päänsärky	Heitehuimaus Makuhäiriö Parestesiat Uneliaisuus		Myasthenia gravis (ks. kohta 4.4) Kouristus- kohtaus Hajuaistittomuus s Maistamis- kyvyttömyys Hypestesia Psykomotorinen yliaktiivisuus Hajuharha Pyörtyminen
Silmät			Näköhäiriöt		
Kuulo ja tasapainoelin			Korvasairaus Kiertohuimaus		Kuurous, Huono- kuuloisuus Tinnitus
Sydän			Sydämen- tykytykset		Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4) Rytmihäiriö, mukaan lukien kammio- takykardia (ks. kohta 4.4)

					Sydänsähkökäyrässä pidentynyt QT-aika (ks. kohta 4.4)
Verisuonisto			Kuumat aallot		Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengenahdistus Hengityselinsairaus Nenäverenvuoto		
Ruoansulatus-elimistö	Ripuli	Oksentelu Vatsakipu Pahoinvointi	Gastriitti Ummetus Dyspepsia Nielemishäiriö Vatsan turvotus Suun kuivuminen Suun haavaumat Syljen liikaeritys Röyhtäily Ilmavaivat		Haimatulehdus Pseudomembranoottinen koliitti (ks. kohta 4.4) Kielen värimuutokset
Maksa ja sappi			Maksatulehdus Aspartaatti-aminotransferaasiarvon suureneminen Alaniini-aminotransferaasiarvon suureneminen Veren bilirubiiniarvon suureneminen Veren alkalisen fosfataasiarvon suureneminen	Poikkeava maksan toiminta Kolestaattinen keltaisuus	Maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4) Fulminantti maksatulehdus Maksanekroosi
Iho ja ihonalainen kudos			Ihottuma Kutina Nokkosihottuma Ihotulehdus Ihon kuivuminen Liikahikoilu	Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen yliherkkyysoireyhtymä (DRESS) Valoherkkyysreaktio	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Stevens–Johnsonin oireyhtymä Erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos			Nivelrikko Lihaskipu Selkäkipu Niskakipu		Nivelkipu

Munuaiset ja virtsatiet			Dysuria Munuaiskipu Veren ureapitoisuuden suureneminen Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen		Akuutti munuaisvaurio Tubulointerstitiaalinen nefriitti
Sukupuolielimet ja rinnat			Välivuoto Kivessairaus		
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat		Pistoskohdan kipu Pistoskohdan tulehdus	Turvotus Voimattomuus Huonovointisuus Väsymys Kasvojen turvotus Rintakipu Kuume Kipu Ääreisalueiden turvotus		
Tutkimukset		Veren bikarbonaattipitoisuuden pieneneminen	Poikkeava veren kaliumpitoisuus Veren kloridipitoisuuden suureneminen Veren glukoosipitoisuuden suureneminen Veren bikarbonaattipitoisuuden suureneminen Poikkeava veren natriumpitoisuus		
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot			Toimenpiteen jälkeinen komplikaatio		

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten 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

Oireet

Haittavaikutukset suositeltuja annoksia suuremmilla annoksilla olivat samankaltaisia kuin normaaliannosten jälkeen (ks. kohta 4.8). Tyypillisiä atsitromysiinin yliannostuksen oireita ovat mm. maha-suolikanavan oireet eli oksentelu, ripuli, vatsakipu ja pahoinvointi.

Hoito

Yliannostustapauksessa yleiset oireenmukaiset ja vitaalitoimintoja tukevat toimenpiteet ovat aiheellisia. Dialyysin vaikutuksesta atsitromysiinin eliminaatioon ei ole tietoja. Eliminoitumismekanisminsa vuoksi atsitromysiini ei kuitenkaan todennäköisesti poistu elimistöstä merkittävästi dialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, makrolidit
ATC-koodi: J01FA10

Vaikutusmekanismi

Atsitromysiinin vaikutusmekanismi perustuu bakteerien proteiinisynteesin estymiseen, joka aiheutuu sitoutumisesta ribosomaaliseen 50S-alayksikköön ja peptidien translokaation estymisestä.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

Teho riippuu pääasiassa AUC-arvon (pitoisuus-aikakuvaajan alle jäävän pinta-alan) ja taudinaiheuttajamikrobia koskevan MIC-arvon (pienimmän bakteerin kasvua estävän pitoisuuden) välisestä suhteesta.

Resistenssimekanismi

Atsitromysiiniresistenssi voi perustua seuraaviin mekanismeihin:

- Ulosvirtaus: Solukalvon ulosvirtauspumppujen lukumäärän lisääntyminen voi johtaa resistenssiin. Tämä koskee vain makrolideja, joissa on 14- tai 15-jäseninen laktonirengas (niin kutsuttu M-fenotyyppi).
- Kohderakenteen muutos: 23S rRNA:n metylaatio vähentää affiniteettia ribosomin sitoutumiskohtiin. Tämä johtaa makrolidi- (M), linkosamidi- (L) ja streptogramiini B (SB) -resistenssiin (niin kutsuttu MLSB-fenotyyppi). Resistenssiä aiheuttavia metylaaseja koodaavat *erm*-geenit. Affiniteettia ribosomin sitoutumiskohtiin vähentävät myös mutaatiot 23S rRNA:n kohderakenteessa tai mutaatiot ribosomin suuren alayksikön proteiineissa.
- Makrolidien entsyymaattisella deaktivoitumisella on vain vähäinen kliininen merkitys.

M-fenotyyppillä on täydellinen ristiresistenssi atsitromysiinin, klaritromysiinin, erytromysiinin ja roksitromysiinin välillä. MLSB-fenotyyppillä on lisäksi ristiresistenssiä klindamysiinin ja streptogramiini B:n kanssa. Spiramysiinin (makrolidi, jolla 16-jäseninen rengas) kohdalla ristiresistenssi on osittaista.

Ulomman solukalvon heikon läpäisevyyden vuoksi useimmat gramnegatiiviset lajit ovat luonnostaan resistenttejä makrolideille.

Herkkyytestauksen tulkintakriteerit

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) on vahvistanut mikrobilääkeherkkyyden testausta koskevat MIC-arvon (pienin bakteerin kasvun estävä pitoisuus) tulkintakriteerit atsitromysiinille, ja ne luetellaan täällä:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Hankitun resistenssin vallitsevuus

Joidenkin lajien kohdalla saattaa hankitun resistenssin vallitsevuudessa olla maantieteellistä ja ajallista vaihtelua, joten paikallinen tieto resistenssistä on toivottavaa, erityisesti vaikeita infektoita hoidettaessa.

Tarvittaessa tulee pyytää neuvoa asiantuntijoilta, jos paikallinen resistenssin vallitsevuus on sellainen, että lääkkeen käytöstä saatava hyöty ainakin joidenkin infektiotyyppien hoidossa on kyseenalainen. Erityisesti vaikeiden infektioiden yhteydessä tai hoidon epäonnistuessa on pyrittävä tekemään mikrobiologinen diagnoosi sekä tunnistamaan taudinaiheuttaja ja määrittämään sen herkkyys atsitromysiinille.

Taulukko 4: Hankitun resistenssin vallitsevuus

Yleisesti herkät lajit
<i>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Muut mikro-organismit</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
Lajit, joiden kohdalla hankittu resistenssi saattaa olla ongelma
<i>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺
<i>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Luonnostaan resistentit organismit
<i>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Anaerobiset mikro-organismit</i>
<i>Bacteroides</i> spp.

^oPäivitettyjä tietoja ei ollut saatavilla taulukoiden julkaisuajankohtana. Ensisijaisessa kirjallisuudessa, tavanomaisessa tieteellisessä kirjallisuudessa ja hoitosuosituksissa kyseisen mikro-organismin oletetaan olevan herkkä.

⁺Penisilliinille herkät *Streptococcus pneumoniae* kannat ovat todennäköisemmin herkkiä atsitromysiinille kuin penisilliinille resistentit *Streptococcus pneumoniae* kannat.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Sairaalahoitoon otetuilla avosyntyistä keuhkokuumetta sairastavilla potilailla, jotka saivat 500 mg atsitromysiiniä laskimoon yhden tunnin kestoisena infuusiona (pitoisuus 2 mg/ml) kerran päivässä 2–5 päivän ajan, keskimääräinen C_{max} ± keskihajonta oli 3,63 ± 1,60 mikrog/ml, keskimääräinen C_{trough} (C_{24}) viimeisen infuusion aloittamisen jälkeen oli 0,2 mikrog/ml ja keskimääräinen AUC_{0-24} oli 9,6 ± 4,8 mikrog·h/ml.

Terveillä vapaaehtoisilla, jotka saivat 500 mg atsitromysiiniä laskimoon kolmen tunnin kestoisena infuusiona (pitoisuus 1 mg/ml), keskimääräinen C_{max} oli 1,14 ± 0,14 mikrog/ml, keskimääräinen C_{trough} (C_{24}) oli 0,18 ± 0,02 mikrog/ml ja keskimääräinen AUC_{0-24} oli 8,03 ± 0,86 mikrog·h/ml.

Plasman farmakokineettisten parametrien vertailussa ensimmäisen ja viidennen päivittäin laskimoon annetun 500 mg:n atsitromysiiniannoksen jälkeen terveillä vapaaehtoisilla ei havaittu lähes lainkaan C_{max} -arvon muutoksia, mutta AUC_{0-24} -arvo suureni 40–61 % ja C_{trough} (C_{24}) pitoisuudet suurenvat 2,2–3 kertaisiksi.

Jakautuminen

Atsitromysiini jakautuu laajasti ja nopeasti plasmasta ekstravaskulaaritilaan, mukaan lukien kudoksiin, kuten nielurisoiden ja keuhkojen kudoksiin ja gynekologisiin kudoksiin sekä intrasellulaaritilaan, erityisesti polymorfonukleaarisiin leukosyytteihin, makrofageihin ja monosyytteihin. Farmakokineettisissä tutkimuksissa tietyissä kudoksissa on havaittu huomattavasti suurentuneita atsitromysiinipitoisuuksia (jopa 50 kertaisia verrattuna plasmassa havaittuun huippupitoisuuteen). Tämä osoittaa, että aine sitoutuu laajasti näihin kudoksiin (vakaan tilan jakautumistilavuus on 23–31 l/kg). Intrasellulaaritilasta ekstrasellulaaritilaan ja plasmaan uudelleenjakautumisvaiheesta voi seurata, että hoidon päättymisen jälkeen on pieniä pitoisuuksia tavanomaista pidempään.

Atsitromysiini sitoutuu vähäisessä määrin plasman proteiineihin, pääasiassa happamaan alfa-1-glykoproteiiniin, ja sitoutuminen vähenee antibioottipitoisuuksien suurentuessa: proteiinien sitoutuminen 50 % pitoisuuden ollessa 0,05 mg/l, 23 % pitoisuuden ollessa 0,1 mg/l ja 7 % pitoisuuden ollessa 1 mg/l.

Biotransformaatio

Atsitromysiini metaboloituu minimaalisesti maksassa. Ensisijainen biotransformaatioreitti on desosamiinisokerin N-demetylaatio. Muita reittejä ovat O-demetylaatio, kladinoosin hydrolyysi (kladinoosisokerin dekonjugaatio) sekä desosamiinisokeri- ja makrolidirenkaiden hydroksylaatio.

Ei ole näyttöä kliinisesti merkittävästä maksan sytokromi CYP3A4-entsyymin induktiosta tai estosta sytokromi-metaboliittikompleksin muodostumisen kautta. Myöskään atsitromysiinin itse indusoimaa metaboliaa tämän reitin kautta ei ole todettu.

Eliminaatio

Atsitromysiini eliminoituu pääasiassa erittymällä (aktiivisesti) sapen kautta enimmäkseen muuttumattomana lääkeaineena, mutta myös metaboliitteina, joilla ei ole antibakteerista aktiivisuutta. Erittyminen virtsaan on vähäinen eliminaatioreitti: alle 6 % suun kautta otetusta annoksesta ja noin 20 % systeemiseen verenkiertoon pääsevästä lääkeaineesta erittyy virtsaan. Yli 50 % ulosteiden kautta ja 12 % virtsan kautta erittyvästä lääkkeestä erittyy muuttumattomana yhdisteenä.

Yhden 500 mg:n atsitromysiiniannoksen annon jälkeen plasman puhdistuman arvioitiin olevan 630 ml/min ja terminaalisen puoliintumisajan noin 68 tuntia. Munuaispuhdistuma on yleensä 100–189 ml/min, eli huomattavasti pienempi kuin plasmapuhdistuma, kuten oletettua, sillä munuaisreitin osuus eliminaatiossa on suhteellisen vähäinen.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Kun suun kautta annettiin välittömästi lääkeainetta vapauttavaa lääkemuotoa, AUC_{0-24} ja C_{max} -arvojen havaittiin muuttuvan suhteessa annokseen 250–1000 mg:n annoksilla.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Atsitromysiinin farmakokinetiikkaa suun kautta annetun 1,0 g:n atsitromysiinikerta-annoksen (4 x 250 mg:n kapseli) jälkeen tutkittiin 43 aikuisella (21–85-vuotiaalla), joiden glomerulusten suodatusnopeus (GFR) oli > 80 ml/min (n = 12), 10–80 ml/min (n = 12) tai < 10 ml/min (n = 19).

Tutkittavilla, joiden GFR oli 10–80 ml/min, ei havaittu vaikutusta atsitromysiinin farmakokinetiikkaan (keskimääräinen C_{max} 5,1 % suurempi ja AUC_{0-120} 4,2 % suurempi verrattuna tutkittaviin, joiden GFR oli > 80 ml/min). Tutkittavilla, joiden GFR oli < 10 ml/min, keskimääräinen C_{max} oli 61 % suurempi ja AUC_{0-120} oli 35 % suurempi verrattuna tutkittaviin, joiden GFR oli > 80 ml/min.

Dialyysipotilaista ei ole saatavilla tietoja, mutta eliminoitumismekanisminsa vuoksi atsitromysiini ei todennäköisesti poistu elimistöstä merkittävästi dialyysissä.

Maksan vajaatoiminta

Atsitromysiinin farmakokinetiikkaa tutkittiin 22 aikuisella sen jälkeen, kun suun kautta oli annettu 500 mg:n kerta-annos atsitromysiiniä (2 x 250 mg:n kapseli) tutkittaville, joilla oli normaali maksan toiminta (n = 6), Child–Pugh-luokka A (n = 10) tai Child–Pugh-luokka B (n = 6). Atsitromysiinin farmakokinetiikkaa tarkasteltaessa tutkittavilla, joilla oli Child–Pugh-luokka A tai B, AUC_{0-24} -arvo oli 3 % (luokka A) tai 19 % (luokka B) pienempi ja C_{max} -arvo oli 34 % (luokka A) tai 72 % (luokka B) suurempi kuin tutkittavilla, joilla oli normaali maksan toiminta.

Iäkkäät

Iäkkäillä vapaaehtoisilla (> 65-vuotiailla), joille annettiin paastotilassa atsitromysiiniä 500 mg (2 x 250 mg kapselia) päivänä 1 ja sen jälkeen 250 mg päivinä 2–5, AUC_{0-24} -arvo oli 3,0 mikrog•h/ml päivänä 1 ja 2,7 mikrog•h/ml päivänä 5. Päivänä 5 havaittiin 29 % suurempia AUC_{0-24} -arvoja, 8 % suurempia C_{max} -arvoja ja 37,5 % suurempia T_{max} -arvoja kuin nuoremmilla vapaaehtoisilla (< 40-vuotiailla). Koska näiden erojen ei katsota oleva kliinisesti merkitseviä, iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa, jos munuaisten ja maksan toiminta on normaali.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viitanneet sellaisiin selvästi ihmisille merkityksellisiin haittavaikutuksiin, joita ei olisi jo käsitelty valmisteyhteenvedon muissa kohdissa.

Fosfolipidoosia (fosfolipidien kertymistä solujen sisään) on havaittu useissa hiirten, rottien ja koirien kudoksissa useiden atsitromysiiniannosten annon jälkeen. Fosfolipidoosia on havaittu yhtä laajasti vastasyntyneiden rottien ja koirien kudoksissa. Vaikutuksen on osoitettu menevän ohi atsitromysiinihoidon lopettamisen jälkeen. Tämän löydöksen merkitystä yleisesti ihmisille ei tunneta.

Alkiotoksisia vaikutuksia selvittäneissä eläinkokeissa, joissa käytettiin emolle enintään kohtalaisen toksisia annoksia (2–3-kertaisia annoksia verrattuna aikuisille suositeltuun päivittäiseen enimmäisannokseen 500 mg kehon pinta-alan perusteella), hiirillä ja rotilla ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Atsitromysiinin osoitettiin läpäisevän istukan. Rotilla atsitromysiiniannosten 100 mg/kg/vrk ja 200 mg/kg/vrk (2–3-kertaisten annosten verrattuna aikuisille suositeltuun päivittäiseen enimmäisannokseen 500 mg kehon pinta-alan perusteella) antaminen johti sikiön luunmuodostuksen ja emon painonnousun lievään viivästymiseen. Peri- ja postnataalitutkimuksissa rotilla havaittiin lievää jälkeenjääneisyyttä, kun niille oli annettu atsitromysiiniä annoksina 200 mg/kg/vrk (kolminkertaisia annoksia verrattuna aikuisille suositeltuun päivittäiseen enimmäisannokseen 500 mg kehon pinta-alan perusteella).

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 -valmisteeseen ei saa lisätä muita aineita tai lääkkeitä, eikä muita aineita saa infusoida saman laskimokanyylin kautta.

6.3 Kesto aika

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 Pakkaustyytit ja pakkauskoko

Zithromax IV infuusiokuiva-aine on pakattu tyytin 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 injektionesteisiin käytettävää vettä (atsitromysiiniä 100 mg/ml).

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

Ravista injektiopulloa, kunnes kuiva-aine on liuennut.

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.

lopullinen infuusioliuoksen pitoisuus (mg/ml)	infuusionesteen määrä (ml)
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.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

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

15.7.2026