

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Azithromycin HEXAL 250 mg kalvopäällysteinen tabletti.

Azithromycin HEXAL 500 mg kalvopäällysteinen tabletti.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

250 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää: atsitromysiininimonohydraattia vastaten 250 mg atsitromysiiniä

500 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää: atsitromysiininimonohydraattia vastaten 500 mg atsitromysiiniä

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

250 mg: Valkoinen, kalvopäällysteinen, pitkulainen tabletti, kohokuviointi: ”A 250”.

500 mg: Valkoinen, kalvopäällysteinen, pitkulainen tabletti, kohokuviointi: ”A 500”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Atsitromysiinille herkkien bakteerien aiheuttamat infektiot
- Alahengitystieinfektiot kuten bronkiitti ja lievä tai kohtalaisen vaikea avohoitokeuhkokuume
- Ylähengitystieinfektiot, mukaan lukien sinuiitti ja faryngiitti/tonsilliitti (ks. kohta 4.4)-
Välikorvatulehdukset
- Iho- ja pehmytkudosinfektiot
- Chlamydia trachomatiksen aiheuttamat komplisoitumattomat virtsaputkitulehdukset ja kohdunkaulan tulehdukset.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Yli 45 kg painavat lapset ja nuoret sekä aikuiset, myös vanhukset

Atsitromysiinin kokonaisannos on 1500 mg, joka jaetaan joko kolmelle päivälle (500 mg kerran päivässä) tai viidelle päivälle (1. päivänä otetaan 500 mg kerta-annoksena ja tämän jälkeen 250 mg kerran päivässä).

Chlamydia trachomatiksen aiheuttamissa komplisoitumattomissa virtsaputkitulehduksissa ja kohdunkaulan tulehduksissa annos on 1000 mg per os kerta-annoksena.

Alle 45 kg painavat lapset ja nuoret

Näille potilaille on saatavana muita atsitromysiinin lääkemuuotoja, esim. suspensiot.

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Azithromycin HEXAL 250 mg kalvopäällysteinen tabletti tulee ottaa päivittäisenä kerta-annoksena. Azithromycin HEXAL 250 mg kalvopäällysteinen tabletti voidaan ottaa aterian yhteydessä.

4.3 Vasta-aiheet

Atsitromysiinin käyttö on kontraindisoitu potilailla, jotka ovat yliherkkiä atsitromysiinille, jollekin muulle makrolidiryhmän antibiootille tai jollekin valmisteen apuaineista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Allergiset reaktiot: Atsitromysiinin on raportoitu aiheuttaneen harvoin vakavia allergisia (harvoin kuolemaan johtavia) reaktioita, kuten angioödeemaa ja anafylaksiaa. Jotkut näistä reaktioista ovat aiheuttaneet toistuvia oireita ja vaatineet pitempää tarkkailua ja hoitoa.

Munuaisten vajaatoiminta: Potilailla, joiden munuaistoiminta on lievästi heikentynyt (kreatiniinin puhdistuma > 40 ml/min), annoksen tarkistaminen ei ole tarpeen. Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla kreatiniinin puhdistuma on < 40 ml/min, joten näillä potilailla Atsitromysiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta.

Maksan vajaatoiminta: Koska atsitromysiini metaboloituu maksassa ja erittyy sappeen, lääkettä ei tulisi antaa vaikeaa maksasairautta poteville potilaille. Tällaisten potilaiden hoidosta Azithromycin HEXAL 250 mg kalvopäällysteisillä tableteilla ei ole tehty tutkimuksia. Jos potilaalle kehittyy vaikea maksan vajaatoiminta, atsitromysiinihoito on lopetettava.

Ergot-alkaloidit ja Azithromycin HEXAL 250 mg kalvopäällysteiset tabletit: Ergot-alkaloidien ja makrolidiryhmän antibioottien samanaikaisen käytön on todettu nopeuttavan ergotismin kehittymistä. Ergot-alkaloidien ja atsitromysiinin välisiä interaktioita ei ole tutkittu. Ergotismin kehittyminen on kuitenkin mahdollista, joten atsitromysiiniä ja ergot-alkaloidi - johdannaisia ei tulisi annostella samanaikaisesti.

QT-välin piteneminen:

- Azithromycin HEXAL 250 mg kalvopäällysteistä tablettia ei tule käyttää potilailla, joilla on synnynnäinen tai dokumentoitu hankinnainen QT-välin pidentymä.
- Azithromycin HEXAL 250 mg kalvopäällysteistä tablettia ei tule käyttää samanaikaisesti muiden QT-väliä pidentävien vaikuttavien aineiden, kuten IA- ja III-luokan rytmihäiriölääkkeiden, sisapridin ja terfenadiinin kanssa.
- Azithromycin HEXAL 250 mg kalvopäällysteistä tablettia ei tule käyttää potilailla, joilla on elektrolyyttitasapainon häiriö, erityisesti hypokalemia- ja hypomagnesemiatapauksissa.
- Azithromycin HEXAL 250 mg kalvopäällysteistä tablettia ei tule käyttää potilailla, joilla on kliinisesti relevantti bradykardia, sydämen rytmihäiriöitä tai vaikeaa sydämen vajaatoiminta.

Faryngiitti/tonsilliitti: Atsitromysiini ei ole ensisijainen hoitovaihtoehto Streptococcus pyogenisin aiheuttamassa faryngiitissa ja tonsilliitissa. Tässä käyttöaiheessa ja akuutin reumakuumeen profylaksissa ensisijaishoito on penisilliini.

Atsitromysiiniä ei ole tarkoitettu infektoituneiden palohaavojen hoitoon.

Superinfektiot: Huomiota tulisi kiinnittää mahdollisiin epäherkkien taudinaiheuttajien, kuten sienten aiheuttamiin superinfektioiden oireisiin.

Neurologiset tai psykiatriset sairaudet: Atsitromysiiniä tulee antaa varoen potilaille, joilla on neurologinen tai psykiatrinen sairaus.

Pseudomembranoottinen koliitti: Makrolidiantibioottien käytön jälkeen on ilmoitettu pseudomembranoottista koliittia. Siksi tämä diagnoosi tulee ottaa huomioon potilailla, joilla esiintyy ripulia atsitromysiinihoidon aloittamisen jälkeen.

Pitkäaikaiskäyttö: Atsitromysiinin pitkäaikaiskäytön turvallisuudesta ja tehokkuudesta mainituissa käyttöaiheissa ei ole kokemusta. Nopeasti uusiutuvien infektioiden kohdalla tulee harkita hoitoa jollakin toisella antibiootilla.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Antasidit: Tutkittaessa samanaikaisesti annetun antasidin vaikutusta atsitromysiinin farmakokinetiikkaan biologisessa hyötyosuudessa ei havaittu mitään kokonaisuutoksia, vaikka plasmasta mitatut atsitromysiinin huippupitoisuudet pienenevätkin 30 %. Antasideja ja Azithromycin HEXAL 250 mg kalvopäällysteisiä tabletteja ei tule käyttää samanaikaisesti.

Ergotamiini: Ergotamiinin ja atsitromysiinin samanaikainen käyttö voi teoriassa aiheuttaa ergotismia, joten niiden yhteiskäyttöä ei suositella (ks. myös kohta 4.4).

Siklosporiini: Atsitromysiinin ja siklosporiinin mahdollisista yhteisvaikutuksista ei ole tehty farmakokineettisiä eikä kliinisiä tutkimuksia, joten hoitotilanne on arvioitava perusteellisesti ennen kuin näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti. Jos yhdistelmähoito katsotaan aiheelliseksi, siklosporiinipitoisuutta on seurattava huolellisesti ja annostusta muutettava sen mukaisesti.

Varfariini: Lisääntynyttä verenvuototaipumusta on raportoitu atsitromysiinin ja varfariinin tai kumariinin kaltaisten oraalisten antikoagulanttien samanaikaisen käytön yhteydessä. Protrombiiniajan seurantatiheyteen tulee kiinnittää huomiota.

Digoksiini: Eräiden makrolidiantibioottien on raportoitu heikentäneen joillakin potilailla suolessa tapahtuvaa digoksiinin metaboliaa. Näin ollen atsitromysiiniä ja digoksiinia samanaikaisesti saavien potilaiden kohdalla digoksiinipitoisuuksien mahdollinen kohoaminen tulee pitää mielessä.

Tsidovudiini: Atsitromysiinin 1000 mg kerta-annokset ja 1200 mg tai 600 mg kerrannaisannokset vaikuttivat vain vähän tsidovudiinin ja sen glukuronidimetaboliitin farmakokinetiikkaan plasmassa ja erittymiseen virtsaan. Atsitromysiini kuitenkin nosti fosforyloidun tsidovudiinin, kliinisesti aktiivisen metaboliitin, pitoisuuksia ääreisverenkierron

mononuklearisoluissa.

Didanosiini: Kun 6 potilaalle annettiin 14 päivän ajan atsitromysiiniä (1200 mg/vrk) ja didanosiinia (200 mg kahdesti päivässä), didanosiinin C_{\max} suureni 44 % ja AUC 14 %.

Rifabutiini: Atsitromysiinin ja rifabutiinin samanaikainen annostelu saattaa vaikuttaa kummankin vaikuttavan aineen pitoisuuksiin seerumissa. Potilailta, joita hoidettiin samanaikaisesti atsitromysiinillä ja rifabutiinilla, havaittiin neutropeniaa.

Terfenadiini: Farmakokineettisissä tutkimuksissa ei ole ilmoitettu atsitromysiinin ja terfenadiinin välisiä yhteisvaikutuksia. Joissakin tapauksissa yhteisvaikutusten mahdollisuutta ei kuitenkaan ole voitu sulkea täysin pois.

Teofylliini: Kun terveille vapaaehtoisille annettiin samanaikaisesti atsitromysiiniä ja teofylliiniä, atsitromysiini ei vaikuttanut teofylliinin farmakokinetiikkaan. Teofylliinin ja muiden makrolidiantibioottien yhteiskäyttö suurentaa joskus teofylliinin pitoisuutta seerumissa.

Sisapridi: Sisapridi metaboloituu maksassa CYP 3A4 -entsyymien vaikutuksesta. Makrolidit estävät tätä entsyymiä, joten samanaikainen sisapridin käyttö voi aiheuttaa QT-välin pitenemistä, kammiorytmihäiriöitä ja kääntyvien kärkien takykardiaa.

Astemitsoli, triatsolaami, midatsolaami, alfentaniili: Yhteisvaikutuksista astemitsolin, triatsolaamin, midatsolaamin ja alfentaniilin kanssa ei ole tietoa. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti atsitromysiinin kanssa, koska atsitromysiinin vaikutuksen voimistumista on kuvattu makrolidiantibiootti erytromysiinin samanaikaisen käytön yhteydessä.

4.6 Raskaus ja imetys

Koe-eläimillä niiden kantoaikana suoritettut tutkimukset ovat osoittaneet, että atsitromysiini kulkeutuu kohdun läpi sikiöön, mutta vaikuttavan aineen ei ole todettu vahingoittaneen sikiötä. Vaikuttavan aineen kulkeutumisesta äidinmaitoon ei ole tutkimuksia. Atsitromysiinin turvallisuutta ei ole varmistettu ajatellen raskauden tai imetyksen aikaista käyttöä. Siksi Azithromycin HEXAL 250 mg kalvopäällysteisiä tabletteja saa käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain, jos tilanne on hengenvaarallinen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Azithromycin HEXAL 250 mg kalvopäällysteisillä tableteilla on vähäinen tai olematon vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Haittavaikutusten, kuten huimauksen ja kouristusten, mahdollisuus on kuitenkin otettava huomioon.

4.8 Haittavaikutukset

Veren ja immunestejärjestelmän häiriöt

Harvinaiset (> 1/10000, < 1/1000)

trombosytopenia

hemolyyttinen anemia

Kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu ohimeneviä, lieviä neutropeniajaksoja, mutta syy-seuraussuhdetta atsitromysiinihoitoon ei ole vahvistettu.

Psyykkiset häiriöt

Harvinaiset ($> 1/10000$, $< 1/1000$)

aggressiivisuus, levottomuus, ahdistus ja hermostuneisuus
depersonalisaatio, vanhuksilla mahdollisesti delirium

Hermoston häiriöt

Epätavalliset ($> 1/1000$, $< 1/100$)

huimaus, päänsärky, kouristukset, haju- ja/tai makuhäiriöt

Harvinaiset ($> 1/10000$, $< 1/1000$)

parestesia, synkopee ja astenia
insomnia ja hyperaktiivisuus

Korva- ja sisäkorvahäiriöt

Harvinaiset ($> 1/10000$, $< 1/1000$)

Makrolidiantibioottien on ilmoitettu aiheuttaneen kuulon heikkenemistä. Joillakin atsitromysiiniä saaneilla potilailla on ilmoitettu kuulon heikkenemistä, kuuroutta ja korvien soimista. Monet näistä tapauksista liittyivät kokeellisiin tutkimuksiin, joissa atsitromysiiniä käytettiin pitkiä aikoja suurina annoksina. Saatavilla olevien seurantaraporttien perusteella suurin osa näistä ongelmista oli kuitenkin korjautuvia.

Sydänhäiriöt

Harvinaiset ($> 1/10000$, $< 1/1000$)

palpitaatioita ja rytmihäiriöitä, joihin on liittynyt kammiotakykardia, on ilmoitettu. Syy-yhteyttä atsitromysiinihoitoon ei kuitenkaan ole vahvistettu.

QT-välin pitenemisen ja kääntyvien kärkien takykardian mahdollinen riski on olemassa erityisesti potilailla, joilla on niihin alttius (ks. kohta 4.4).

Ruoansulatuskanavan häiriöt

Yleiset ($> 1/100$, $< 1/10$)

pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsavaivat (kipu/nipistely)

Epätavalliset ($> 1/1000$, $< 1/100$)

löysät ulosteet (seurauksena harvoin elimistön kuivuminen), ilmavaivat, ruoansulatushäiriöt, ruokahaluttomuus

Harvinaiset ($> 1/10000$, $< 1/1000$)

ummetus, kielen värjäytyminen, haimatulehdus

hampaiden värjäytymistä ja pseudomembranoottista koliittia on ilmoitettu

Maksa- ja sappihäiriöt

Harvinaiset ($> 1/10000$, $< 1/1000$)

hepatiittia ja kolestaattista ikterusta, mukaan lukien epänormaalit maksa-arvot, sekä harvinaisena maksanekroosia ja maksan toimintahäiriöitä, jotka ovat harvoin johtaneet kuolemaan, on ilmoitettu.

Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt

Epätavalliset ($> 1/1000$, $< 1/100$)

allergiset reaktiot, mukaan lukien kutina ja ihottuma

Harvinaiset ($> 1/10000$, $< 1/1000$)

allergiset reaktiot, mukaan lukien angioneuroottinen edeema, urtikaria ja valoyliherkkyys; vaikeat ihoreaktiot kuten erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi

Tuki- ja liikuntaelimestön ja sidekudosten häiriöt
Epätavalliset (> 1/1000, < 1/100)
artralgia

Munuais- ja virtsatiehäiriöt
Harvinaiset (> 1/10000, < 1/1000)
interstitiaalinefriitti ja akuutti munuaisten vajaatoiminta
Sukuelinten ja rintojen häiriöt
Epätavalliset (> 1/1000, < 1/100)
emätintulehdus

Yleisluontoiset häiriöt
Harvinaiset (> 1/10000, < 1/1000)
anafylaksi, mukaan lukien edeema (johtaa harvoin kuolemaan) (ks. kohta 4.4)
heikotusta on ilmoitettu, mutta syy-yhteyttä ei ole vahvistettu
kandidiaasi

4.9 Yliannostus

Haittavaikutukset suositeltuja annoksia suuremmilla annoksilla olivat samankaltaisia kuin normaaliannosten jälkeen. Tyypillisiä makrolidiantibioottien yliannostuksen oireita ovat korjautuva kuulon heikkeneminen, vaikea pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Yliannostustapauksissa lääkehiilen anto sekä yleiset oireenmukaiset ja elintoimintoja tukevat toimenpiteet ovat tarvittaessa indisoituja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Yleiset ominaisuudet
Farmakoterapeuttinen ryhmä: Makrolidit, ATC-koodi J01FA10.

Atsitromysiini on atsalidien ryhmään kuuluva makrolidiantibiootti. Molekyylillä on rakennettu lisäosalla tyypiatomi erytromysiini A:n laktonirenkaaseen. Atsitromysiini on kemialliselta nimeltään 9-deoksi-9a-atsa-9a-metyyli-9a-homoerytromysiini A. Molekyylipaino on 749,0.

Atsitromysiinin vaikutusmekanismi perustuu bakteerien proteiinisynteesin estoon siten, että se sitoutuu ribosomaaliseen 50S-alayksikköön ja estää peptidien translokaation.

Raja-arvot
Tyypillisten bakteeripatogeenien atsitromysiiniherkkyyden raja-arvot:

NCCLS:

- herkkä ≤ 2 mg/l; kohtalaisen herkkä 4 mg/l; resistentti ≥ 8 mg/l
- *Haemophilus-laji*: herkkä ≤ 4 mg/l
- *Streptococcus pneumoniae* ja *Streptococcus pyogenes*: herkkä $\leq 0,5$ mg/l; kohtalaisen herkkä 1 mg/l; resistentti ≥ 2 mg/l

Tällä hetkellä atsitromysiinin suhteen suositeltavia NCCLS-raja-arvoja ei ole *Neisseria gonorrhoeae*- ja *Moraxella catarrhalis*-bakteereille.

Tällä hetkellä suositeltavia NCCLS-raja-arvoja ei ole epätyyppisille patogeeneille, joiden kohdalla atsitromysiinin on havaittu olevan kliinisesti tehokas, kuten *Chlamydia-laji*, *Mycobacterium avium complex*, *Mycoplasma-laji*, *Borrelia-laji* ja *Helicobacter pylori*.

Herkkyyks

Resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti tiettyjen lajien kohdalla, ja paikalliset resistenssitiedot ovat toivottavia erityisesti vaikeita infektioita hoidettaessa. Nämä tiedot ovat vain suuntaanäyttäviä sen suhteen, ovatko mikrobit herkkiä atsitromysiinille vai eivät.

Taulukko: atsitromysiinin antibakteerikirjo

Laji	Hankinnaisen resistenssin laajuus (%)
Herkät	
Aerobiset grampositiiviset	
Corynebacterium diphtheriae	-
Staphylococcus aureus	0-19
Koagulaasinegatiiviset stafylokokit	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5-37
Herkkä erytromysiinille	-
Herkkä penisilliinille	3-23
Streptococcus pyogenes	0-43
Herkkä erytromysiinille	21
Streptococci viridans –ryhmä	20-32
Aerobiset gramnegatiiviset	
Bordetella pertussis	-
Escherichia coli – ETEC	-
Escherichia coli – EAEC	-
Haemophilus influenzae	0-2
Haemophilus ducreyi	-
Legionella spp.	-
Moraxella catarrhalis	0-2
Herkkä erytromysiinille	-
Kohtalaisen herkkä erytromysiinille	-
Neisseria gonorrhoeae	0
Pasteurella mutocida	-
Anaerobiset	
Clostridium perfringens	-
Fusobacterium spp.	-
Prevotella spp.	-
Porphyromonas spp.	-
Propionibacterium spp.	-
Muut mikro-organismit	
Borrelia burgdorferi	-

Chlamydia pneumoniae	-
Chlamydia trachomatis	-
Helicobacter pylori	-
Listeria spp.	-
Mycobacterium avium Complex	
Mycoplasma pneumoniae	-
Ureaplasma urelyticum	-
Kohtalaisen herkäät	
Aerobiset grampositiiviset	
Streptococcus pneumoniae	
Kohtalaisen herkkä penisilliinille	20-62
Resistentti penisilliinille	23-78
Kohtalaisen herkkä erytromysiinille	-
Streptococcus pyogenes	
Kohtalaisen herkkä erytromysiinille	-
Streptococci viridans –ryhmä	
Kohtalaisen herkkä penisilliinille	-
Aerobiset gramnegatiiviset	
Moraxella catarrhalis	
Anaerobiset	
Peptostreptococcus spp.	-
Resistentit	
Aerobiset grampositiiviset	
Corynebacterium spp.	-
Enterococcus faecalis	-
Staphylococci MRSA, MRSE	Resistentti
Streptococcus pneumoniae	
Resistentti erytromysiinille	-
Resistentti penisilliinille ja erytromysiinille	-
Streptococcus pyogenes	
Resistentti erytromysiinille	-
Streptococci viridans-ryhmä	
Resistentti penisilliinille	-
Resistentti erytromysiinille	-
Aerobiset gramnegatiiviset	
Pseudomonas aeruginosa	-
Anaerobiset	
Bacteroides fragilis-ryhmä	-

Muuta tietoa

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Biologinen hyötyosuus oraalisen annon jälkeen on noin 37 %. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 2-3 tuntia lääkkeen ottamisesta.

Jakautuminen

Oraalisen annon jälkeen atsitromysiini jakautuu laajalti koko elimistöön.

Farmakokineettisissä tutkimuksissa on osoitettu, että atsitromysiinin kudoksista mitatut pitoisuudet ovat huomattavasti korkeammat (jopa 50-kertaiset) kuin plasmasta mitatut, mikä merkitsee, että lääkeaine sitoutuu voimakkaasti kudoksiin. Keuhkoista, kitarisoista ja prostatasta 500 mg kerta-annoksen jälkeen mitatut pitoisuudet ylittävät useimpien niissä esiintyvien patogeenien MIC₉₀-arvot.

Sitoutuminen seerumin proteiineihin vaihtelee altistuksesta riippuen 12 %:sta (0,5 µg atsitromysiiniä 1 ml:ssa seerumia) jopa 52 %:een (0,05 µg atsitromysiiniä 1 ml:ssa seerumia). Vakaassa tilassa keskimääräisen jakautumistilavuuden (V_{VSS}) on laskettu olevan 31,1 l/kg.

Eliminaatio

Terminaalinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa heijastaa läheisesti 2–4 vuorokauden pituista eliminaation puoliintumisaikaa kudoksissa.

Laskimoon annetusta atsitromysiiniannoksesta n. 12 % erittyy sellaisenaan virtsaan kolmen seuraavan päivän kuluessa. Erittäin korkeita muuttumattoman atsitromysiinin pitoisuuksia on mitattu ihmisen sappinesteestä. Siitä on löydetty myös 10 metaboliittia, jotka ovat muodostuneet N- ja O-demetylaation, desosamiini- ja aglykonirenkaiden hydroksylaation ja kladinoosikonjugaatin pilkkoutumisen kautta. Nestekromatografisen menetelmän ja mikrobiologisten määritysten välinen vertailu on osoittanut, että atsitromysiinin metaboliitit eivät ole mikrobiologisesti aktiivisia. Eläinkokeissa on mitattu korkeita atsitromysiinin pitoisuuksia fagosyyteistä. On myös todettu, että aktiivisen fagosytoosin aikana vapautuu suurempia atsitromysiinin pitoisuuksia kuin aktivoimattomista fagosyyteistä. Eläinkokeissa tämän seurauksena atsitromysiinipitoisuudet tulehduspesäkkeissä olivat korkeita.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa, joissa käytetyt annokset olivat 40-kertaisia kliinisiin hoitoannoksiin verrattuna, atsitromysiinin on todettu aiheuttaneen palautuvaa 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.

Karsinogeenisuus:

Pitkäaikaisia eläinkokeita karsinogeenisuuden arvioimiseksi ei ole tehty, koska vaikuttava aine on tarkoitettu vain lyhytaikaiseen hoitoon eikä mitään karsinogeenisuuteen viittaavaa vaikutusta ei ole havaittu.

Mutageenisuus:

In-vivo ja in-vitro malleissa ei ole havaittu todisteita geneettisistä tai kromosomimutaatio vaikutuksista.

Reproduktiotoksisuus:

Aineen embryotoksisia vaikutuksia selvittämissä eläinkokeissa, sillä ei havaittu olevan teratogeenista vaikutusta hiirille eikä rotille. Rotilla 100-200 mg/kg atsitromysiiniä päivittäin hidastivat hieman sikiön luuston muodostumista ja emon painon nousua. Rotilla tehdyissä peri- ja postnataalitutkimuksissa lievää hidastumista aiheutui 50 mg/kg atsitromysiiniä päivittäin seurauksena ja edellä mainittua havaittiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

mikrokiteinen selluloosa
maissitärkkelys
natriumtärkkelysglykolaatti
piidioksidi, kolloidinen, vedetön
magnesiumstearaatti
natriumlauryylisulfaatti

Kalvopäällyste:

laktoosimonohydraatti
hypromelloosi
makrogoli 4000
titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiini/polyvinyylidikloridi läpipainopakkaukset.

250 mg: Pakkaukset sisältävät 2, 3, 4, 6, 9, 12 ja 24 kalvopäällysteistä tablettia.

(FI, AZITHROMYCIN HEXAL)

500 mg. Pakkaukset sisältävät 2, 3, 4 ja 6 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

250 mg: 17405

500 mg: 17569

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.05.2003

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.12.2011