

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Azithromycin ratiopharm 250 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Azithromycin ratiopharm 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

250 mg tabletti:

Yksi tabletti sisältää atsitromysiinihidraattia määrän, joka vastaa 250 mg atsitromysiiniä.

500 mg tabletti:

Yksi tabletti sisältää atsitromysiinihidraattia määrän, joka vastaa 500 mg atsitromysiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

250 mg tabletti: Valkoinen, pitkulainen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "A1 250".

500 mg tabletti: Vaaleansininen, pitkulainen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "A1 500" ja jakouurre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriksi puolikkaiksi.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Atsitromysiini on tarkoitettu seuraaviin atsitromysiinille herkkien mikro-organismien aiheuttamiin bakteeri-infektioihin (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- alahengitystieinfektiot: akuutti bronkiitti ja lievä tai kohtalaisen vaikea avohoitokeuhkokuume
- ylähengitystieinfektiot: sinuiitti ja faryngiitti/tonsilliitti
- akuutti välikorvatulehdus (*otitis media*)
- lievät tai kohtalaisen vaikeat iho- ja pehmytkudosinfektiot, kuten follikuliitti, selluliitti, *erysipelas*
- *Chlamydia trachomatiksen* aiheuttama komplisoitumaton virtsaputkitulehdus ja kohdunkaulan tulehdus.

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

Atsitromysiini ei ole ensisijainen hoitovaihtoehto alueilla, joissa resistenttien isolaattien osuus on yli 10 % (ks. kohta 5.1).

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Hoidon kesto eri indikaatioissa on seuraava.

#### *Yli 45 kg painavat pediatriiset potilaat sekä aikuiset*

Atsitromysiinin kokonaisannos on 1500 mg, joka jaetaan kolmelle päivälle (500 mg kerran vuorokaudessa). Vaihtoehtoisesti annos voidaan jakaa viidelle päivälle (500 mg kerta-annoksena ensimmäisenä päivänä ja tämän jälkeen 250 mg kerran vuorokaudessa).

*Chlamydia trachomatiksen* aiheuttamassa komplisoitumattomassa virtsaputkitulehduksessa ja kohdunkaulan tulehduksessa annos on 1000 mg suun kautta kerta-annoksena.

Sinuiitin hoidossa lääkettä voi käyttää aikuisille ja yli 16-vuotiaille nuorille.

#### *Pediatriiset potilaat (alle 45 kg painavat)*

Tabletteja ei ole indisoitu näille potilaille. Atsitromysiinin muita lääkemuojoja, esim. suspensioita voi käyttää.

#### *lääkkäät potilaat*

lääkäiden potilaiden hoidossa suositellaan samoja annoksia kuin nuorempien aikuisten hoidossa. Koska iäkkäillä potilailla saattaa esiintyä proarytmisiä tiloja, suositellaan kuitenkin noudattamaan varovaisuutta rytmihäiriön tai kääntyvien kärkien takykardian kehittymisriskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

#### *Munuaisten vajaatoimintapotilaat*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (GFR 10–80 ml/min) (ks. kohta 4.4.)

#### *Maksan vajaatoimintapotilaat*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilas sairastaa lievää (Child Pough A) tai kohtalaista (Child Pough B) maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.4).

### Antotapa

Atsitromysiinitabletit otetaan päivittäin kerta-annoksena, jonka voi ottaa aterioista riippumatta.

## 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, erytromysiinille, mille tahansa makrolidi- tai ketolidiantibiootille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### *Allergiset reaktiot*

Kuten erytromysiinistä ja muista makrolideista, myös tästä lääkeaineesta on ilmoitettu vakavia allergisia reaktioita, kuten angioneuroottista edeemaa ja anafylaksia (harvoin kuolemaan johtava), lääkeainereaktioita, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS-oireyhtymä) sekä vakavia dermatologisia reaktioita, kuten akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä. Jotkin näistä atsitromysiinin

aiheuttamista reaktioista ovat aiheuttaneet oireiden palaamisen ja vaatineet pidempää seuranta ja hoitoa.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (GFR 10–80 ml/min). Varovaisuus on suositeltavaa, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 10 ml/min), koska näillä potilailla on todettu systeemisen atsitromysiiniä lisääntymistä 33 %:lla (ks. kohta 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Atsitromysiini eliminoituu pääasiassa maksan kautta. Siksi varovaisuutta on noudatettava atsitromysiinin käytössä potilailla, joilla on jokin huomattava maksasairaus. Atsitromysiinin on raportoitu aiheuttaneen vaikeaoireista maksatulehdusta, jonka aiheuttama maksan toimintahäiriö voi olla hengenvaarallinen (ks. kohta 4.8). Potilailla on voinut olla maksasairaus jo ennestään tai he ovat voineet käyttää muita maksatoksisia lääkevalmisteita.

Maksan toiminta tulee tutkia välittömästi, jos ilmenee merkkejä tai oireita maksan toimintahäiriöstä kuten nopeasti ilmenevää heikotusta, johon liittyy keltaisuutta, tummaa virtsaa, verenvuototaipumusta tai maksaenkefalopatiaa. Jos maksan toimintahäiriö ilmenee, atsitromysiinihoito on lopetettava.

#### *Ergotalkaloidit ja atsitromysiini*

Ergotalkaloidijohdannaisia saavilla potilailla on todettu ergotismien kehittymistä, kun heille on annettu tiettyjä makrolidiantibiootteja. Mitään dataa mahdollisista ergot-alkaloidien ja atsitromysiinin välisistä interaktioista ei ole olemassa. Teoreettisen ergotismiriskin vuoksi atsitromysiiniä ja ergot-alkaloideja ei kuitenkaan tule käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

#### *QT-ajan pitkittyminen*

Makrolidien, mukaan lukien atsitromysiinin, käytön yhteydessä on havaittu sydämen repolarisaation ja QT-ajan pitkittymistä, mihin liittyy sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian kehittymisriski (ks. kohta 4.8). Koska seuraavat tilanteet saattavat suurentaa kammioperäisten rytmihäiriöiden (myös kääntyvien kärkien takykardian) riskiä ja nämä rytmihäiriöt puolestaan voivat johtaa sydämenpysähdykseen, on atsitromysiinin käytössä syytä varovaisuuteen hoidettaessa potilaita, joilla on jokin proarytmien tila (koskee etenkin naisia ja iäkkäitä henkilöitä), eli potilaita:

- joilla on todettu perinnöllinen tai hankittu QT-ajan pidentymä
- jotka parhaillaan saavat hoitoa muilla QT-aikaa pidentävillä vaikuttavilla aineilla, kuten ryhmien IA (kinidiini ja prokaiiniamidi) ja III (dofetilidi, amiodaroni ja sotaloli) rytmihäiriölääkkeiden, sisapridin ja terfenadiinin, psykoosilääkkeiden (esim. pimotsidin), masennuslääkkeiden (esim. sitalopraamin) tai fluorokinolonien (esim. moksifloksasiinin ja levofloksasiinin) kanssa
- joilla on elektrolyyttihäiriöitä, etenkin hypokaleemiaa ja hypomagnesemiaa
- joilla on kliinisesti merkitsevä bradykardia, sydämen rytmihäiriöitä tai vaikea sydämen vajaatoiminta.

#### **Atsitromysiiniä määrättäessä on huomioitava seuraavat seikat:**

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

Alueilla, joilla erytromysiini A resistenssiä esiintyy paljon, on erityisen tärkeää ottaa huomioon, että herkkyys atsitromysiinille ja muille antibiooteille vaihtelee.

### *Keuhkokuume*

Joissakin Euroopan maissa on todettu suurta *Streptococcus pneumoniae* (> 30 %) resistenssiä atsitromysiinille ja muille makrolideille (ks. kohta 5.1). Tämä on otettava huomioon hoidettaessa *Streptococcus pneumoniae* -infektioita.

### *Pehmytkudosinfektiot*

Pehmytkudosinfektioiden pääaiheuttaja *Staphylococcus aureus* on usein resistentti atsitromysiinille. Tämän vuoksi tulisi tehdä herkkyysmääritys ennen pehmytkudosinfektion hoitamista atsitromysiinillä.

### *Faryngiitti/tonsilliitti*

Atsitromysiini ei ole ensisijainen hoito *Streptococcus pyogenes* -bakteerin aiheuttaman faryngiitin ja tonsilliitin hoidossa. Näiden sairauksien hoidossa ja akuutin reumakuumeen ehkäisemisessä penisilliini on ensisijainen hoito.

### *Sinuiitti*

Atsitromysiini ei yleensä ole ensisijainen hoitovaihtoehto sinuiitin hoidossa.

### *Akuutti välikorvatulehdus*

Atsitromysiini ei yleensä ole ensisijainen hoitovaihtoehto akuutin välikorvatulehduksen hoidossa.

### *Infektoituneet palovammat*

Atsitromysiini ei ole tarkoitettu infektoituneiden palovammojen hoitoon.

### *Sukupuolitaudit*

Sukupuolitautilien yhteydessä samanaikainen *T. pallidum* infektio tulee poissulkea.

### *Superinfektiot*

Potilasta on tarkkailtava myös atsitromysiiniin reagoimattomien taudinaiheuttajien, kuten sienten, aiheuttamien superinfektioiden oireiden varalta. Superinfektion yhteydessä voi olla tarpeen keskeyttää atsitromysiinihoito ja ryhtyä tarvittaviin toimenpiteisiin.

### *Neurologiset tai psyykkiset sairaudet*

Varovaisuutta on noudatettava, jos atsitromysiiniä annetaan neurologisesti tai psyykkisesti sairaille potilaille.

### *Myasthenia gravis*

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

### *Clostridium difficile -ripuli*

Lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös atsitromysiinin, käytön yhteydessä on raportoitu *Clostridium difficile* -ripulia, jonka vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Hoito bakteerilääkkeillä muuttaa koolonin normaaliflooraa, mikä johtaa *C. difficile* -liikakasvuun.

*C. difficile* tuottaa toksiineja A ja B, jotka vaikuttavat *Clostridium difficile* -ripulin kehittymiseen. Erittäin voimakkaita toksiineja tuottavat *C. difficile* -kannat lisäävät sairastuvuutta ja kuolleisuutta, koska tällaiset infektiot saattavat vastata huonosti mikrobilääkehoitoon ja vaatia kolektomian. *Clostridium difficile* -ripulin mahdollisuus on otettava huomioon aina, jos potilaalla ilmenee ripulia antibioottien käytön jälkeen. Tarkat esitiedot ovat tarpeen, koska *Clostridium difficile* -ripulia on ilmoitettu yli kahden kuukauden kuluttua bakteerilääkkeen annosta. Jos ilmenee atsitromysiinin aiheuttama pseudomembranoottinen koliitti, suolen toimintaa rauhoittavia lääkkeitä ei pidä käyttää.

#### *Pitkäaikainen käyttö*

Atsitromysiinin pitkäaikaiskäytön turvallisuudesta ja tehokkuudesta ei ole kokemusta mainittujen käyttöaiheiden yhteydessä. Jos ilmenee nopeasti toistuvia infektioita, on harkittava jonkin toisen antibiootin käyttöä.

#### *Mycobacterium avium -kompleksi-infektiot (MAC) lapsilla*

Atsitromysiinin turvallisuutta ja tehoa lasten *Mycobacterium avium* –kompleksi-infektioiden (MAC) ennaltaehkäisyssä tai hoidossa ei ole osoitettu.

#### *Apuaine: natrium*

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

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

#### *Antasidit*

Tutkittaessa samanaikaisesti annetun antasidin vaikutusta atsitromysiinin farmakokinetiikkaan biologisessa hyötyosuudessa ei havaittu kokonaisuutena, vaikka seerumista mitatut atsitromysiinin huippupitoisuudet pienenevätkin noin 25 %. Potilaat, jotka saavat samanaikaista hoitoa atsitromysiinillä ja antasideilla, eivät saa ottaa näitä molempia lääkkeitä samaan kellonaikaan. Atsitromysiini tulee ottaa vähintään tuntia ennen tai kaksi tuntia jälkeen antasidin ottamisen. Oraaliluosta varten tarkoitettujen atsitromysiiniä sisältävien depotrakeiden samanaikainen anto alumiini- ja magnesiumhydroksidia sisältävän valmisteeseen (20 ml) kanssa ei vaikuttanut atsitromysiinin imeytymisnopeuteen tai imeytyneeseen lääkeainemäärään.

#### *Setiritsiini*

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

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

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.

#### *Tsidovudiini*

Atsitromysiinin 1000 mg:n kerta-annokset ja 1200 mg:n tai 600 mg:n toistuvat annokset vaikuttivat vain vähän tsidovudiinin ja sen glukuronidimetaboliitin farmakokinetiikkaan plasmassa ja niiden erittymiseen virtsaan. Atsitromysiini kuitenkin nosti fosforyloidun tsidovudiinin, kliinisesti aktiivisen metaboliitin, pitoisuuksia ääreisverenkierron mononukleaarisoluiissa. Tämän havainnon kliininen merkitys on epäselvä, mutta siitä voi olla hyötyä potilaille.

#### *Didanosiiini/dideoksi-inosiini*

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

#### *Sytokromi P450*

Atsitromysiinillä ei ole merkittäviä yhteisvaikutuksia maksan sytokromi P450 -järjestelmän kanssa. Sillä ei uskota olevan samanlaisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia kuin erytromysiinillä ja muilla makrolideilla. Atsitromysiiniä käytettäessä maksan sytokromi P450 -järjestelmä ei indusoidu eikä inaktivoitu sytokromi-metaboliittikompleksin kautta.

### *Ergotalkaloidit*

Teoreettisen ergotismiriskin vuoksi atsitromysiiniä ja ergotalkaloideja ei tule käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettisissä tutkimuksissa on selvitetty atsitromysiinin ja seuraavien, tunnetusti merkittävässä määrin sytokromi P450 -järjestelmän kautta metaboloituvien lääkeaineiden välisiä vaikutuksia.

### *Atorvastatiini*

Atorvastatiinin (10 mg päivässä) ja atsitromysiinin (500 mg päivässä) samanaikaisella käytöllä ei ollut vaikutusta plasman atorvastatiinipitoisuuksiin (perustuen HMG-CoA-reduktaasin estovaikutuksen määrittämiseen). Markkinoille tulon jälkeen on kuitenkin raportoitu raskauden tapauksia sellaisilla potilailla, jotka samanaikaisesti saivat atsitromysiiniä ja statiineja.

### *Karbamatsepiini*

Terveillä vapaaehtoisilla suoritettussa farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa ei havaittu merkittäviä muutoksia karbamatsepiinin tai sen aktiivisten metaboliittien pitoisuuksissa plasmassa, kun potilaat saivat samanaikaisesti atsitromysiiniä.

### *Simetidiini*

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

### *Kumariinin kaltaiset oraaliset antikoagulantit*

Terveillä vapaaehtoisilla suoritettussa farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa atsitromysiini ei muuttanut varfariinin 15 mg:n kerta-annoksen antikoagulanttivaikutusta. Atsitromysiinin ja kumariinin kaltaisten oraalisten antikoagulanttien samanaikaisen käytön yhteydessä on markkinoille tulon jälkeen raportoitu antikoagulaation voimistumista. Vaikka syy-seuraus -suhdetta ei ole vahvistettu, protrombiinajan seurantatiheyteen on kiinnitettävä huomioita, kun atsitromysiiniä käytetään yhdessä suun kautta otettavien kumariinantikoagulanttien kanssa.

### *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  $AUC_{0-5}$  suurenvat merkittävästi. Siksi hoitotilannetta tulisi arvioida perusteellisesti ennen kuin näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti. Jos yhdistelmähoito katsotaan tarpeelliseksi, siklosporiinitasoja pitää seurata huolellisesti ja annostusta muuttaa sen mukaisesti.

### *Efavirentsi*

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

### *Flukonatsoli*

1200 mg:n kerta-annos atsitromysiiniä ei vaikuttanut samanaikaisesti annetun flukonatsolin (800 mg:n kerta-annos) farmakokinetiikkaan. Samanaikaisesti annetulla flukonatsolilla ei ollut vaikutusta atsitromysiinin kokonaisaltistukseen eikä puoliintumisaikaan. Kuitenkin atsitromysiinin  $C_{max}$ -arvossa havaittiin kliinisesti merkityksetön pienentyminen (18 %).

### *Indinaviiri*

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

### *Metyyliprednisoloni*

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

### *Midatsolaami*

Terveillä vapaaehtoisilla ei ilmennyt kliinisesti merkittäviä muutoksia midatsolaamin 15 mg:n kerta-annoksen farmakokineetiikassa tai -dynamiikassa, kun samanaikaisesti annettiin atsitromysiiniä 500 mg päivässä kolmen päivän ajan.

### *Nelfinaviiri*

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

### *Rifabutiini*

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

Samanaikaista atsitromysiini- ja rifabutinihoidoa saaneilla henkilöillä havaittiin neutropeniaa. Vaikka neutropenian kehittyminen on yhdistetty rifabutiinin käyttöön, syy-seuraussuhdetta samanaikaiseen atsitromysiinihoitoon ei ole vahvistettu (ks. kohta 4.8).

### *Sildenafilii*

Terveillä miespuolisilla vapaaehtoisilla suoritettussa tutkimuksessa atsitromysiinin (500 mg päivittäin kolmen päivän ajan) ei havaittu muuttavan sildenafiliin tai sen pääasiallisen veressä kiertävän metaboliitin AUC- ja  $C_{max}$ -arvoja.

### *Terfenadiini*

Farmakokineettisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu näyttöä atsitromysiinin ja terfenadiinin välisistä yhteisvaikutuksista.

Harvoissa raportoiduissa tapauksissa tällaisen yhteisvaikutuksen mahdollisuutta ei ole voitu täysin poissulkea; kuitenkin ei ole erityistä näyttöä yhteisvaikutuksestaan.

Atsitromysiini tulee antaa varoen annettaessa sitä yhdessä terfenadiinin kanssa.

### *Teofylliini*

Viitteitä kliinisesti merkittävistä farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista ei havaittu, kun atsitromysiiniä ja teofylliiniä annettiin samanaikaisesti terveille vapaaehtoisille.

### *Triatsolaami*

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

### *Trimetopriimi/sulfametoksatsoli*

Kun trimetopriimi/sulfametoksatsolia ja atsitromysiiniä annettiin yhdessä siten, että trimetopriimi/sulfametoksatsolia (160 mg/800 mg) annettiin seitsemän päivän ajan ja seitsemäntenä päivänä annettiin 1200 mg atsitromysiiniä, ei havaittu merkittäviä vaikutuksia trimetopriimin eikä sulfametoksatsolin huippupitoisuuksiin, kokonaisaltistukseen eikä erittymiseen virtsaan. Atsitromysiinin pitoisuudet seerumissa olivat samansuuruisia kuin muissa tutkimuksissa havaitut pitoisuudet.

### *Sisapridi*

Sisapridi metaboloituu maksassa CYP3A4-entsyymin vaikutuksesta. Koska makrolidit estävät tätä entsyymiä, samanaikainen sisapridin käyttö voi aiheuttaa QT-välin pitenemistä, kammioperäisiä rytmihäiriöitä ja kääntyvien kärkien takykardiaa.

### *Astemitsoli, alfentaniili*

Yhteisvaikutuksista astemitsolin ja alfentaniilin kanssa ei ole tietoa. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti atsitromysiinin kanssa, koska niiden vaikutuksen voimistumista on kuvattu makrolidiantibiootti erytromysiinin samanaikaisen käytön yhteydessä.

### *QT-aikaa pidentävät lääkkeineet*

Atsitromysiiniä ei saa käyttää samanaikaisesti muiden QT-aikaa pidentävien lääkkeineiden kanssa (ks. kohta 4.4).

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

### *Raskaus*

Ei ole olemassa riittäviä tietoja atsitromysiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläimillä suoritetuissa lisääntymistoksisuuskokeissa atsitromysiinin on osoitettu läpäisevän istukan, mutta minkäänlaisia teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu (ks. kohta 5.3). Atsitromysiinin raskaudenaikaisen käytön turvallisuutta ei kuitenkaan ole vahvistettu ihmisillä. Siksi atsitromysiiniä voi käyttää raskauden aikana vain tilanteissa, jolloin hyödyt ylittävät hoitoon liittyvät riskit.

### *Imetys*

Atsitromysiinin on raportoitu erittyvän ihmisen rintamaitoon, mutta riittäviä ja hyvin kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia imettävillä naisilla ei ole tehty, joiden avulla atsitromysiinin ihmisen rintamaitoon erittymiseen liittyvää farmakokinetiikkaa olisi saatu selville. Koska monet aineet erittyvät rintamaitoon, atsitromysiiniä ei tulisi käyttää imettävien naisten hoidossa, ellei hoitava lääkäri katso siitä saatavan hyödyn oikeuttavan mahdolliset lapsen kohdistuvat riskit.

### *Hedelmällisyys*

Rotilla suoritetuissa hedelmällisyystutkimuksissa tiineyksien määrän havaittiin vähentyneen atsitromysiinin annon jälkeen. Tämän löydöksen merkitystä ihmisille ei tunneta.

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

Azithromycin ratiopharmilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Haittavaikutusten, kuten huimauksen ja kouristusten, mahdollisuus on kuitenkin otettava huomioon.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksia esiintyi noin 13 prosentilla potilaista. Ruuansulatuskanavan häiriöitä esiintyi useimmin.

Alla olevassa haittavaikutusluettelossa esitetään kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen kertyneen kokemuksen perusteella tiedossa olevat haittavaikutukset elinryhmittäin ja esiintymistiheydensä mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.



elinjärjestelmä	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 ( $< 1/10\ 000$ )	yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
infektiot			kandidaasi emätintulehdus pneumonia sieni-infektiot bakteerituleh- dukset faryngiitti gastroenteriitti hengityshäiriöt riniitti suun kandidaasi			pseudomem- branoottinen koliitti (ks. kohta 4.4)
veri ja imukudos			leukopenia neutropenia eosinofilia			trombosyto-penia hemolyyttinen anemia
immuuni- järjestelmä			angioedeema yliherkkyys			anafylaktinen reaktio (ks. kohta 4.4)
aineenvaih- dunta ja ravitseminen			ruokahalutto- muus			
psykkiset häiriöt			hermostunei- suus unettomuus	agitaatio depersonalisaatio		aggressiivisuus ahdistuneisuus delirium hallusinaatiot
hermosto		päänsärky	huimaus uneliaisuus makuaistimus- ten muutokset parestesiat			synkopee kouristukset heikentynyt tunto (hypestesia) psikomotorinen yliaktiivisuus hajuaistin puuttuminen haistamisharha makuainin puuttuminen myasthenia gravis (ks. kohta 4.4)
silmät			näön huononeminen			
kuulo ja tasapainoelin			korviin liittyvät häiriöt vertigo			heikentynyt kuulo (kuurous ja/tai tinnitus mukaan lukien)

<b>sydän</b>			sydämen- tykytykset			kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4) arytmiat mukaan lukien kammiotaky- kardia (ks. kohta 4.4) QT-ajan pidentyminen elektrokardio- grammissa (ks. kohta 4.4)
<b>verisuonisto</b>			kuumat aallot			hypotensio
<b>hengityseli- met, rintakehä ja välikarsina</b>			hengenahdistus nenäverenvuoto			
<b>ruoansulatus- elimistö</b>	ripuli	oksentelu vatsakivut pahoinvointi	ummetus ilmavaivat dyspepsia gastriitti nielemishäiriöt vatsan turvotus kuiva suu röyhtäily suun haavaumat liiallinen syljeneritys löysät ulosteet	hampaiden värjäytyminen		haimatulehdus kielen värjäytyminen
<b>maksa ja sappi</b>			hepatiitti	poikkeava maksan toiminta kolestaattinen ikterus		maksan vajaatoiminta, joka johtaa harvoin kuolemaan (ks. kohta 4.4) vaikeaoireinen (fulminantti) maksatulehdus maksakuolio
<b>iho ja ihonalainen kudos</b>			ihottuma kutina urtikaria dermatiitti kuiva iho liikahikoilu	valoyliherkkyy- reaktio akuutti yleistynyt eksantematoot- tinen pustuloosi (AGEP)	yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)	Stevens- Johnsonin oireyhtymä toksinen epidermaalinen nekrolyysi erythema multiforme makulopapulaa- rinen ihottuma
<b>luusto, lihakset ja sidekudos</b>			nivelrikko lihaskipu selkäkipu niskakipu			nivelkipu

<b>munuaiset ja virtsatie</b>			dysuria munuais kivut			akuutti munuaisten vajaatoiminta interstitiaali-nefriitti
<b>sukupuolielimet ja rinnat</b>			vaginiitti metrorragia kiveksiin liittyvät häiriöt			
<b>yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			turvotus voimattomuus huonovointisuus uupumus kasvojen turvotus rintakivut kuume kipu perifeerinen turvotus			
<b>tutkimukset</b>		pienentynyt veren lymfosyyttien määrä lisääntynyt eosinofiilien, basofiilien, monosyyttien ja neutrofiilien määrä veren bikarbonaattipitoisuuden lasku	kohonneet ASAT-, ALAT- ja AFOS- sekä verensokeriarvot veren bilirubiini-, urea, kreatiniini-, kloridi- ja bikarbonaattipitoisuuden nousu poikkeava kalium- ja natriumpitoisuus veressä lisääntynyt verihiutaleiden määrä hematokriitin lasku			
<b>vammat ja myrkytykset</b>			toimenpiteiden jälkeiset komplikaatiot			

Haittavaikutukset, jotka liittyvät mahdollisesti tai todennäköisesti *Mycobacterium avium* –kompleksin aiheuttamien infektioiden ehkäisyyn ja hoitoon; tiedot perustuvat kliinisiin tutkimuksiin ja markkinoille tulon jälkeiseen seurantaan. Nämä haittavaikutukset eroavat välittömästi vapautuvien (esim. tavalliset tabletit) tai depotmuotoisten valmisteiden raportoiduista haittavaikutuksista joko laadultaan tai yleisyydeltään.

	hyvin yleinen (≥ 1/10)	yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)
<b>aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		ruokahaluttomuus	
<b>hermosto</b>		heitehuimaus päänsärky parestesiat makuaistimusten muutokset	heikentynyt tunto (hypestesia)
<b>silmät</b>		näön huononeminen	
<b>kuulo ja tasapainoelin</b>		kuuroutuminen	kuulon huononeminen tinnitus
<b>sydän</b>			sydämentykytys
<b>ruoansulatuselimistö</b>	ripuli vatsakipu pahoinvointi ilmavaivat epämukava tunne vatsassa löysät ulosteet		
<b>maksa ja sappi</b>			hepatiitti
<b>iho ja ihonalainen kudος</b>		ihottuma kutina	Stevens-Johnsonin oireyhtymä valoyliherkkyysreaktio
<b>luusto, lihakset ja sidekudos</b>		nivelkipu	
<b>yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		uupumus	voimattomuus huonovointisuus

#### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista osoitteeseen Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, FI-00034 Fimea (www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)).

#### **4.9 Yliannostus**

Haittavaikutukset suositeltuja annoksia suuremmilla annoksilla olivat samankaltaisia kuin normaaliannosten jälkeen.

##### *Oireet*

Tyypillisiä makrolidiantibioottien yliannostuksen oireita ovat korjautuva kuulon heikkeneminen, vaikea pahoinvointi, oksentelu ja ripuli.

### Hoito

Yliannostustapauksissa annetaan tarvittaessa lääkehiiltä ja ryhdytään yleisiin oireenmukaisiin ja elintoimintoja tukeviin toimenpiteisiin.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

Atsitromysiini on atsalidien ryhmään kuuluva makrolidiantibiootti.

Molekyyli rakentuu erytromysiini-A:n laktonirenkaasta, johon on lisätty typpiatomi. Atsitromysiinin kemiallinen nimi on 9-deoksi-9a-atsa-9a-metyyli-9a-homo-erytromysiini A. Molekyylipaino on 749,0.

#### *Vaikutusmekanismi*

Atsitromysiinin vaikutusmekanismi perustuu bakteerien proteiinisynteesin estoon siten, että se sitoutuu 50S-alayksikköön estäen näin peptidien translokaation.

#### *(Risti-)resistenssi*

Yleisesti eri bakteerilajien resistenssi makrolideille on raportoitu tapahtuvan kolmella mekanismilla, jotka liittyvät kohdealueen muuttumiseen, antibioottimodifikaatioon tai muuttuneeseen antibiootin kuljetukseen (effluksi). Streptokokeilla effluksi tapahtuu *mef*-geenien välityksellä ja seurauksena on makrolideihin rajoittuva resistenssi (M-fenotyyppi). Kohdemodifikaatiota ohjaa *erm*-geenien koodaamat metylaasit.

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

Penisilliiniherkät *S. pneumoniae* –kannat ovat todennäköisemmin herkkiä atsitromysiinille kuin penisilliiniresistentit *S. pneumoniae* –kannat. Metisilliiniresistentti *S. aureus* (MRSA) on epätodennäköisemmin herkkä atsitromysiinille kuin metisilliiniherkkä *S. aureus* (MSSA).

*S. pyogenesille*, *H. influenzaelle* ja *Enterobacteriaelle* kehittyvä merkittävä resistenssi *in vitro* – ja *in vivo* –malleissa yhdeksän aktiivivainelisäyksen jälkeen, kun laimennoslisäyksen pitoisuus on lähellä kuolettavaa ja lisäys on  $\leq 1$  MIC. *S. aureukselle* lisäys on kolme laimennosta. *In vitro* resistenssin kehittyminen mutaation vuoksi on harvinaista.

### Raja-arvot

Tyypillisten bakteeripatogeenien atsitromysiiniherkkyyden raja-arvot:

EUCAST:in (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) asettamat raja-arvot (2017):

patogeeni	herkkä (mg/l)	resistentti (mg/l)
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> -ryhmät A, B, C ja G	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,125	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

### Herkkyyks

Hankitun resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti tiettyjen lajien kohdalla, ja paikalliset resistenssitiedot ovat toivottavia, erityisesti vaikeita infektiota hoidettaessa. Asiantuntijaa on konsultoitava sellaisissa tapauksissa, joissa paikallinen resistenssitilanne on sellainen, että aineen tehokkuus ainakin joidenkin infektiotyyppien kohdalla on kyseenalainen.

Lajit, joiden kohdalla hankittu resistenssi voi olla ongelma: resistenssin esiintyvyys on 10 % tai suurempi vähintään yhdessä Euroopan unionin jäsenvaltiossa.

Taulukko: Atsitromysiinin antibakteerinen kirjo

Lajit
<b>Yleisesti herkät lajit</b>
<b>Aerobiset grampositiiviset</b>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> herkkä erytromysiinille herkkä penisilliinille
<i>Streptococcus pyogenes</i> herkkä erytromysiinille
<b>Aerobiset gramnegatiiviset</b>
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Escherichia coli</i> -ETEC
<i>Escherichia coli</i> -EAEC
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Legionella spp.</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> herkkä erytromysiinille kohtalaisen herkkä erytromysiinille
<i>Pasteurella multocida</i>
<b>Anaerobiset</b>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Fusobacterium necrophorum</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyromonas spp.</i>
<i>Propionibacterium spp.</i>

<b>Muut mikro-organismit</b>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Listeria</i> spp.
<i>Mycobacterium avium</i> -kompleksi
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<b>Lajit, joille hankinnainen resistenssi saattaa olla ongelma</b>
<b>Aerobiset grampositiiviset</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> herkkä metisilliinille
<i>Koagulaasinegatiivinen staphylococci</i> herkkä metisilliinille*
<i>Streptococcus pneumoniae</i> kohtalaisen herkkä penisilliinille resistentti penisilliinille kohtalaisen herkkä erytromysiinille
<i>Streptococcus pyogenes</i> kohtalaisen herkkä erytromysiinille
<i>Streptococci viridans</i> ryhmä kohtalaisen herkkä penisilliinille
<b>Aerobiset gramnegatiiviset</b>
<i>Moraxella catarrhalis</i> resistentti erytromysiinille
<b>Anaerobiset</b>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<b>Luonnostaan resistentit organismit</b>
<b>Aerobiset grampositiiviset</b>
<i>Corynebacterium</i> spp.
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococci</i> MRSA, MRSE
<i>Streptococcus pneumoniae</i> resistentti erytromysiinille resistentti penisilliinille & erytromysiinille
<i>Streptococcus pyogenes</i> resistentti erytromysiinille
<i>Streptococci viridans</i> ryhmä resistentti penisilliinille resistentti erytromysiinille
<b>Aerobiset gramnegatiiviset</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Anaerobiset</b>
<i>Bacteroides fragilis</i> -ryhmä

\* Resistenssi on yli 50 %.

#### *Pediatriiset potilaat*

Lapsilla suoritettujen tutkimusten tulosten arvioinnin perusteella atsitromysiiniä ei suositella malarian hoitoon monoterapiana eikä yhdistettynä klorokiini- tai artemisiinipohjaisiin lääkkeisiin, sillä tutkimukset eivät osoittaneet atsitromysiinihoidon olevan vähintään yhtä hyvä kuin tällä hetkellä komplisoitumattoman malarian hoitoon suositellut malarialääkkeet.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### *Imeytyminen*

Atsitromysiinin hyötyosuus oraalisen annon jälkeen on noin 37 %. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–3 tunnin kuluttua.

### *Jakautuminen*

Atsitromysiini jakautuu oraalisen annon jälkeen laajalti koko elimistöön. Farmakokineettisissä tutkimuksissa atsitromysiinipitoisuuden on osoitettu olevan huomattavasti suurempi kudoksissa (enintään 50-kertainen verrattuna plasmassa havaittuun enimmäispitoisuuteen) kuin plasmassa. Tämä viittaa siihen, että lääke sitoutuu voimakkaasti kudoksiin (vakaan tilan jakautumistilavuus on noin 31 l/kg). Keskimääräinen huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) 2–3 tuntia 500 mg:n kerta-annoksen jälkeen oli noin 0,4 µg/ml. Suositeltuja annoksia käytettäessä kertymistä seerumiin tai plasmaan ei esiinny. Kertymistä esiintyy kudoksissa, joissa lääkeainepitoisuus on paljon suurempi kuin seerumissa ja plasmassa. Kolmen vuorokauden kuluttua siitä kun on annettu 500 mg kerta-annoksena tai jaettuina annoksina, keuhkoista mitattu pitoisuus on 1,3–4,8 µg/g, eturauhasesta 0,6–2,3 µg/g, nielurisasta 2,0–2,8 µg/g ja seerumista 0–0,3 µg/ml.

Perifeerisistä leukosyyteistä mitattu keskimääräinen huippupitoisuus on suurempi kuin yleisimpien patogeenien MIC<sub>90</sub>-arvot.

Kokeellisissa *in vitro* - ja *in vivo* -tutkimuksissa atsitromysiiniä kertyi fagosyytteihin ja se vapautui aktiivisen fagosytoosin avulla. Eläinkokeissa tämä prosessi vaikutti edistävän atsitromysiinin kertymistä kudoksiin.

Atsitromysiinin sitoutuminen plasman proteiineihin vaihtelee, ja seerumin pitoisuuden mukaan sitoutuminen vaihtelee 52-prosenttisesta (pitoisuus 0,005 µg/ml) 18-prosenttiseen (pitoisuus 0,5 µg/ml).

### *Biotransformaatio ja eliminaatio*

Terminaalinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa noudattaa 2–4 vuorokauden pituista depleetion puoliintumisaikaa kudoksissa. Vapaaehtoisilla iäkkäillä tutkimushenkilöillä (> 65-vuotiailla) havaittiin viiden vuorokauden kuurin jälkeen suuremmat (29 %) AUC-arvot kuin nuoremmilla vapaaehtoisilla (< 45-vuotiailla). Näitä eroja ei kuitenkaan katsota kliinisesti merkityksellisiksi, joten annoksen muuttamista ei suositella. Noin 12 % laskimoon annetusta annoksesta erittyy muuttumattomana virtsassa kolmen vuorokauden kuluessa. Tästä suurin osa erittyy ensimmäisen vuorokauden aikana. Ihmisen sapesta on havaittu kahden vuorokauden kuluttua viiden vuorokauden pituisesta hoitajaksosta enintään 237 µg/ml:n atsitromysiinipitoisuuksia, mukaan lukien 10 metaboliittia (jotka ovat muodostuneet N- ja O-demetylaation, desosamiini- ja aglykonirenkaiden hydroksylaation sekä kladinoosikonjugaatin pilkkoutumisen kautta). Nestekromatografisen menetelmän ja mikrobiologisten määritysten välinen vertailu viittaa siihen, että atsitromysiinin metaboliitit eivät ole mikrobiologisesti aktiivisia.

## Farmakokinetiikka erityisryhmissä

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Kun atsitromysiiniä annettiin 1 g:n oraalinen kerta-annos, keskimääräinen  $C_{max}$  suureni 5,1 % ja keskimääräinen AUC<sub>0-120</sub> suureni 4,2 % lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodattumisnopeus 10–80 ml/min) sairastavilla potilailla verrattuna henkilöihin, joiden munuaistoiminta oli normaalia (GFR > 80 ml/min). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR < 10 ml/min) sairastavilla potilailla keskimääräinen  $C_{max}$  suureni 61 % ja keskimääräinen AUC<sub>0-120</sub> 35 % verrattuna normaaliin.



#### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei havaittu merkkejä atsitromysiinin farmakokinetiikan huomattavasta muuttumisesta seerumissa verrattuna henkilöihin, joiden maksa toimi normaalisti. Näillä potilailla atsitromysiiniä havaitaan normaalia enemmän virtsasta, mikä voi johtua maksassa tapahtuvan puhdistuman heikkenemisen kompensatiosta. Tietoa atsitromysiinin käytöstä vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ei ole.

#### *lääkkäät henkilöt*

Atsitromysiinin farmakokinetiikka oli iäkkäillä miehillä samanlainen kuin nuorilla aikuisilla, mutta iäkkäillä naisilla havaittiin suurempia huippupitoisuuksia (30–50 % suuremmat). Merkitsevää kumuloitumista ei kuitenkaan havaittu.

#### *Pediatriset potilaat*

Farmakokineettisiä tutkimuksia on tehty lapsilla (ikä 4 kuukautta – 15 vuotta), jotka ovat saaneet kapseleita, rakeita tai suspensiota. Kun ensimmäisenä päivänä annettiin 10 mg/kg ja 2.–5. päivänä 5 mg/kg, saavutettiin hiukan aikuisia pienempi  $C_{max}$ , joka oli 224 µg/l 0,6–5-vuotiailla lapsilla ja kolmen vuorokauden annostelun jälkeen 383 µg/l 6–15-vuotiailla. 36 tunnin  $t_{1/2}$  oli vanhemmilla lapsilla samalla tasolla kuin aikuisilla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläinkokeissa, joissa on käytetty 40-kertaisia annoksia kliinisiin hoitoannoksiin verrattuna, atsitromysiinin todettiin aiheuttaneen palautuvaa fosfolipidoosia, mutta säännönmukaisesti niihin ei liittynyt toksikologisia seuraamuksia. Tämän löydöksen merkityksestä ihmisillä, jotka saavat atsitromysiiniä suositusten mukaisesti, ei ole tietoa.

Elektrofysiologiset tutkimukset ovat osoittaneet atsitromysiinin pitkittävän QT-intervallia.

#### *Karsinogeenisuus*

Pitkäaikaisia eläinkokeita karsinogeenisuuden arvioimiseksi ei ole tehty.

#### *Mutageenisuus*

*In vivo* ja *in vitro* -testimalleissa ei ole havaittu todisteita mahdollisista geneettisistä tai kromosomimutaatioista.

#### *Reproduktiotoksisuus*

Rotille tehdyissä sikiötoksisuustutkimuksissa ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia suun kautta annetun atsitromysiinin jälkeen. Rotilla 100 mg/kg/vrk:n ja 200 mg/kg/vrk:n atsitromysiiniannokset johtivat lievään sikiön luuston muodostumiseen hidastumiseen ja emon painon nousuun. Lieviä retardaatioita havaittiin rotilla tehdyissä peri- ja postnataalitutkimuksissa 50 mg/kg/vrk ja tätä suuremmilla atsitromysiiniannoksilla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Tabletin ydin*

kalsiumvetyfosfaatti  
hypromelloosi  
maissitärkkelys  
tärkkelys, esigelatinoitu  
selluloosa, mikrokiteinen

magnesiumstearaatti  
natriumlauryylisulfaatti

#### *Päällyste*

hypromelloosi  
indigotiini (E 132, vain 500 mg tabletit)  
titaanidioksidi (E 171)  
polysorbaatti 80  
talkki

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

250 mg tabletit on pakattu PVC/alumiiniläpipainopakkauksiin.  
Pakkauskoot: 2, 4, 6, 10 tablettia.

500 mg tabletit on pakattu PVC/alumiiniläpipainopakkauksiin.  
Pakkauskoot: 1, 2, 3, 6, 30 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Teva Sweden AB  
Box 1070  
251 10 Helsingborg  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

250 mg: 21204  
500 mg: 21205

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31.3.2006

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 08.11.2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.2.2019