

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Azyter 15 mg/g silmätipat, liuos, kerta-annospakkaus

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi gramma liuosta sisältää 15 mg atsitromysiinidihydraattia vastaten 14,3 mg atsitromysiiniä.
Yksi 250 mg liuosta sisältävä kerta-annospakkaus sisältää 3,75 mg atsitromysiinidihydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos, kerta-annospakkaus.
Kirkas, väritön tai hiukan kellertävä, öljyinen neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Azyter 15 mg/g silmätipat, liuos, kerta-annospakkaus on tarkoitettu atsitromysiinille herkkien bakteerikantojen aiheuttamien sidekalvotulehdusten kuratiiviseen paikallishoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- Bakteerin aiheuttama purulenti sidekalvotulehdus lapsilla (vastasyntyneestä 17-vuotiaisiin) ja aikuisilla
- *Chlamydia trachomatis* -mikrobin aiheuttama sidekalvotulehdus (trakooma) lapsilla (vastasyntyneestä 17-vuotiaisiin) ja aikuisilla (ks. kohta 4.4 Käyttö vastasyntyneille).

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viranomaisohjeet tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Yksi tippa tiputetaan sidekalvotaskuun kahdesti vuorokaudessa, aamuisin ja iltaisin, kolmen päivän ajan.

Hoidon jatkaminen yli kolmen päivän ajan ei ole tarpeen.

Hoito-ohjeiden noudattaminen on tärkeää hoidon onnistumisen kannalta.

lääkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa.

Pediatriset potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Antotapa

Silmään.

Potilasta on neuvottava

- pesemään kädet huolellisesti ennen tippojen käyttöä ja sen jälkeen.
- huolehtimaan siitä, että kerta-annospakkauksen tippakärki ei pääse koskemaan silmiä ja silmäluomia.
- hävittämään kerta-annospakkaus käytön jälkeen. Kerta-annospakkausta ei saa säilyttää myöhempää käyttöä varten.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys atsitromysiinille, muille makrolideille tai kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Silmätippaliuosta ei saa injisoida eikä niellä.

Silmätippaliuosta ei saa injisoida silmämunan ympärille eikä silmän sisään.

Allergisen reaktion ilmaantuessa hoito on lopetettava.

Potilaalle on kerrottava, että silmätippojen käyttöä ei tarvitse jatkaa kolmen päivän hoitoa pidempään, vaikka bakteerin aiheuttaman sidekalvotulehduksen merkit eivät olisikaan kokonaan hävinneet. Oireet lievittyvät yleensä 3 vuorokauden kuluessa. Jos potilaan tila ei ole kohentunut 3 vuorokauden kuluttua, diagnoosi on arvioitava uudelleen.

Bakteerin aiheuttaman sidekalvotulehduksen aikana ei pidä käyttää piilolinsejä.

Atsitromysiinin systeemisen käytön yhteydessä on raportoitu fulminanttia maksatulehdusta, jonka aiheuttama maksan toimintahäiriö voi olla hengenvaarallinen. Riski ei koske silmiin tapahtuvaa annostelua, sillä systeeminen altistus vaikuttavalle aineelle on hyvin vähäistä (ks. kohta 5.2).

Yliherkkyys

Kuten erytromysiinistä ja muista makrolideista, myös tästä lääkeaineesta on ilmoitettu harvinaisia vakavia allergisia reaktioita, kuten angioneuroottista edeemaa ja anafylaksia (harvoin kuolemaan johtava), dermatologisia reaktioita, kuten akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä (harvoin kuolemaan johtava) sekä lääkeainereaktioita, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS-oireyhtymä). Jotkin näistä atsitromysiinin aiheuttamista reaktioista ovat aiheuttaneet oireiden palaamisen ja vaatineet pidempää seurantaa ja hoitoa.

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

Pediatriset potilaat

Trakooman osalta Azyter 15 mg/g -silmätipoille ei ole suoritettu vertaavia turvallisuutta ja tehoa koskevia tutkimuksia alle 1-vuotiailla lapsilla, mutta tiedossa ei ole turvallisuusriskejä tai eroja taudin kulussa, jotka estäisivät käytön alle 1-vuotiaille lapsille tässä käyttöaiheessa, kun otetaan huomioon kliininen käyttökokemus trakooman hoidosta yli 1-vuotiaille lapsille sekä Azyter-valmisteesta saatu käyttökokemus bakteerin aiheuttaman purulentin sidekalvotulehduksen hoidosta vastasyntyneestä lähtien.

Käyttö vastasyntyneille

Silmien ja synnytyskanavan tauteja (jotka voivat tarttua vastasyntyneisiin) koskevan kansainvälisen konsensuksen mukaan *Chlamydia trachomatis* -sidekalvotulehdus (ei trakooma) ja *Neisseria gonorrhoeae* -sidekalvotulehdus edellyttävät systeemistä hoitoa.

Vastasyntyneillä ja alle 3 kuukauden ikäisillä imeväisillä sidekalvotulehdusta voi seurata *Chlamydia trachomatis* -bakteerin aiheuttama systeeminen infektio (esim. pneumonia, bakteremia). Systeeminen hoito on tarpeen, jos tällaista infektiota epäillään.

Valmistetta ei ole tarkoitettu bakteerin aiheuttaman sidekalvotulehduksen estohoitoon vastasyntyneillä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Spesifistä yhteisvaikutustutkimusta ei ole tehty.

Plasmassa ei ole todettu havaitsemisrajan ylittäviä atsitromysiinipitoisuuksia Azyter-silmätippojen annon yhteydessä (ks. kohta 5.2), joten suun kautta annettavien atsitromysiinilääkevalmisteiden käytön yhteydessä kuvattuja yhteisvaikutuksia ei todennäköisesti esiinny silmätippaliuoksen käytön yhteydessä.

Jos samanaikaisesti käytetään toista silmätippaliuosta, eri silmätippojen käytön väliin jätetään 15 minuutin tauko. Azyter annostellaan viimeisenä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Valmisteella ei odoteta olevan vaikutusta raskauteen, sillä systeeminen altistus atsitromysiinille on hyvin vähäistä. Azyter-valmistetta voidaan käyttää raskauden aikana.

Imetys

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että atsitromysiini erittyy rintamaitoon. Vastasyntyneen annokset ovat kuitenkin vähäisiä, kun annoksen ja systeemisen hyötyosuuden pienuus otetaan huomioon. Imetys on siis mahdollista hoidon aikana.

Fertiliteetti

Eläinkokeista saadut tulokset eivät anna viitteitä siitä, että atsitromysiinihoidolla olisi vaikutusta miesten tai naisten fertiliteettiin. Ei ole olemassa tietoja vaikutuksesta ihmisille. Koska systeeminen altistus atsitromysiinille kuitenkin on hyvin vähäistä, lääkkeellä ei odoteta olevan vaikutusta fertiliteettiin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Annostelun jälkeen voi esiintyä ohimenevää näön hämärtymistä. Potilasta on neuvottava välttämään tässä tapauksessa ajamista ja koneiden käyttöä, kunnes näkö on palautunut normaaliksi.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa ja Azyterin markkinoilletulon jälkeisten turvallisuustietojen perusteella on ilmoitettu seuraavia hoitoon liittyviä oireita ja löydöksiä:

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Angioedeema*, yliherkkyys.

Silmät

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Silmävaivat (kutina, polte, kirvely) annostelun yhteydessä.

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Näön hämärtyminen, tahmeuden tunne silmässä, vierasesineen tunne silmässä annostelun yhteydessä.

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Konjunktiviitti*, allerginen konjunktiviitti*, keratiitti*, silmäluomien ekseema*, silmäluomien edeema*, silmien allergia*, sidekalvon hyperemia, kyynelnesteen erityksen lisääntyminen annostelun yhteydessä, silmäluomien eryteema.

Iho ja ihonalainen kudος

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Toksinen epidermaalinen nekrolyysi[§]; lääkeainereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita[§]; Stevens-Johnsonin oireyhtymä[§]; eksfoliatiivinen dermatiitti[§] ja akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)[§].

* haittavaikutusta ei ole havaittu Azyter-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa. Haittavaikutuksen sisällyttäminen perustuu markkinoille tulon jälkeen saatuihin tietoihin. Esiintymistiheys on laskettu kaavalla $3/X$, jossa X on koko aineiston koko, sisältäen kaikki relevantit kliiniset tutkimukset. Tulokseksi saadaan $3/879$, eli ”melko harvinainen”.

[§] saatu systeemisen altistuksen ekstrapolaation kautta.

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin aikuisilla, eikä uusia haittatahtumia havaittu. Turvallisuusprofiili oli lisäksi samanlainen pediatrien populaation eri alaryhmissä (ks. kohta 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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

Kerta-annospakkauksen sisältämä atsitromysiinin kokonaismäärä riittää molempien silmien hoitoon. Se ei kuitenkaan riitä aiheuttamaan haittavaikutuksia, jos valmistetta annostellaan vahingossa laskimoon tai suun kautta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antibiootit, ATC-koodi: S01AA26

Vaikutustapa

Atsitromysiini on atsalidien ryhmään kuuluva toisen polven makrolidiantibiootti.

Se estää bakteerien proteiinisynteesiä sitoutumalla ribosomaaliseen 50S-alayksikköön ja estämällä peptidien translokaation.

Resistenssimekanismi

Eri bakteerilajien makrolidiresistenssin on yleensä ilmoitettu johtuneen kolmesta eri mekanismista eli sitoutumiskohdan muutoksesta, antibiootin muokkaamisesta tai antibiootin kuljetuksen (ulosvirtauksen) muutoksesta. Bakteereissa on kuvattu useita ulosvirtauspumpumekanismeja. Streptokokeilla *mef*-geenit aikaansaavat tärkeän ulosvirtausmekanismin, ja seurauksena on makrolideihin rajoittuva resistenssi (M-fenotyyppi). Kohdemodifikaatiota ohjaavat *erm*-geenien koodaamat metylaasit (MLS_B-fenotyyppi), ja seurauksena on ristiresistenssi useiden antibioottiryhmien kanssa (ks. alla).

Erytromysiinin, atsitromysiinin, muiden makrolidien ja linkosamidien ja streptogramiini B:n kesken vallitsee täydellinen ristiresistenssi *Streptococcus pneumoniae* -lajille, beetahemolyttisille A-ryhmän streptokokeille ja *Enterococcus* spp.- ja *Staphylococcus aureus* -mikrobeille (mukaan lukien metisilliiniresistentti *S. aureus* [MRSA]).

Indusoituvasti resistenteissa kannoissa (*erm*[A] tai *erm*[C]) saattaa tapahtua vähäistä (~10⁻⁷ cfu) konstitutiivisten mutanttien valikoitumista *in vitro* atsitromysiiniä käytettäessä.

Raja-arvot

Jäljempänä oleva mikrobiluettelo on laadittu käyttöaiheiden mukaan (ks. kohta 4.1).

Ota huomioon, että jäljempänä esitetyt raja-arvot ja *in vitro* -vaikutuskirjo koskevat systeemistä käyttöä. Raja-arvot eivät välttämättä päde silmätippojen paikalliseen käyttöön tällöin saavutettavien paikallisten pitoisuuksien vuoksi ja koska paikalliset fysikaalis-kemialliset olosuhteet voivat vaikuttaa lääkeaineen kokonaisvaikutukseen annostelukohdassa.

EUCAST-toimikunta (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) on määritellyt atsitromysiinille seuraavat raja-arvot:

- *Haemophilus influenzae*: herkkyys ≤ 0,12 mg/l ja resistenssi > 4 mg/l
- *Moraxella catarrhalis*: herkkyys ≤ 0,5 mg/l ja resistenssi > 0,5 mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: herkkyys ≤ 0,25 mg/l ja resistenssi > 0,5 mg/l
- *Staphylococcus* spp*: herkkyys ≤ 1,0 mg/l ja resistenssi > 2,0 mg/l
- *Streptococcus pneumoniae*: herkkyys ≤ 0,25 mg/l ja resistenssi > 0,5 mg/l
- *Streptococcus A, B, C, G*: herkkyys ≤ 0,25 mg/l ja resistenssi > 0,5 mg/l

*spp sisältää kaikki suvun lajit

Muiden lajien kohdalla EUCAST katsoo, että kyseessä olevien bakteerien atsitromysiiniherkkyys voidaan määrittää erytromysiinin perusteella.

Hankinnaisen resistenssin esiintyvyys tietyissä mikrobilajeissa voi vaihdella ajasta ja alueesta riippuen, ja paikalliset resistenssitiedot ovat tärkeitä erityisesti vaikeita infektioita hoidettaessa. Asiantuntijoita on konsultoitava tarvittaessa, jos lääkkeen hyödyllisyys on paikallisen tilanteen vuoksi kyseenalainen ainakin joidenkin infektioyppien kohdalla.

Taulukko: Atsitromysiinin antibakteerinen kirjo käyttöaiheiden kannalta oleellisissa bakteerilajeissa

Yleisesti herkät lajit
Gramnegatiiviset aerobit
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> [†]
<i>Haemophilus influenzae</i> [§]
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> [§]
Muut mikrobit
<i>Chlamydia trachomatis</i> *
Lajit, joiden kohdalla hankinnainen resistenssi voi olla ongelma
Grampositiiviset aerobit
<i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliiniresistentit ja metisilliinille herkät)

<i>Staphylococcus</i>, koagulaasinegatiiviset (metisilliiniresistentit ja metisilliinille herkät)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus</i> (ryhmä G)
Luontaisesti resistentit mikrobit
Grampositiiviset aerobit
<i>Corynebacterium spp.</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
Gramnegatiiviset aerobit
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Acinetobacter</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>

- * Kliininen teho hyväksytyjen käyttöaiheiden kohdalla on osoitettu herkkien mikrobi-isolaattien avulla.
- \$ Luontaisesti kohtalaisen herkkä
- ¹ *Neisseria gonorrhoeae* -sidekalvotulehdus vaatii systeemistä hoitoa (ks. kohta 4.4).

Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot

- *Chlamydia trachomatis* -sidekalvotulehdus (trakooma)
Azyter-valmistetta arvioitiin kaksi kuukautta kestäneessä, satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, jossa sitä verrattiin peroraaliseen atsitromysiinikerta-annokseen trakooman hoidossa 670 lapsella (ikä 1–10 vuotta). Ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli kliininen paraneminen päivänä 60 eli luokka TF0 (yksinkertaistettu WHO:n asteikko). Käytettäessä Azyteriä kahdesti vuorokaudessa 3 päivän ajan kliininen paranemisprosentti päivänä 60 (96,3 %) oli yhtä hyvä kuin peroraalista atsitromysiiniä käytettäessä (96,6 %).
Azyter-valmisteen kliinistä tehoa (tiputettuna kahdesti vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan) trakooman kuratiivisena massahoitona ja massaestohoitona kokonaisessa populaatiossa (syntymästä lähtien) Kamerunin pohjoisosassa (112 000 henkilöä) arvioitiin avoimessa, yksihaaraisessa faasin IV monikeskustutkimuksessa. Vuodessa suoritettiin kolme hoitajaksoa. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli aktiivisen trakooman, eli follikulaarisen tulehduksellisen trakooman tai intensiivisen tulehduksellisen trakooman (TF+TI0 tai TF+TI+), esiintyvyys. Analyysiä varten trakooma arvioitiin kliinisesti kerran vuodessa 2 400:lta iältään ≥ 1 - < 10-vuotiaalta sattumanvaraisesti valitulta lapselta. Aktiivisen trakooman esiintyvyys (TF+TI0 tai TF+TI+) oli 31,1 % vuonna 0 (ennen Azyter-hoidon aloittamista) ja väheni 6,3 %:iin vuonna 1, 3,1 %:iin vuonna 2 ja 3,1 %:iin vuonna 3.
Populaatiossa ei esiintynyt lainkaan vakavia tutkimuslääkeeseen liittyviä haittatapahtumia.
- Bakteerin aiheuttama purulentti sidekalvotulehdus.
Azyteriä arvioitiin satunnaistetussa, tutkijasokkoutetussa tutkimuksessa, jossa Azyteriä (kahdesti vuorokaudessa 3 päivän ajan) verrattiin 0,3 % tobramysiinisilmätippoihin (kahden tunnin välein 2 päivän ajan, sitten neljästi vuorokaudessa 5 päivän ajan) bakteerin aiheuttaman purulentin sidekalvotulehduksen hoidossa 1 043 potilaalla (hoitoaikomuspopulaatio). Populaatioon kuului 109 lasta (enintään 11-vuotiaita), joista 5 oli vastasyntynyttä (0–27 vuorokautta) ja 38 imeväisiä ja pikkulapsia (28 vrk–23 kk). Tutkimussuunnitelman mukaisessa populaatiossa (n = 471) ei ollut vastasyntyneitä, ja imeväisiä ja pikkulapsia oli vain 16. Kliininen tutkimus tehtiin eri alueilla Euroopassa, Pohjois-Afrikassa ja Intiassa.
Tutkimussuunnitelman mukaisessa populaatiossa ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli kliininen paraneminen päivänä 9 (määritelmä luokka 0 sekä bulbaarisessa sidekalvotulehduksessa että märkimisessä). Azyteriä käytettäessä kliininen paranemisprosentti päivänä 9 (87,8 %) oli yhtä hyvä kuin tobramysiiniä käytettäessä (89,4 %). Azyterin mikrobiologinen tehoprocentti oli samaa luokkaa kuin tobramysiinin.
Pediatriset potilaat

Azyter-valmisteen teho ja turvallisuus alle 18-vuotiailla pediatriisilla potilailla osoitettiin satunnaistetussa, tutkijasokkoutetussa tutkimuksessa, jossa vertailuvalmisteena käytettiin tobramysiiniä, ja jossa analysoitiin 282 potilasta, joilla oli todettu bakteerin aiheuttama purulenti sidekalvotulehdus (sisältäen 148 potilasta alaryhmässä 0 vrk - < 24 kuukautta). Potilaat saivat joko Azyter-valmistetta kahdesti vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan tai 0,3 % tobramysiiniä sisältäviä silmätippoja joka toinen tunti 2 vuorokauden ajan ja tämän jälkeen 4 kertaa vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli heikomman silmän kliininen paraneminen päivänä 3 potilailla, joiden bakteeriviljely oli positiivinen päivänä 0. Heikomman silmän kliininen paraneminen päivänä 3 oli merkittävästi yleisempää Azyter-ryhmässä (47 %) kuin tobramysiiniryhmässä (28 %). Päivänä 7 89 % Azyter-hoitoa saaneista potilaista oli parantunut verrattuna 78 %:iin tobramysiinihoitoa saaneista potilaista. Hoitoryhmien välillä ei havaittu tilastollista eroa verrattaessa bakteriologista paranemista päivänä 7.

Azyter (tiputettuna kahdesti vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan) oli hyvin siedetty tämän laajan tutkimuksen kaikissa pediatriisissa ikäryhmissä. Pediatriisilla potilailla havaitut tapahtumat olivat yhdenmukaiset aikuisilla aiemmin havaittujen tapahtumien kanssa, eikä pediatriisilla potilailla havaittu uusia haittatapahtumia. Kliinisesti merkityksellisiä ikään liittyviä eroja ei myöskään havaittu. Sekä lapset että vanhemmat arvostivat 15 mg/g atsitromysiinihoidon lyhyttä kestoa, vähäisiä tiputuskertoja ja tiputtamisen helppoutta lapsille.

5.2 Farmakokineetiikka

Atsitromysiiniä ei havaittu veressä Azyter-suositusannoksen jälkeen (havaitsemisraja 0,0002 µg/ml plasmata) potilailla, joilla oli bakteerin aiheuttama sidekalvotulehdus.

Pediatriiset potilaat

Farmakokineettisiä tutkimuksia on suoritettu ainoastaan aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä atsitromysiini aiheutti korjautuvaa fosfolipidoosia. Vaikutus on todettu vain silloin, kun on käytetty peroraalista altistusta, joka ylittää noin 300-kertaisesti ihmiselle riittävän annostuksen silmätippojen annostelun jälkeen. Vaikutuksella on kliiniseltä kannalta vain vähäinen merkitys.

Elektrofysiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että atsitromysiini pidentää QT-aikaa.

Karsinogeenisuus

Pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia eläimillä ei ole tehty.

Mutageenisuus

In vivo- ja *in vitro* -malleista ei ole saatu näyttöä geneettisten mutaatioiden eikä kromosomi-mutaatioiden riskistä.

Lisääntymistoksisuus

Rotilla tehdyissä alkiotoksisuustutkimuksissa ei havaittu epämuodostumia aiheuttavia vaikutuksia atsitromysiinin peroraalisen annon jälkeen. Rotilla atsitromysiini (100 tai 200 mg/kg/vrk) hidasti hieman sikiön luuston luutumista ja emon painonnousua. Rotilla tehdyissä peri- ja postnataalitutkimuksissa havaittiin lievää kehityksen viivästymistä vähintään 50 mg/kg/vrk annostasoilla. Vaikutuksia on todettu vain silloin, kun on käytetty peroraalista altistusta, joka ylittää noin 1 000-kertaisesti ihmiselle riittävän annostuksen silmätippojen annostelun jälkeen. Suuren turvallisuusmarginaalin vuoksi nämä löydökset eivät viittaa siihen, että valmiste aiheuttaisi oleellista riskiä ihmisen lisääntymiselle.

Silmät

Azyter-silmätippojen annostelu eläimillä kahdesti tai kolmesti vuorokaudessa 28 päivän ajan ei aiheuttanut paikallista eikä systeemistä toksisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Keskipitkäketjuiset triglyseridit.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

18 kuukautta

Kerta-annospakkauksen avaamisen jälkeen silmätipat on käytettävä välittömästi.

Avattu kerta-annospakkaus on hävitettävä välittömästi käytön jälkeen.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä kerta-annospakkaukset annospussissa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

LDPE:stä valmistettukerta-annospakkaus, joka on pakattu annospussiin. Yksi kerta-annospakkaus sisältää 0,25 g valmistetta.

Pakkauskoko: 6 x 0,25 g kerta-annospakkausta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

LABORATOIRES THEA

12, rue Louis Blériot

63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2

RANSKA

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

29241

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.11.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.10.2018