

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Azithromycin STADA 250 mg, kalvopäällysteinen tabletti

Azithromycin STADA 500 mg, kalvopäällysteinen tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

250 mg kalvopäällysteinen tabletti:

1 kalvopäällysteinen tabletti sisältää atsitromysiininonohydraattia määrän, joka vastaa 250 mg atsitromysiiniä.

500 mg kalvopäällysteinen tabletti:

1 kalvopäällysteinen tabletti sisältää atsitromysiininonohydraattia määrän, joka vastaa 500 mg atsitromysiiniä.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Sisältää soijalesitiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

250 mg kalvopäällysteinen tabletti: valkoinen tai melkein valkoinen, soikea, kalvopäällysteinen, sileä molemmin puolin.

500 mg kalvopäällysteinen tabletti: valkoinen tai melkein valkoinen, soikea ja kalvopäällysteinen. Tabletin toisella puolella on syvä jakouurre ja sen toisella puolella ns. tavallinen jakouurre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1. Käyttöaiheet

Azithromycin STADA on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon tilanteissa, joissa tauti on atsitromysiinille herkkien mikrobien aiheuttama (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- akuutti bakteerien aiheuttama (asianmukaisesti diagnosoitu) sinuiitti
- bakteerien aiheuttama akuutti (asianmukaisesti diagnosoitu) välikorvatulehdus
- faryngiitti, tonsilliitti
- kroonisen (asianmukaisesti diagnosoidun) bronkiitin akuutti paheneminen
- lievä tai kohtalaisen vaikea keuhkokuume (ei sairaalainfektio)
- ihon ja pehmytkudosten infektiot
- komplisoitumattomat *Chlamydia trachomatiksen* aiheuttamat virtsaputken tai kohdunkaulan tulehdukset.

Viralliset paikalliset ohjeet on otettava huomioon, esim. antibioottien oikeaa käyttöä ja määräämistä koskevat kansalliset suositukset.

Atsitromysiiniä ei pidä käyttää ensisijaisena lääkkeenä infektioiden empiirisessä hoidossa sellaisilla alueilla, joilla resistenttien isolaattien esiintyvyys on 10 % tai enemmän.

## 4.2. Annostus ja antotapa

### Annostus

#### *Aikuiset*

Komplisoitumattomissa *Chlamydia trachomatiksen* aiheuttamissa virtsaputken- ja kohdunkaulan infektioissa annos on 1000 mg kerta-annoksena suun kautta.

Kaikissa muissa käyttöaiheissa kokonaisannos on 1500 mg, joka otetaan 500 mg:n päivittäisiä annoksina kolmena peräkkäisenä päivänä. Sama kokonaisannos (1500 mg) voidaan vaihtoehtoisesti ottaa myös viitenä peräkkäisenä päivänä, jolloin ensimmäisenä päivänä otetaan 500 mg ja seuraavina neljänä päivänä 250 mg.

#### *Iäkkäät*

Iäkkäille potilaille käytetään samaa annosta kuin aikuisille. Koska iäkkäillä potilailla saattaa olla rytmihäiriöitä aiheuttavia sairauksia, valmisteen käytössä suositellaan erityistä varovaisuutta sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian kehittymisen riskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annostusta ei ole tarpeen muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR 10–80 ml/min) (ks. kohta 4.4).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Annostusta ei ole tarpeen muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

#### *Pediatriset potilaat*

Azithromycin STADA -tabletteja saa antaa vain yli 45 kiloa painaville lapsille käyttäen aikuisten tavanomaista annostusta. Alle 45 kiloa painaville lapsille voidaan käyttää muuta atsitromysiinin annosmuotoa, esim. suspensiota.

### Antotapa

Suun kautta.

Azithromycin STADA on annettava päivittäisenä kerta-annoksena. Tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa.

## 4.3. Vasta-aiheet

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

## 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuten erytromysiinistä ja muista makrolideista, myös tästä lääkeaineesta on ilmoitettu vakavia allergisia reaktioita mukaan lukien angioneuroottista edeemaa ja anafylaksiaa (harvoin kuolemaan johtava), dermatologisia reaktioita, kuten akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysia (harvoin kuolemaan johtava) ja lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilista yliherkkysoireyhtymää (DRESS). Jotkut näistä atsitromysiinin aiheuttamista reaktioista ovat aiheuttaneet uusiutuvia oireita ja vaatineet pidemmän seuranta- ja hoitojakson.

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

Koska atsitromysiini eliminoiduu pääasiassa maksan kautta, sitä tulee käyttää varoen potilailla, joilla on vakava maksasairaus. On raportoitu tapauksia, joissa atsitromysiinin käyttö fulminantin maksatulehduksen yhteydessä on johtanut hengenvaaralliseen maksan vajaatoimintaan (ks. kohta 4.8). Joillakin näistä potilaista on ollut jokin maksasairaus jo ennestään tai he ovat käyttäneet muita maksatoksisia valmisteita.

Maksakokeet ja -tutkimukset tulisi heti tehdä tapauksissa, joissa ilmenee merkkejä maksan toimintahäiriöstä, kuten esim. nopeasti kehittyvää voimattomuutta, johon liittyy keltaisuutta, tummavirtsaisuutta, verenvuototaipumusta tai hepaattista enkefalopatiaa. Atsitromysiinin anto on keskeytettävä, jos maksan toimintahäiriöitä on kehittynyt.

Potilailla, jotka ovat saaneet ergotamiinijohdannaisia samanaikaisesti joidenkin makrolidien kanssa, on havaittu ergotismia. Torajyvän ja atsitromysiinin välisestä mahdollisesta yhteisvaikutuksesta ei ole tietoa. Koska ergotismin mahdollisuus on teoriassa olemassa, atsitromysiiniä ja ergotamiinijohdannaisia ei tulisi käyttää samanaikaisesti.

Kuten kaikkien antibioottivalmisteiden kohdalla, potilaan tilannetta suositellaan seurattavaksi mahdollisten vastustuskykyisten mikrobien, mukaan lukien sienten, aiheuttamien superinfektioiden merkkien varalta.

*Clostridium difficile* –bakteerin aiheuttamaa ripulia (CDAD) on raportoitu lähes kaikkien antibioottien, mukaan lukien atsitromysiinin, käytön yhteydessä, ja ripulin vaikeusaste voi vaihdella lievistä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Antibioottihoidot muuttavat koolonin normaaliflooraa, mikä voi johtaa *C. difficile*:n liikakasvuun.

*C. difficile* tuottaa toksineja A ja B, mikä edesauttaa CDAD:n kehittymistä. Hypertoksiineja tuottavat *C. difficile* –kannat lisäävät sairastuneisuutta ja kuolleisuutta, sillä nämä infektiot voivat olla huonosti antibioottihoitoon reagoivia ja saattavat vaatia kolektomian. CDAD:n mahdollisuus tulee ottaa huomioon kaikilla potilailla, joilla on antibioottihoidon jälkeinen ripuli. Sairaushistorian huolellinen tarkastelu on välttämätöntä, sillä CDAD:ta on raportoitu yli kahden kuukauden kuluttua antibioottihoidon käytön jälkeen.

Pseudomembranoottista koliittia on raportoitu makrolidiantibioottien käytön yhteydessä. Tämä on otettava huomioon niiden potilaiden kohdalla, jotka sairastuvat ripuliin atsitromysiinihoidon aloittamisen jälkeen. Jos atsitromysiini aiheuttaa pseudomembranoottista koliittia, peristaltiikkaa vähentävät lääkkeet ovat vasta-aiheisia.

Edellä mainittujen indikaatioiden hoitamisen yhteydessä ei ole tietoja atsitromysiinin turvallisuudesta ja tehokkuudesta pitkäaikaisessa käytössä. Tiheästi toistuvien infektioiden ilmaantuessa on harkittava hoitoa jollain toisella antibiootilla.

*Käyttö munuaisten vajaatoiminnassa:* Annostusta ei ole tarpeen muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta (GFR 10-80 ml/min). Varovaisuutta on syytä noudattaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR < 10 ml/min) sairastavilla potilailla, koska 33 % kasvu atsitromysiinin systeemisessä altistuksessa on havaittu (ks. kohta 5.2).

Sydämen repolarisaatio- ja QT-ajan pidentymistä ja täten sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian riskin suurentumista on havaittu muiden makrolidien käytön yhteydessä, atsitromysiini mukaan lukien (ks. kohta 4.8). Näin ollen, koska seuraavat tilanteet saattavat lisätä mahdollisesti sydämen pysähdykseen johtavien kammiooperäisten rytmihäiriöiden (kuten kääntyvien kärkien takykardian) riskiä, atsitromysiiniä on käytettävä varoen potilaille (erityisesti naisille ja iäkkäille potilaille), joilla on rytmihäiriöitä aiheuttavia sairauksia, kuten potilaille,

- joilla on todettu synnynnäinen tai hankinnainen QT-ajan pidentymä
- jotka parhaillaan saavat muita lääkkeitä, joiden tiedetään aiheuttavan QT-ajan pidentymistä, kuten luokan IA rytmihäiriölääkkeitä kinidiiniä ja prokaiiniamidia) ja luokan III rytmihäiriölääkkeitä

(dofetilidia, amiodaronia ja sotalolia), sisapridia ja terfenadiinia, psykoosilääkkeitä, kuten pimotsidia, masennuslääkkeitä, kuten sitalopraamia, ja fluorokinoloneja, kuten moksifloksasiinia ja levofloksasiinia

- joilla on elektrolyyttitasapainohäiriöitä, etenkin hypokaleemiaa tai hypomagneemiaa
- joilla on kliinisesti merkittävää bradykardiaa, sydämen rytmihäiriöitä tai vaikea sydämen vajaatoiminta.

On raportoitu, että atsitromysiiniä saavilla myasthenia gravista sairastavilla potilailla taudin oireet voivat vaikeutua ja myasthenia syndrooma voi alkaa uudelleen (ks. kohta 4.8).

MAC:n (*Mycobacterium avium* -kompleksi) hoidossa ja ehkäisyssä lapsilla ei Azithromycin STADA:n turvallisuutta ja tehoa ole osoitettu.

Atsitromysiini ei ole ensisijainen hoito *Streptococcus pyogenesin* aiheuttamiin faryngiitteihin ja tonsilliitteihin. Ensisijainen hoito näihin indikaatioihin ja reumakuumeen ennaltaehkäisyyn on penisilliini.

**Keuhkokuume**

Johtuen esiin tulleesta *Stafylococcus pneumoniaen* resistenssistä makrolideja vastaan atsitromysiini ei ole avohoidossa ensisijainen lääke keuhkokuumeen hoidossa. Sairaaloissa atsitromysiiniä tulisi käyttää keuhkokuumeen hoidossa vain yhdessä muiden asianmukaisten antibioottien kanssa.

**Iho- ja pehmytkudosinfektiot**

Pääasiallinen pehmytkudosinfektioiden aiheuttaja *Stafylococcus aureus* on usein resistentti atsitromysiinille. Siksi herkkyysmääritys tulisi suorittaa ennen kuin pehmytkudosinfektion hoito atsitromysiinillä aloitetaan.

**Sinuiitti**

Atsitromysiini ei ole usein ensisijainen lääke sinuiitin hoidossa.

**Akuutti välikorvatulehdus**

Atsitromysiini ei ole usein ensisijainen lääke akuutin välikorvatulehduksen hoidossa.

Jos kyseessä on sukupuoliteitse tarttunut infektio, samanaikainen *T.palladiumin* aiheuttama infektio tulee poissulkea.

Atsitromysiiniä tulee käyttää varoen potilaille, joilla on neurologisia tai psykiatrisia häiriöitä.

Protrombiiniajan seurantatiheyteen tulee kiinnittää huomiota oraalisten antikoagulanttien samanaikaisen käytön yhteydessä (ks. kohta 4.5).

Atsitromysiini ei ole indikoitu tulehtuneiden palovammojen hoitoon.

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

Makrolidien ristiresistenssistä johtuen alueilla, joissa esiintyy paljon erytromysiiniresistenssiä, on erityisen tärkeää ottaa huomioon atsitromysiinille tai muille antibiooteille altistuminen (ks. kohta 5.1)

**Pitkäaikaiskäyttö**

Atsitromysiinin turvallisuudesta tai tehosta ei ole kokemusta mainituissa indikaatioissa. Nopeasti uusiutuvissa infektioiden hoidossa hoitoa toisella antibiootilla tulisi harkita.

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

### *Antasidit*

Farmakokineettisissä tutkimuksissa antasidien ja atsitromysiinin yhteiskäytön ei havaittu vaikuttavan biologiseen kokonaishyötyosuuteen, vaikka seerumin huippupitoisuudet laskivat noin 25 %. Potilaiden, jotka saavat sekä atsitromysiiniä että antasideja, ei tulisi ottaa lääkkeitä samanaikaisesti. Atsitromysiini tulee ottaa vähintään tuntia ennen antasidia tai kaksi tuntia antasidin ottamisen jälkeen.

### *Setiritsiini*

Terveillä vapaaehtoisilla tutkittaessa 5 päivää kestävä atsitromysiinin ja 20 mg setiritsiinin samanaikainen annostelu ei vakaan tilan pitoisuudessa (steady-state) aiheuttanut farmakokineettiseen yhteisvaikutukseen ja merkittäviä muutoksia QT-ajassa ei havaittu.

### *Didanosiiini*

Verrattuna lumelääkkeeseen päivittäisillä 1200 mg:n atsitromysiiniannoksilla ja 400 mg didanosiiiniannoksilla ei näyttänyt olevan vaikutusta didanosiiinin farmakokinetiikkaan tutkituilla kuudella HIV-positiivisella potilaalla.

### *Digoksiini (P-glykoproteiinin substraattit)*

Makrolidiantibioottien, atsitromysiini mukaan lukien, samanaikaisen annon P-glykoproteiinin substraattien, kuten digoksiinin, kanssa, on raportoitu aiheuttaneen P-glykoproteiinin substraatin pitoisuuden suurenemista seerumissa. Siksi substraatin suurentuneen pitoisuuden mahdollisuus seerumissa on otettava huomioon, jos atsitromysiiniä ja P-glykoproteiinin substraatteja, kuten digoksiinia, annetaan samanaikaisesti. Digoksiinin pitoisuuksien mahdollinen suureneminen tulee ottaa huomioon ja digoksiinipitoisuuksia tulee seurata.

### *Tsidovudiini*

Atsitromysiinin 1000 mg:n kerta-annokset tai toistuvat 600 mg:n tai 1200 mg:n annokset eivät vaikuttaneet tsidovudiinin tai sen glukuronidimetaboliitin farmakokinetiikkaan plasmassa tai munuais erityykseen. Atsitromysiini nosti kuitenkin fosforyloidun tsidovudiinin, kliinisesti aktiivisen metaboliitin, pitoisuuksia ääreisverenkierron mononukleaarisolussa. Tämän tiedon kliininen merkitys on epäselvä, mutta se saattaa hyödyttää potilaita.

Atsitromysiinillä ei ole merkittävästi yhteisvaikutuksia maksan sytokromi P450 systeemin kanssa. Sillä uskotaan olevan samanlaisia farmakokineettisiä lääkeaine yhteisvaikutuksia kuin erytromysiinillä ja makrolideilla. Atsitromysiini ei indusoi maksan sytokromi P450 entsyymejä eikä inaktiivaatiota sytokromi-metaboliitti-kompleksin kautta tapahdu.

### *Torajyväalkaloidit*

Torajyväalkaloidien ja joidenkin makrolidiryhmän antibioottien samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa ergotismia. Torajyväalkaloidien ja atsitromysiinin välisistä yhteisvaikutuksista ei ole tietoa. Ergotismin kehittymisen mahdollisuus on olemassa, joten atsitromysiiniä ja torajyväalkaloideja ei tule ottaa samanaikaisesti.

Farmakokineettisiä tutkimuksia on tehty atsitromysiinin ja seuraavien merkittävässä määrin sytokromi P450-entsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden välillä.

*Atorvastatiini:* Atorvastatiinin (10 mg päivässä) ja atsitromysiinin (500 mg päivässä) yhteiskäyttö ei muuttanut atorvastatiinin plasmapitoisuuksia (HMG CoA-reduktaasi-inhibitiotestiin perustuen). Myyntiintulon jälkeen on kuitenkin raportoitu rabdomyolyyssia potilailla, jotka ovat saaneet atsitromysiiniä samanaikaisesti statiinien kanssa.

*Karbamatsepiini:* Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä interaktiotutkimuksessa karbamatsepiinin tai sen aktiivisten metaboliittien plasmapitoisuuksissa ei havaittu merkittäviä muutosta potilaiden käyttäessä samanaikaisesti atsitromysiiniä.

*Simetidiini:* Farmakokineettisessä tutkimuksessa selvitettiin 2 tuntia ennen atsitromysiiniä

annosteltavat simetidiinin yksittäisannoksen vaikutusta atsitromysiinin farmakokinetiikkaan. Muutosta farmakokinetiikassa ei havaittu.

*Kumariininkaltaiset oraaliset antikoagulantit:* Farmakokineettisessä interaktiotutkimuksessa atsitromysiini ei muuttanut varfariinin 15 mg yksittäisannoksen antikoagulanttivaikutusta terveillä vapaaehtoisilla. Kauppaantuonnin jälkeisenä aikana on raportoitu atsitromysiinin ja kumariininkaltaisten oraalisten antikoagulanttien samanaikaisesta käytöstä seurannutta lisääntyntä antikoagulaatiota. Vaikka syyperäistä yhteyttä ei ole löydetty, protrombiiniajan seurantatiheyteen tulee kiinnittää huomiota potilaan käyttäessä samanaikaisesti atsitromysiiniä ja kumariininkaltaisia oraalisia antikoagulantteja.

*Siklosporiini:* Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa annettiin oraalisesti 500 mg atsitromysiiniä päivässä 3 päivän ajan ja sitten 10 mg/kg yksittäisannos siklosporiinia. Tutkimuksessa havaittiin siklosporiinin  $C_{max}$  ja  $AUC_{0-5}$  -arvojen nousseen merkittävästi. Tästä johtuen varovaisuutta tulee noudattaa, jos näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti. Jos yhteiskäyttö katsotaan aiheelliseksi, tulee siklosporiinin pitoisuuksia seurata ja annos sovittaa sen mukaisesti.

*Efavirentsi:* Atsitromysiinin 600 mg yksittäisannoksen ja efavirentsin 400 mg päivässä 7 päivän ajan annostelu ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä interaktioita.

#### *Flukonatsoli*

Yhtäaikaan annettu atsitromysiinin 1200 mg kerta-annos ei muuttanut 800 mg kerta-annoksena annettua flukonatsolin farmakokinetiikkaa. Kokonaisaltistus atsitromysiinille ja atsitromysiinin puoliintumisaika pysyivät muuttumattomina flukonatsolin kanssa yhtä aikaa otettuna. Atsitromysiinin huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) kuitenkin pieneni, mutta muutos oli kliinisesti merkityksetön (18%).

#### *Indinaviiri*

1200 mg kerta-annos atsitromysiiniä ei vaikuttanut merkittävästi indinaviirin farmakokinetiikkaan. Indinaviiria annosteltiin 800 mg 3 kertaa päivässä 5 päivän ajan.

#### *Metyyliprednisoloni*

Terveillä vapaaehtoisille tehdyssä farmakokineettisessä interaktiotutkimuksessa atsitromysiinillä ei ollut vaikutusta metyyliiprednisolonin farmakokinetiikkaan.

#### *Midatsolaami*

Terveille vapaaehtoisille annettaessa 500 mg atsitromysiiniä päivässä 3 päivää ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia midatsolaamin 15 mg kerta-annoksen farmakokinetiikassa ja farmakodynamiikassa.

#### *Nelfinaviiri*

Atsitromysiinin 1200 mg kerta-annos yhdessä vakaan tilan nelfinaviirin (750 mg 3 kertaa päivässä) kanssa johti atsitromysiinikonsentraation nousuun. Kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia ei havaittu ja annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.

#### *Rifabutiini*

Atsitromysiinin ja rifabutiinin samanaikainen anto ei vaikuttanut kummankaan lääkkeen pitoisuuksiin seerumissa. Neutropeniaa havaittiin potilailla, joita hoidettiin samanaikaisesti atsitromysiinillä ja rifabutiinilla. Vaikka neutropeniaa on yhdistetty rifabutiinin käyttöön, syy-yhteyttä samanaikaiseen atsitromysiinin käyttöön ei ole voitu vahvistaa (ks. kohta 4.8).

#### *Sildenafil*

Normaaleilla ja terveillä vapaaehtoisilla miehillä ei havaittu atsitromysiinin (500 mg päivässä 3 päivää) vaikuttavan sildenafilin tai sen päämetaboliittien  $AUC$  ja  $C_{max}$  -arvoihin.

### *Terfenadiini*

Farmakokineettisissä tutkimuksissa ei ole havaittu merkkejä atsitromysiinin ja terfenadiinin välisistä yhteisvaikutuksista. Harvoissa tapauksissa yhteisvaikutuksen mahdollisuutta ei ole voitu täysin sulkea pois. Todisteita siitä, että tällainen yhteisvaikutus olisi tapahtunut ei tosin myöskään ollut.

### *Teofylliini*

Farmakokineettisissä tutkimuksissa terveillä vapaaehtoisilla ei ole havaittu interaktiota atsitromysiinin ja teofylliinin välillä samanaikaisen käytön yhteydessä. Koska muiden makrolidien ja teofylliinin välillä on raportoitu yhteisvaikutuksia, varovaisuutta on noudatettava jos teofylliinipitoisuus nousee.

### *Triatsolaami*

14 terveelle vapaaehtoiselle annettiin 1. päivänä 500 mg atsitromysiiniä, 2. päivänä 250 mg atsitromysiiniä ja 0,125 mg triatsolaamia. Merkittävää vaikutusta triatsolaamin farmakokineettiin muuttujin ei havaittu verrattuna triatsolaamin antamiseen yhdessä plasebon kanssa.

### *Trimetopriimi/sulfametoksatsoli*

Kun trimetopriimi/sulfametoksatsoliyhdistelmää (160 mg/800 mg) annettiin 7 päivän ajan ja seitsemäntenä hoitopäivänä 1200 mg annos atsitromysiiniä, atsitromysiini ei vaikuttanut merkittävästi trimetopriimin eikä sulfametoksatsolin huippupitoisuuteen veressä, kokonaisaltistukseen näille aineille eikä näiden virtsaan erittymiseen. Atsitromysiinipitoisuudet seerumissa vastasivat muissa tutkimuksissa mitattuja pitoisuuksia.

### *Sisapridi*

Sisapridi metaboloituu maksassa CYP3A4-entsyymien kautta. Koska makrolidit inhiboivat tämän entsyymien toimintaa, samanaikainen käyttö sisapridin kanssa saattaa aiheuttaa QT-välin pidentymistä, kammioperäisiä rytmihäiriöitä ja kääntyvien kärkien takykardiaa.

### *Astemitsoli, alfentaniili*

Atsitromysiinin mahdollisista yhteisvaikutuksista astemitsolin ja alfentaniilin kanssa ei ole tietoja. Näiden lääkkeiden ja atsitromysiinin yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta, koska niiden vaikutus voimistuu yhteiskäytössä makrolidiantibiootti erytromysiinin kanssa.

### *Proteaasi-inhibiittorit*

1200 mg kerta-annos atsitromysiiniä ei vaikuttanut merkittävästi indinaviirin farmakokinetiikkaan. Indinaviiria annosteltiin 800 mg 3 kertaa päivässä 5 päivän ajan.

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

### *Raskaus*

Ei ole olemassa riittäviä tietoja atsitromysiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläimillä tehdyissä lisääntymistoksisuuskoekokeissa atsitromysiinin osoitettiin läpäisevän istukan, mutta teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu. Atsitromysiinin turvallisuutta ei ole varmistettu raskauden aikaisen käytön osalta. Siksi atsitromysiiniä tulee raskauden aikana käyttää vain, jos saavutettavat hyödyt ovat suuremmat kuin riskit.

### *Imetys*

Atsitromysiinin on raportoitu erittyvän äidinmaitoon, mutta atsitromysiinin äidinmaitoon erittymisen farmakokinetiikan kuvaamiseksi ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia imettävillä naisilla. Atsitromysiiniä ei pidä käyttää imetyksen aikana, paitsi jos lääkäri arvioi saavutettavat hyödyt suuremmiksi kuin mahdolliset imeväiseen kohdistuvat haitat.

### *Hedelmällisyys*

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa atsitromysiinin annon jälkeen todettiin tiineyden vähentymistä. Tämän löydöksen merkitystä ihmisille ei tiedetä.

#### 4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Atsitromysiinin vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty tutkimuksia. Kuitenkin haittavaikutusten, kuten huimauksen ja kouristusten, mahdollisuus on huomioitava tämääntapaisia tehtäviä suorittaessa.

#### 4.8. Haittavaikutukset

Alla olevassa taulukossa on lueteltu haittavaikutukset kliinisistä kokeista kauppaantuonnin jälkeiseen seurantaan asti elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden mukaisesti. Kauppaantuonnin jälkeen ilmenneet haittavaikutukset on kursivoitu. Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden mukaan seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Jokaisessa luokassa haittavaikutukset on lueteltu vähenevän vakavuuden mukaan.

#### Atsitromysiinin käyttöön mahdollisesti tai luultavasti liittyvät haittavaikutukset kliinisten kokeiden ja kauppaantuonnin jälkeisen seurannan perusteella:

Elinjärjestelmäluokitus	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<b>Infektiot</b>			Kandidaasi, suun kandidaasi, emätintulehdus, keuhkokuume, sienitulehdus, bakteeritartunta, nielutulehdus, gastroenteriitti, hengityselinsairaus, nuha			Pseudomembranoottinen koliitti (ks. 4.4.)
<b>Veri- ja imukudos</b>			Leukopenia, neutropenia, eosinofilia			Trombosytopenia, hemolyyttinen anemia
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Angioedeema, yliherkkyys			Anafylaksia (ks.4.4)
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		Anoreksia				
<b>Psykkiset häiriöt</b>			Hermostuneisuus	Agitaatio		Aggressiivisuus, ahdistuneisuus, delirium, hallusinaatiot
<b>Hermosto</b>		Huimaus, päänsärky, parestesiat, makuaistin häiriöt	Heikentynyt tunto, uneliaisuus, unettomuus			Heitehuimaus, kouristukset, psykomotorinen yliaktiivisuus, haju- tai makuaistin muutos, myasthenia gravis (ks. 4.4)
<b>Silmät</b>		Näköaistin heikkeneminen				
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>		Kuurous	Kuulon heikkeneminen, tinnitus, asentohuimaus, korvasairaus			
<b>Sydän</b>			Sydämentykytys			Kääntyvien kärkien kammiotakykardia (ks. 4.4), rytmihäiriöt



						(ks.4.4) mukaanlukien kammiotakyardia, EKG:ssä todettu QT-ajan pidentyminen (ks. kohta 4.4)
<b>Verisuonisto</b>			Kuumat aallot			Hypotensio
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			Hengenahdistus, nenäverenvuoto			
<b>Ruansulatus-elimistö</b>	Ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ilmavaivat	Oksentelu, ruuansulatushäiriöt	Mahataulehdus, ummetus, nielemishäiriö, mahan pingottuneisuus, suun kuivuus, röyhtäily, suun haavaumat, syljän liikaeritys			Haimataulehdus, kielen värjäytyminen
<b>Maksa ja sappi</b>			Maksataulehdus	Epänormaalia maksan toimintaa, kolestaattinen ikterus		Maksan vajaatoiminta (ks. 4.4)***, vaikeaoireinen maksataulehdus, maksakuolio
<b>Iho ja ihonalainen kudus</b>		Ihottuma, kutina	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, valoherkkyys, urtikaria, dermatiitti, kuiva iho, liikkahikoilu	Akuutti yleistynyt eksantemaattinen pustuloosi (AGEP)	Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen yliherkkyys-oireyhtymä (DRESS)	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, monimuotoinen punavihoittuma
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Nivelkivut	Nivelrikko, lihaskipu, selkäkipu, niskakipu			
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>			Dysuria, munuaiskipu			Akuutti munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinfriitti
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>			Metrorragia, kivesten häiriöt			
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Kipu pistoskohdassa, * tulehdus pistoskohdassa, * väsymys	Rintakipu, turvotus, huonovointisuus, voimattomuus, kasvojen turvotus, kuume, kipu, perifeerinen turvotus			
<b>Tutkimukset</b>		Lymfosyyttien väheneminen, eosinofiilien lisääntyminen, veren bikarbonaatin väheneminen, basofiilien lisääntyminen, monosyyttien lisääntyminen, neutrofiilien lisääntyminen	Aspartaattiaminotransferaasin lisääntyminen, alaniiniaminotransferaasien lisääntyminen, veren bilirubiinin, urean, kreatiniinin, kaliumin lisääntyminen, veren alkalisen fosfataasin lisääntyminen, kloridin			

			lisääntyminen, glukoosin lisääntyminen, trombosyyttien lisääntyminen, hematokriitin väheneminen, bikarbonaattien lisääntyminen, epänormaali natrium			
<b>Vammat ja myrkytykset</b>			Toimenpiteen jälkeiset komplikaatiot			

\*koskee vain jauhetta infuusioliuosta varten

\*\*joka on harvoin johtanut kuolemaan

Azithromycin STADA kalvopäällysteiset tabletit sisältävät soijalesitiiniä, joka saattaa hyvin harvoin aiheuttaa allergisia reaktioita.

Kliinisiin tutkimuksiin ja myyntiintulon jälkeiseen seurantaan perustuvat Mycobacterium avium -kompleksin ehkäisyyn ja hoitoon mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvät haittavaikutukset. Nämä haittavaikutukset eroavat joko tyypiltään tai esiintyvyydeltään niistä, joita on raportoitu välittömästi tai hitaasti lääkettä vapauttavilla lääkeumuodoilla:

	Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )	Yleinen ( $\geq 1/100$ ja $< 1/10$ )	Harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ja $< 1/100$ )
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		Ruokahaluttomuus	
<b>Hermosto</b>		Huimaus, päänsärky, parestesiat, makuaistin häiriöt	Hypestesia
<b>Silmät</b>		Näköaistin heikkeneminen	
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>		Kuurous	Kuulon heikkeneminen, tinnitus
<b>Sydän</b>			Sydämentykytys
<b>Ruuan sulatuselimistö</b>	Ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ilmavaivat, epämiellyttävät tunteet vatsassa, löysät ulosteet		
<b>Maksa ja sappi</b>			Maksatulehdus
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		Ihottuma, kutina	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, valoherkkyys
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Nivelkivut	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Väsytys	Voimattomuus, huonovointisuus

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### 4.9. Yliannostus

##### Oireet

Käytettäessä suositeltuja annoksia suurempia annoksia haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin normaaliannosten jälkeen. Makrolidiantibioottien yliannostustapausten tunnusomaiset oireet olivat korjautuva kuulon menetys, voimakas pahoinvointi, oksentaminen ja ripuli.

##### Hoito

Yliannostustapauksissa mahahuuhdeltu sekä yleiset oireenmukaiset ja elintoimintoja tukevat toimenpiteet ovat tarpeellisia.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset bakteerilääkkeet; makrolidit, ATC-koodi: J01FA10

##### Vaikutusmekanismi

Atsitromysiini on atsalidien ryhmään kuuluva makrolidiantibiootti. Atsitromysiini estää proteiinisynteesiä bakteereissa sitoutumalla ribosomaaliseen 50S-alayksikköön ja estäen peptidiketjujen translokaation ribosomissa. Atsitromysiini on tavallisesti bakteriostaattinen, mutta voi olla suurilla konsentraatioilla bakterisidinen tiettyjä mikro-organismeja vastaan. Atsitromysiini on aktiivinen monia grampositiivisia ja gramnegatiivisia aerobisia ja anaerobisia bakteereja sekä bakteeripatogeeneja, kuten *Mycobacterium avium*-kompleksi, *Mycoplasma* spp., *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia* spp. ja *Campylobacter* spp, vastaan. Lisäksi atsitromysiini on aktiivinen alkueläinmikro-organismeja, kuten *Toxoplasma gondii*:ta vastaan.

##### Resistenssimekanismi

Kaksi useimmin esiintyvää makrolidien, atsitromysiini mukaan lukien, resistenssimekanismia ovat kohdealueen muuttuminen (useimmiten 23S rRNA:n metylaatio) ja aktiivinen ulosvirtaus (effluksi). Näiden resistenssimekanismien esiintyvyys vaihtelee lajista toiseen ja lajin sisällä, resistenssin yleisyys vaihtelee maantieteellisen sijainnin mukaan.

Tärkein ribosomaalinen muuttuminen, joka selittää makrolidien heikomman sitoutumisen, on 23S rRNA:n adeniinin posttranskriptionaalinen (N<sub>6</sub>)-dimetylaatio nukleotidissa A2058 (*E. coli* -numerointijärjestelmä) *erm*-geenien (erytromysiiniribosomimetylaasigeeni) koodaamien metylaasien vaikutuksesta. Ribosomaalisesta muuttumisesta johtuu usein myös ristiresistenssi (MLS<sub>B</sub>-fenotyyppi) muille antibiooteille, joiden ribosomien sitoutumiskohdat ovat osittain samoja kuin makrolidien (esim. linkosamidit (mukaan lukien klindamysiini) ja streptogramiini B:t, johon kuuluu esimerkiksi kinupristiinin/dalfopristiinin kinupristiiniosa). Eri *erm*-geenejä esiintyy eri bakteerilajeissa, erityisesti streptokokki- ja stafylokokki-lajeissa. Makrolidiherkyyteen voi vaikuttaa myös harvemmin esiintyvät mutaatiomuutokset nukleotideissa A2058 ja A2059, jossain muissa 23S rRNA:n kohdissa tai ribosomaalisten proteiinien L4 ja L22 suurissa alayksikössä.

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

## Raja-arvot

Atsitromysiiniherkkyyden raja-arvot tyypillisille bakteeripatogeeneille EUCASTin<sup>1</sup> mukaan:

Patogeeni	MIC <sup>2</sup> -raja-arvot (mg/l)	
	Herkkä (S)	Resistentti (R)
<i>Staphylococcus</i> -lajit	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> -ryhmät A, B, C ja G	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 mg/l	> 4 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

<sup>1</sup> EUCAST = European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

<sup>2</sup> MIC = Minimal Inhibitory Concentration

## Herkkyyks

Tietyn lajin hankittu resistenssi voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten tieto paikallisesta resistenssitilanteesta on tarpeen, etenkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Mikäli tarpeellista, asiantuntija-apuun tulee turvautua jos paikallinen resistenssitilanne on sellainen, että hoidon teho on ainakin tietyn tyyppisissä infektioissa kyseenalainen.

Taulukko: Atsitromysiinin antibakteerinen vaikutuskirjo

<b>Yleisesti herkkät lajit</b>
<b>Gram-positiiviset aerobit</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> Metisilliiniherkät
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penisilliiniherkät
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Ryhmä A)
<b>Gram-negatiiviset aerobit</b>
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<b>Anaerobit</b>
<i>Clostridium perfringens</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Prevotella spp.</i> <i>Porphyromonas spp.</i>
<b>Muut mikro-organismit</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<b>Lajit, joiden tapauksessa hankittu resistenssi voi olla ongelma</b>
<b>Gram-positiiviset aerobit</b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penisilliinille kohtalaisen herkät Penisilliiniresistentit
<b>Luonnostaan resistentit organismit</b>
<b>Gram-positiiviset aerobit</b>
<i>Enterococcus faecalis</i> Stafylokokit MRSA, MRSE*
<b>Anaerobit</b>
<i>Bacteroides fragilis</i> -ryhmä

\*Metisilliiniresistenteillä stafylokokkeilla esiintyy hyvin paljon hankittua resistenssiä makrolideille, ja ne on mainittu tässä taulukossa, koska ne ovat harvoin herkkiä atsitromysiiniin.

## 5.2. Farmakokineetiikka

### *Imeytyminen*

Atsitromysiinin biologinen hyötyosuus on noin 37 % suun kautta otetun annoksen jälkeen. Plasman huippupitoisuus saavutetaan 2-3 tuntia lääkkeen ottamisesta ( $C_{max}$  oli noin 0,4 mg/ml suun kautta otetun 500 milligramman kerta-annoksen jälkeen).

### *Jakautuminen*

Kineettiset tutkimukset ovat osoittaneet kudoksista mitattujen atsitromysiinipitoisuuksien olevan merkittävästi korkeammat (jopa 50-kertaisesti) kuin plasmasta mitatut. Tämä viittaa siihen, että lääkeaine sitoutuu voimakkaasti kudoksiin (vakaan tilan jakautumistilavuus on noin 31 l/kg). Pitoisuudet kohde-elimissä, kuten keuhkoissa, nielurisoissa ja eturauhasessa ylittävät  $MIC_{90}$ -arvon todennäköisille patogeeneille 500 milligramman kerta-annoksen jälkeen.

Kokeellisissa *in vitro*- ja *in vivo*-tutkimuksissa atsitromysiini kertyy syöjäsoluihin. Aktiivinen fagosytoosi stimuloi vapautumista. Eläinkokeissa tämä prosessi näyttää myötävaikuttavan atsitromysiinin akkumuloitumiseen kudoksiin.

Atsitromysiinin proteiineihin sitoutuminen vaihtelee riippuen lääkeaineen pitoisuuksista seerumissa (sitoutuminen vaihtelee 50 %:sta lääkeainepitoisuudella 0,05 mg/l 12 %:iin lääkeainepitoisuudella 0,5 mg/ml).

### *Eliminaatio*

Plasmasta mitattu eliminaation puoliintumisaika on hyvin lähellä kudoksista mitattua puoliintumisaikaa, joka on 2-4 vuorokautta. Suonensisäisestä annoksesta noin 12 % erittyy muuttumattomana virtsaan kolmen päivän aikana, suurin osa ensimmäisten 24 tunnin aikana. Suurin osa atsitromysiinistä erittyy pääasiassa muuttumattomana sapen kautta.

Tunnetut metaboliitit, jotka muodostuvat N- ja O-demetylaation, desosamiini- ja aglykonirenkaiden hydroksylaation ja kladinoosikonjugaatin pilkkoutumisen kautta, ovat mikrobiologisesti inaktiiveja. Viiden päivän hoidon jälkeen iäkkäillä (> 65 vuotiailla) vapaaehtoisilla koehenkilöillä havaittiin hieman korkeampia (29 %) AUC-arvoja kuin nuoremmilla (< 45 vuotiailla), mutta ne eivät ole kliinisesti merkittäviä, eikä annoksen sovittamiseen ole tarvetta.

## Farmakokineetiikka erityisryhmissä

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Kun atsitromysiiniä annettiin suun kautta 1 g:n kerta-annos, keskimääräinen  $C_{max}$  suureni 5,1 % ja keskimääräinen  $AUC_{0-120}$  suureni 4,2 % lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus 10-80 ml/min) sairastavilla potilailla verrattuna henkilöihin, joilla on normaali munuaisten toiminta (GFR > 80 ml/min). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla keskimääräinen  $C_{max}$  suureni 61 % ja keskimääräinen  $AUC_{0-120}$  35 % verrattuna normaaliin.

### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei havaittu merkkejä atsitromysiinin farmakokineetiikan merkittävästä muuttumisesta seerumissa verrattuna henkilöihin, joiden maksa toimii normaalisti. Tällaisilla maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla atsitromysiinin puhdistuma virtsassa näyttää suurentuvan, ehkä vähentyneen maksapuhdistuman kompensoimiseksi.

### *Vanhukset*

Atsitromysiinin farmakokineetiikka oli iäkkäillä miehillä samanlaista kuin nuorilla aikuisilla, mutta iäkkäillä naisilla havaittiin korkeampia huippupitoisuuksia (30-50 % tavallista suuremmat) plasmassa. Merkittävää akkumuloitumista ei kuitenkaan havaittu.

### *Imeväiset, leikki-ikäiset, lapset ja nuoret*

Lääkkeen farmakokinetiikkaa on tutkittu 4 kk:n – 15 vuoden ikäisillä lapsilla, jotka saivat kapseleita, rakeita tai suspensiota. Annostuksella 10 mg/kg ensimmäisenä hoitopäivänä ja 5 mg/kg päivinä 2 – 5  $C_{max}$  oli hieman pienempi kuin vastaava arvo aikuisilla. Kolmen hoitopäivän jälkeen  $C_{max}$  oli 224 mikrog/l 0,6 – 5 vuoden ikäisillä lapsilla ja 383 mikrog/l 6 – 15 vuoden ikäisillä. Vanhemmilta lapsilta mitattu  $t_{1/2}$  = 36 tuntia oli aikuisten henkilöiden odotusarvojen rajoissa.

### **5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläinkokeissa, joissa käytetyt annokset olivat 40-kertaisia käytettyihin hoitoannoksiin verrattuna, atsitromysiiniin todettiin aiheuttaneen palautuvaa fosfolipidoosia, johon tavallisesti ei liittynyt mitään havaittavia toksikologisia seuraamuksia. Ei ole todisteita siitä, että tällä olisi merkitystä tavalliselle atsitromysiiniin käytölle ihmisellä.

#### *Karsinogeenisuus*

Pitkäaikaisia eläintutkimuksia ei ole tehty karsinogeenisten vaikutusten arvioimiseksi.

#### *Mutageenisuus*

Tavanomaisissa laboratoriotutkimuksissa (hiiren lymfoomatesti, ihmisen lymfosyyttien klastogeenisuustesti ja hiiren luuytimen klastogeenisuustesti) atsitromysiinillä ei ole ollut mutageenisia vaikutuksia.

#### *Lisääntymistoksisuus*

Hiiren ja rotan alkiotoksisuustutkimuksissa ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Kun rotille annettiin atsitromysiiniä 100 ja 200 mg/kg/vrk, sikiön luun muodostuminen ja emon painonnousu hidastuivat hieman. Rotilla tehdyissä peri- ja postnataalisissa tutkimuksissa lievää kehittymisen hidastumista havaittiin, kun atsitromysiiniä annettiin 50 mg/kg/vrk tai enemmän.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1. Apuaineet**

#### Tablettiydin:

mikrokiteinen selluloosa  
esigelatinoitu tärkkelys  
natriumtärkkelysglykolaatti  
kolloidinen vedetön piidioksidi  
natriumlauryylisulfaatti  
magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste:

polyvinyylialkoholi  
titaanidioksidi (E 171)  
talkki  
soijalesitiini  
ksantaanikumi

### **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**

PVC/PVDC/Alumiini-läpipainopakkaus.

Pakkauskoot:

250 mg: 4, 6, 12, 24, 50, 100 kalvopäällysteistä tablettia.

500 mg: 2, 3, 6, 12, 24, 30, 50, 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikki pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisohjeita

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksa

### **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

250 mg: 18338

500 mg: 18339

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.1.2005

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.1.2010

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.11.2017