

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Azithromycin Sandoz 40 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

5 ml käyttökuntoon saatettua suspensiota sisältää 204,8 mg atsitromysiinimonohydraattia, joka vastaa 200 mg atsitromysiiniä.

1 ml käyttökuntoon saatettua suspensiota sisältää 40,96 mg atsitromysiinimonohydraattia, joka vastaa 40 mg atsitromysiiniä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

5 ml käyttökuntoon saatettua suspensiota sisältää 3,70 g sakkaroosia, 0,030 g aspartaamia (E 951) ja enintään 130 nanogrammaa sulfiitteja.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraalisuspensiota varten.

Valkoinen tai lähes valkoinen kiteinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Azithromycin Sandoz -oraalisuspensio on tarkoitettu käytettäväksi seuraavissa atsitromysiinille herkkien mikro-organismien aiheuttamissa infektioissa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- äkillinen bakteerisinuiitti (asianmukaisesti diagnosoitu)
- äkillinen bakteerin aiheuttama välikorvatulehdus (asianmukaisesti diagnosoitu)
- faryngiitti, tonsilliitti
- äkillinen kroonisen bronkiitin paheneminen (asianmukaisesti diagnosoitu)
- lievä tai keskivaikea avohoitokeuhkokuume
- ihon ja pehmytkudosten infektiot
- komplisoitumaton *Chlamydia trachomatiksen* aiheuttama uretriitti tai servisiitti

Antibiottihoidon toteutuksessa on huomioitava antimikrobisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista hoitoa koskevat viralliset ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset

Komplisoitumattoman *Chlamydia trachomatiksen* aiheuttaman uretriitin ja servisiitin hoidossa annos on 1000 mg kerta-annoksena suun kautta.

Kaikissa muissa käyttöaiheissa kokonaisannos on 1500 mg, joka otetaan 500 mg:n päivittäisinä 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.

Näiden potilaiden hoitamiseksi on saatavilla myös muita lääkemuitoja.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäille potilaille käytetään samaa annosta kuin aikuisille. Koska iäkkäillä potilailla voi olla jatkuvia rytmihäiriöille altistavia tiloja, erityinen varovaisuus on suositeltavaa sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian riskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

Lapset ja alle 18-vuotiaat nuoret

Kokonaisannos vähintään 1-vuotiaille lapsille on 30 mg/kg ja se annetaan 10 mg/kg kerran vuorokaudessa 3 päivän ajan tai viiden päivän hoitona (10 mg/kg ensimmäisenä päivänä ja 5 mg/kg seuraavina neljänä päivänä) alla olevan taulukon mukaisesti. Valmisteen käytöstä alle 1-vuotiaille lapsille on rajoitetusti tietoa.

Paino (kg)	Kolmen päivän hoito	Viiden päivän hoito		Pullo koko
	Päivät 1-3 10 mg/kg/vrk	Päivä 1 10 mg/kg/vrk	Päivät 2-5 5 mg/kg/vrk	
10 kg	2,5 ml	2,5 ml	1,25 ml	15 ml
12 kg	3 ml	3 ml	1,5 ml	15 ml
14 kg	3,5 ml	3,5 ml	1,75 ml	15 ml
16 kg	4 ml	4 ml	2 ml	15 ml
17 - 25 kg	5 ml	5 ml	2,5 ml	15 ml
26 – 35 kg	7,5 ml	7,5 ml	3,75 ml	22,5 ml
36 – 45 kg	10 ml	10 ml	5 ml	30 ml
> 45 kg	12,5 ml	12,5 ml	6,25 ml	22,5 ml + 15 ml

Annos *Streptococcus pyogenes* -bakteerin aiheuttaman faryngiitin hoidossa on poikkeus: Atsitromysiini on todettu olevan tehokas *Streptococcus pyogenes* -bakteerin aiheuttaman faryngiitin hoidossa, kun sitä annetaan lapsille 10 mg/kg kerta-annoksena tai 20 mg/kg kolmen päivän ajan maksimivuorokausiannoksen ollessa 500 mg. Verrattaessa näitä annoksia niiden havaittiin olevan kliinisesti yhtä tehokkaita, vaikkakin bakteerin eradikaatio oli merkittävämpää päiväannoksella 20 mg/kg.

Penisilliini on kuitenkin ensisijainen lääke *Streptococcus pyogenes* -bakteerin aiheuttaman faryngiitin hoidossa ja sen jälkeisen reumaattisen kuumeen ehkäisyssä.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta:

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

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta:

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

Antotapa

Ennen lääkkeen antoa jauhe tulee liuottaa veteen, jolloin muodostuu valkoinen tai lähes valkoinen homogeeninen suspensio, ks. kohta 6.6. Liuottamisen jälkeen lääke annetaan suun kautta PE/PP-mittaruiskua käyttäen.

Kitkerä jälkimaku voidaan välttää juomalla hedelmämehua heti suspension ottamisen jälkeen.

Azithromycin Sandoz -oraalisuspensio tulee ottaa kerta-annoksena kerran päivässä. Suspensio voidaan ottaa ruokailun yhteydessä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, erytromysiinille, muille makrolidi- tai ketolidiryhmän antibiooteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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). Jotkut näistä reaktioista ovat aiheuttaneet uusiutuvia oireita ja vaatineet pidemmän seuranta- ja hoitajakson.

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

Maksatoksisuus

Koska atsitromysiini eliminoituu 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 potilailla on saattanut olla aiempi maksasairaus tai he ovat saattaneet käyttää muita hepatotoksisia lääkevalmisteita.

Mikäli ilmenee merkkejä maksan toimintahäiriöstä, kuten esim. nopeasti kehittyvää voimattomuutta, johon liittyy keltaisuutta, tummavirtsaisuutta, verenvuototaipumusta tai hepaattista enkefalopatiaa, maksan toimintakokeita/-tutkimuksia on tehtävä välittömästi. Atsitromysiinihoito on lopetettava, jos potilaalle on tullut maksan toimintahäiriö.

Maksan toimintahäiriöitä, maksatulehdusta, kolestaattista keltaisuutta, nekroottista maksatulehdusta ja maksan vajaatoimintaa on raportoitu. Joissain tapauksissa tämä on johtanut kuolemaan.

Atsitromysiinin käyttö pitää lopettaa heti, jos maksatulehduksen merkkejä ja oireita ilmenee.

Infantili hypertrofinen mahanportin ahtauma (IHPS)

Infantiilia hypertrofista mahanportin ahtaumaa (IHPS) on raportoitu, kun atsitromysiiniä on annettu vastasyntyneille (hoitoa annettu 42 päivän ikään saakka). Vanhempia ja hoitajia on kehotettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos lapsen syöttämisen yhteydessä ilmenee oksentelua tai ärtyisyyttä.

Pseudomembranoottinen koliitti

Pseudomembranoottista koliittia on raportoitu makrolidiantibioottien käytön yhteydessä. Jos potilas saa ripulin atsitromysiinihoidon aloittamisen jälkeen, tämän diagnoosin mahdollisuus pitää ottaa huomioon.

Ergotjohdannaiset

Potilailla, jotka ovat saaneet ergotjohdannaisia samanaikaisesti joidenkin makrolidien kanssa, on havaittu ergotismia. Torajyvän ja atsitromysiinin välisestä mahdollisesta yhteisvaikutuksesta ei ole tietoa. Koska ergotismin mahdollisuus on teoriassa olemassa, atsitromysiiniä ja ergotjohdannaisia ei tulisi käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

Superinfektiot

Potilaan tilannetta suositellaan seurattavaksi mahdollisten vastustuskykyisten mikrobien, mukaan lukien sienten, aiheuttamien superinfektioiden merkkien varalta.

Ristiresistenssi

Atsitromysiinin ja muiden makrolidiantibioottien (erytromysiini, klaritromysiini, roksitromysiini), linkosamidien ja streptogramiini B:n (MLSB fenotyypin) välillä esiintyy ristiresistenssiä. Useiden samaan tai läheiseen antibakteeristen lääkeaineiden ryhmään kuuluvien lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella.

Clostridoides difficile –bakteerin aiheuttama ripuli

Clostridoides difficile –bakteerin aiheuttamaa ripulia (CDAD) on raportoitu lähes kaikkien antibioottien, mukaan lukien atsitromysiinin, käytön yhteydessä, ja ripulin vaikeusaste voi vaihdella lievästä 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 bakteerilääkkeiden käytön jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR < 10 ml/min) sairastavilla potilailla, on havaittu 33% kasvu atsitromysiinin systeemisessä altistuksessa (ks. kohta 5.2).

Kardiovaskulaaritapahtumat

Sydämen repolarisaatio- ja QT-ajan pidentymistä ja täten sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian riskin suurentumista on havaittu makrolidien, mm. atsitromysiinin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Seuraavat tilat voivat suurentaa kammioarytmioiden (myös kääntyvien kärkien takykardian) riskiä, mikä voi johtaa sydänpysähdykseen. Atsitromysiiniä on siis käytettävä varovaisesti potilailla, joilla on rytmihäiriöille altistava tila (etenkin naisilla ja ikääntyneillä potilailla). Tämä koskee esimerkiksi seuraavia tilanteita:

- potilaalla on synnynnäinen tai todettu QT-ajan pidentymä
- samanaikainen käyttö muiden QT-ajan pidentymistä aiheuttavien lääkeaineiden kanssa, kuten luokan IA (kinidiini ja prokaiiniamidi) ja luokan III (dofetilidi, amiodaroni ja sotaloli) rytmihäiriölääkkeiden, sisapridin ja terfenadiinin, pimotsidin kaltaisten psykoosilääkkeiden, sitalopraamin kaltaisten masennuslääkkeiden ja moksifloksasiinin ja levofloksasiinin kaltaisten fluorokinolonien kanssa
- potilaalla on elektrolyyttitasapainohäiriöitä, etenkin hypokaleemiaa tai hypomagnesemiaa
- potilaalla on kliinisesti merkittävää bradykardiaa, sydämen rytmihäiriöitä tai vaikea sydämen vajaatoiminta.

Makrolideihin liittyvää kardiovaskulaaritapahtumien riskiä kartoittaneiden epidemiologisten tutkimusten tulokset ovat olleet vaihtelevia. Joissain havainnointitutkimuksissa makrolideihin, mukaan lukien atsitromysiiniin, on liitetty harvinainen, lyhytkestoinen aarytmioiden, sydäninfarktin ja kardiovaskulaarikuolleisuuden riski. Atsitromysiiniä määrättäessä on punnittava näitä löydöksiä suhteessa hoidon hyötyihin.

Myasthenia gravis

Myasthenia gravisin oireiden pahenemista ja myastheniaoireyhtymän alkamista on ilmoitettu potilailla, jotka saavat atsitromysiinihoitoa (ks. kohta 4.8).

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa lasten *Mycobacterium avium*-kompleksin aiheuttamien infektioiden ennaltaehkäisyssä tai hoidossa ei ole varmistettu.

Seuraavat seikat on otettava huomioon ennen atsitromysiinin määräämistä:

Vakavat infektiot

Atsitromysiinjauhe, oraalisuspensiota varten, ei sovi sellaisten vaikeiden infektioiden hoitoon, joissa tarvitaan nopeasti suuri antibioottipitoisuus vereen.

Atsitromysiini ei ole ensimmäinen valinta infektioiden empiriseen hoitoon alueilla, joilla resistenttien isolaattien esiintyvyys on 10 % tai enemmän (ks. kohta 5.1).

Alueilla, joilla on suuri erytromysiini A -resistenssin esiintyvyys, on erityisen tärkeää ottaa huomioon atsitromysiinin ja muiden antibioottien herkistymisen kehittyminen.

Kuten muidenkin makrolidien kohdalla, korkeita *Streptococcus pneumoniae* resistenssiasteita (>30 %) on ilmoitettu atsitromysiinin kohdalla joissakin Euroopan maissa (ks. kohta 5.1). Tämä on otettava huomioon hoidettaessa *Streptococcus pneumoniae* aiheuttamia infektoita.

Faryngiitti/tonsilliitti

Atsitromysiini ei ole ensimmäinen valinta *Streptococcus pyogenes* aiheuttaman faryngiitin ja tonsilliitin hoitoon. Ensisijainen valinta tähän sekä akuutin reumaattisen kuumeen ennaltaehkäisyyn on penisilliini.

Sinuiitti

Usein atsitromysiini ei ole ensisijainen valinta sinuiitin hoitoon.

Äkillinen välikorvatulehdus

Usein atsitromysiini ei ole ensisijainen valinta äkillisen välikorvatulehduksen hoitoon.

Iho- ja pehmytkudosinfektiot

Pääasiallinen pehmytkudosinfektioiden aiheuttaja, *Stafylococcus aureus*, on usein resistentti atsitromysiinille. Siten herkkyyystestaus katsotaan edellytykseksi pehmytkudosinfektioiden hoitamiseksi atsitromysiinillä.

Infektoituneet palovammat

Atsitromysiiniä ei ole tarkoitettu infektoituneiden palovammojen hoitoon.

Sukupuoliteitse tarttuvat taudit

Mikäli potilaalla on sukupuoliteitse tarttuva tauti, samanaikainen *T. palladiumin* aiheuttama infektio on suljettava pois.

Neurologiset tai psykiatriset sairaudet

Atsitromysiiniä on käytettävä varoen potilaille, joilla on neurologisia tai psykiatrisia sairauksia.

Azithromycin Sandoz sisältää sakkaroosia, natriumia, aspartaamia ja sulfiitteja

Huomioitava diabetespotilailla: 5 ml valmista suspensiota sisältää 3.70 g sakkaroosia.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää aspartaamia, joka on fenyylialaniinin lähde. Nonkliinistä tai kliinistä tietoa aspartaamin käytöstä alle 12 viikon ikäisille vauvoille ei ole saatavana arviointia varten.

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

Tämä lääkevalmiste sisältää sulfiitteja. Saattaa aiheuttaa vakavia yliherkkyysoireita ja bronkospasmeja.

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 24 %. Jos potilas käyttää sekä atsitromysiiniä että antasideja, näitä lääkevalmisteita ei pidä ottaa samanaikaisesti.

Setiritsiini

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

Didanosiiini/dideoksi-inosiini

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

Digoksiini ja kolkisiini (P-gp:n substraatit)

Makrolidiantibioottien, atsitromysiini mukaan lukien, samanaikaisen antamisen P-glykoproteiinin substraattien (kuten digoksiinin ja kolkisiinin) kanssa on ilmoitettu nostavan P-glykoproteiinisubstraatin pitoisuutta seerumissa. Jos atsitromysiiniä ja P-gp-substraatteja, kuten digoksiinia, annetaan samanaikaisesti, on otettava huomioon mahdollinen substraattipitoisuuden nousu seerumissa.

Torajyväalkaloidit

Ergotismien kehittymisen teoreettinen mahdollisuus on olemassa, joten atsitromysiiniä ja torajyväalkaloideja ei tule käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

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 -systemin kanssa. Sillä ei uskota olevan samanlaisia farmakokineettisiä lääkeaine yhteisvaikutuksia kuin erytromysiinillä ja muilla makrolideilla. Atsitromysiini ei indusoi maksan sytokromi P450 -entsyymejä eikä inaktivaatiota sytokromi-metaboliitti-kompleksin kautta tapahdu.

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

Astemitsoli, alfentaniili

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

Atorvastatiini

Atorvastatiinin (10 mg päivässä) ja atsitromysiinin (500 mg päivässä) yhteiskäyttö ei muuttanut atorvastatiinin plasmapitoisuuksia (HMG CoA-reduktaasi-inhibiititestiin perustuen). Atsitromysiiniä saavilla potilailla on kuitenkin lääkkeen markkinoille tulon jälkeen ilmoitettu statiinien samanaikaiseen käyttöön liittyviä rabdomyolyytitapauksia.

Karbamatsepiini

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä interaktiotutkimuksessa karbamatsepiinin tai sen aktiivisten metaboliittien plasmapitoisuuksissa ei havaittu merkittävää muutosta potilaiden käyttäessä samanaikaisesti atsitromysiiniä.

Sisapridi

Sisapridi metaboloituu maksassa CYP 3A4 -entsyymin vaikutuksesta. Koska makrolidit inhiboivat tätä entsyymiä, samanaikainen sisapridin käyttö voi aiheuttaa QT-ajan kasvamista, kammiorytmihäiriöitä ja kääntyvien kärkien takykardiaa.

Simetidiini

Farmakokineettisessä tutkimuksessa selvitettiin 2 tuntia ennen atsitromysiiniä annosteltavan 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) samanaikainen annostelu ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä interaktioita.

Flukonatsoli

Yhtäaikaa annettu atsitromysiinin 1200 mg kerta-annos ei muuttanut 800 mg kerta-annoksena annetun 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 tilastollisesti merkitsevästi indinaviirin farmakokinetiikkaan. Indinaviiria annosteltiin 800 mg 3 kertaa päivässä 5 päivän ajan.

Metyyliprednisoloni

Terveillä vapaaehtoisille tehdyssä farmakokineettisessä interaktiotutkimuksessa atsitromysiinillä ei ollut merkitsevää 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 lääkevalmisteiden 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 päämetaboliitin 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.

Triatsolaami

14:lle terveelle vapaaehtoiselle annettiin 1. päivänä 500 mg atsitromysiiniä, 2. päivänä 250 mg atsitromysiiniä ja 0,125 mg triatsolaamia. Merkittävää vaikutusta triatsolaamin farmakokineettiin muuttuihin 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, kokonaisaltistukseen näille aineille eikä näiden virtsaan erittymiseen. Atsitromysiinipitoisuudet seerumissa vastasivat muissa tutkimuksissa mitattuja pitoisuuksia.

QT-väliä pidentävät aineet

Atsitromysiiniä ei saa annostella samanaikaisesti muiden sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QT-väliä (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Atsitromysiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Lisääntymistoksisuuden eläinkokeissa atsitromysiinin osoitettiin läpäisevän istukan, mutta teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu. Atsitromysiinin turvallisuutta ei ole varmistettu käytettäessä vaikuttavaa ainetta raskauden aikana. Siten atsitromysiiniä on käytettävä raskauden aikana vain, jos hoidon hyödyt ylittävät sen riskit.

Imetys

Atsitromysiini erittyy rintamaitoon. Akkumuloituminen rintamaitoon on mahdollista pitkän puoliintumisaajan vuoksi. Kirjallisuusjulkaisuista saadut tiedot osoittavat, että lyhytaikaisessa käytössä tämä ei johda kliinisesti merkittäviin pitoisuuksiin rintamaidossa. Rintaruokituilla lapsilla ei havaittu vakavia haittavaikutuksia. Päätös imetyksen lopettamisesta tai atsitromysiinihoidon lopettamisesta/aloittamisesta pitää tehdä huomioiden imetyksen tuomat hyödyt lapselle sekä hoidon hyödyt naiselle.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa todettiin tiineysprosenttien pienenemistä atsitromysiinin annon jälkeen. Tämän havainnon merkitys ihmisten kannalta ei ole tiedossa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Atsitromysiinin vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole näyttöä. Näön heikentyminen ja näön hämärtyminen voivat vaikuttaa potilaan ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Alla olevassa taulukossa on lueteltu haittavaikutukset kliinisistä kokeista kauppaantuonnin jälkeiseen seurantaan asti elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden mukaisesti.

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 ($< 1/10\ 000$); ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Jokaisessa luokassa haittavaikutukset on lueteltu vähenevän vakavuuden mukaan.

Kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset, jotka liittyvät mahdollisesti tai todennäköisesti atsitromysiinin käyttöön

	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Tuntematon
Infektiot			Kandidaasi Emätintulehdus Keuhkokuume Sieni-infektio Bakteeri-infektio Nielutulehdus Maha-suolistotulehdus Hengityselin-sairaus		Pseudomembranoottinen koliitti (ks. kohta 4.4)
Veri ja imukudos			Leukopenia Neutropenia Eosinofilia		Trombositopenia Hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä			Angioedeema Yliherkkyys		Vakava (osin fataali) anafylaktinen reaktio, esim. anafylaktinen sokki (ks. kohta 4.4)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Ruokahaluttomuus		
Psyykkiset häiriöt			Hermostuneisuus Unettomuus	Kiihtyneisyys	Aggressiivisuus Ahdistuneisuus Sokkous

	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Tuntematon
Hermosto		Päänsärky	Heitehuimaus Uneliaisuus Makuhäiriöt Tuntoharhat		Pyörtyminen Kouristukset Hypestesia Psykomotorinen yliaktiivisuus Haistamiskyvyttömyys Maistamiskyvyttömyys Haistamisharha Myasthenia gravis (ks. kohta 4.4)
Silmät					Näön heikkeneminen, näön hämärtyminen
Kuulo ja tasapainoelin			Korvaoireet Huimaus		Kuulon heikkeneminen (mukaan lukien kuuroutuminen ja korvien soiminen)
Sydän			Sydämen- tykytykset		Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4) Rytmihäiriö (ks. kohta 4.4) mukaan lukien kammiotakykardia QT-ajan piteneminen EKG:ssä (ks. kohta 4.4)
Verisuonisto			Kuumat aallot		Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina			Dyspnea Nenäverenvuoto		

	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, <1/1 000)	Tuntematon
Ruuan sulatuselimistö	Ripuli	Oksentelu Vatsakipu Pahoinvointi	Ummetus Ilmavaivat Ruoansulatushäiriö Gastriitti Dysfagia Vatsan kiristys Suun kuivuminen Röyhtäily Suun haavaumat Syljen liikaeritys		Haimatulehdus Kielen värjäytyminen
Maksa ja sappi				Maksan toimintahäiriöt Keltaisuus (kolestaattinen)	Maksan vajaatoiminta (voi joskus harvoin johtaa kuolemaan) (ks. kohta 4.4) Vaikea maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos			Ihottuma Kutina Nokkosihottuma Ihotulehdus Ihon kuivuus Liikahikoilu	Valoherkkyysreaktio Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) DRESS (lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen yliherkkyysoireyhtymä)	Stevens-Johnsonin oireyhtymä Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos			Nivelrikko Lihaskipu Selkäkipu Niskakipu		Nivelkipu
Munuaiset ja virtsatie			Virtsamisvaivat Munuaiskipu		Akuutti munuaisten vajaatoiminta Interstitiaalinen fräätti
Sukupuolielimet ja rinnat			Metrorragia Kivesten häiriö		

	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, <1/1 000)	Tuntematon
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat		Pistokohdan kipu * Pistokohdan tulehdus	Turvotus Voimattomuus Huonovointisuus Väsymys Kasvojen turvotus Rintakipu Kuume Kipu Ääreisalueiden turvotus		
Tutkimukset		Lymfosyytti-arvon pieneneminen Eosinofiili-arvon suureneminen Veren bikarbonaatti-arvon pieneneminen Basofiiliarvon suureneminen Monosyytti-arvon suureneminen Neutrofili-arvon suureneminen	Aspartaatti-aminotransferaasi-arvon suureneminen Alaniini-aminotransferaasi-arvon suureneminen Veren bilirubiininarvon suureneminen Veren urea-arvon suureneminen Veren kreatiniiniarvon suureneminen Epänormaali veren kaliumarvo Veren alkalifosfataasiarvon suureneminen Kloridiarvon suureneminen Glukoosiarvon suureneminen Verihiutaleiden lisääntyminen Hematokriittiarvon pieneneminen Bikarbonaattiarvon suureneminen Epänormaali natriumpitoisuus		
Vammat ja myrkytykset			Toimenpiteen jälkeiset komplikaatiot		

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset, jotka liittyvät mahdollisesti tai todennäköisesti *Mycobacterium avium*-kompleksin aiheuttamien infektioiden

ehkäisyyn ja hoitoon. Nämä haittavaikutukset poikkeavat välittömästi vapautuvien tai depotmuotoisten lääkemuuotojen yhteydessä raportoiduista haittavaikutuksista joko tyypin tai esiintymistiheyden osalta:

	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, <1/10)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahaluttomuus	
Hermosto		Huimaus Päänsärky Tuntoharhat Makuaistin häiriöt	Tuntoaistin heikkeneminen
Silmät		Näön huononeminen	
Kuulo ja tasapainoelin		Kuuroutuminen	Kuulon heikkeneminen Korvien soiminen
Sydän			Sydämentykytys
Ruuan sulatuselimistö	Ripuli Vatsakipu Pahoinvointi Ilmavaivat Epämukava tunne vatsassa Löysät ulosteet		
Maksa ja sappi			Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudος		Ihottuma Kutina	Stevens-Johnsonin oireyhtymä Valoherkkyysreaktio
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys	Voimattomuus Huonovointisuus

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta- tasapainon 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

Käytettäessä suositeltua suurempia annoksia oireet olivat samankaltaisia kuin haittavaikutukset normaaliannosten jälkeen. Tyypillisiä makrolidiantibioottien yliannostuksesta aiheutuvia oireita ovat palautuva kuulonmenetys, voimakas pahoinvointi, oksentelu ja ripuli.

Yliannostapauksissa lääkehiilen antaminen ja yleiset oireenmukaiset hoidot sekä elintoimintoja tukevat toimenpiteet ovat tarpeellisia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Yleistä

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

Vaikutusmekanismi

Atsitromysiini kuuluu atsalidien luokkaan, joka on makrolidiantibioottien alaryhmä. Se sitoutuu ribosomin 50S-kappaleeseen ja estää näin peptidiketjujen translokaation ribosomin toiselta puolelta toiselle. Tämän seurauksena aineelle herkkien mikrobin RNA-proteiinisynteesi estyy.

Farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka

AUC- ja MIC-arvot ovat atsitromysiinin tehon kanssa parhaiten korreloivat farmakokineettiset ja -dynaamiset parametrit.

Lapsilla tehtyjen tutkimusten arvioinnin perusteella ei ole suositeltavaa käyttää atsitromysiiniä malarian hoitoon monoterapiana eikä yhdistettynä klorokiiniin eikä artemisiini johdoksien, sillä hoidon vertailukelpoisuutta komplisoitumattoman malarian hoitoon suositeltavien malarialääkkeiden kanssa ei ole varmistettu.

Resistenssimekanismi

Atsitromysiiniresistenssi voi olla luontaista tai hankittua. Bakteerien resistenssi perustuu pääasiassa kolmeen keskeiseen mekanismiin, jotka ovat sitoutumiskohdan muutos, antibiootin kuljetuksen muutos ja antibiootin muokkaaminen.

Seuraavilla lajeilla esiintyy täydellistä ristiresistenssiä erytromysiiniä, atsitromysiiniä, muita makrolideja ja linkosamideja vastaan: *Streptococcus pneumoniae*, beetahemolyttiset ryhmän A streptokokit, *Enterococcus faecalis* ja *Staphylococcus aureus*, myös metisilliinille resistentti *S. aureus* (MRSA).

Raja-arvot

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

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

Herkkyyks:

Hankinnaisen resistenssin prevalenssi tietyissä mikrobisuvuissa voi vaihdella alueesta ja ajasta riippuen, ja paikalliset resistenssiedot ovat tärkeitä erityisesti vaikeita infektoita hoidettaessa. Asiantuntijoita tulisi konsultoida tarvittaessa, jos lääkeaineen hyödyllisyys on paikallisen resistenssiprevalenssin vuoksi kyseenalainen ainakin joidenkin infektiotyyppien kohdalla. Patogeenit, joiden suhteen resistenssi voi olla ongelma: resistenssin levinneisyys on 10 % tai enemmän vähintään yhdessä Euroopan unionin valtiossa.

Herkkyystaulukko

Yleisesti herkät lajit

Aerobiset gramnegatiiviset mikrobit <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> * Muut mikrobit <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Lajit, joiden kohdalla hankinnainen resistenssi voi olla ongelma
Aerobiset grampositiiviset mikrobit <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * Muut mikrobit <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Luontaisesti resistentit mikrobit
Aerobiset grampositiiviset mikrobit <i>Staphylococcus aureus</i> – metisilliiniresistentit ja erytromysiiniresistentit kannat <i>Streptococcus pneumoniae</i> – penisilliiniresistentit kannat Aerobiset gramnegatiiviset mikrobit <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> spp. Anaerobiset gramnegatiiviset mikrobit <i>Bacteroides fragilis</i> -ryhmä

* Kliininen teho herkkiä eristettyjä mikrobeja vastaan on osoitettu hyväksytyjen kliinisten käyttöaiheiden kohdalla.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Atsitromysiinin biologinen hyötöyosuus on noin 37 % suun kautta otetun annoksen jälkeen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2 - 3 tuntia lääkkeen ottamisesta.

Jakautuminen

Suun kautta annostelun jälkeen atsitromysiini jakautuu kauttaaltaan elimistöön. Farmakokineettiset tutkimukset ovat osoittaneet kudoksista mitattujen atsitromysiinipitoisuuksien olevan merkittävästi suuremmat (jopa 50-kertaiset) kuin plasmasta mitatut. Tämä viittaa siihen, että lääkeaine sitoutuu voimakkaasti kudoksiin.

Pitoisuudet kohde-elimissä, kuten keuhkoissa, nielurisoissa ja eturauhasessa ylittävät MIC90-arvon todennäköisille patogeeneille 500 milligramman kerta-annoksen jälkeen.

Atsitromysiinin proteiineihin sitoutuminen vaihtelee riippuen lääkeaineen pitoisuuksista seerumissa (sitoutuminen vaihtelee 52 %:sta lääkeainepitoisuudella 0,05 mg/l 12 %:iin lääkeainepitoisuudella 0,5 mg/ml). Vakaan tilan jakautumistilavuus on 31,1 l/kg.

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.

Ihmisen sapesta mitattiin suuria pitoisuuksia muuttumatonta atsitromysiiniä. Samalla havaittiin myös kymmenen metaboliittia (metaboliitit muodostuvat N- ja O-demetylaation, desosamiini- ja aglykonirenkaiden hydroksylaation ja kladinoosikonjugaatin pilkkoutumisen kautta).

Nestekromatografian ja mikrobiologisten tutkimusmenetelmien arviointi osoittaa, että metaboliitit ovat

mikrobiologisesti inaktiiveja.

Koe-eläinten fagosyyteissä havaittiin suuria atsitromysiiniipitoisuuksia. On myös osoitettu, että aktiivisen fagosytoosin aikana vapautuu suurempia atsitromysiiniipitoisuuksia kuin inaktiivisen fagosytoosin aikana. Koe-eläimillä tämän prosessin osoitettiin osallistuvan atsitromysiinin akkumuloitumiseen infektoituneessa kudoksessa.

Erytispotilasryhmien farmakokinetiikka

Munuaisten vajaatoiminta

1 g:n suuruisen atsitromysiinikerta-annoksen jälkeen lievistä tai keskivaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta (glomerulusten suodattumisnopeus 10 - 80 ml/min) kärsivien henkilöiden verestä mitattiin keskimäärin 5,1 % suuremmat C_{max} - ja 4,2 % suuremmat AUC_{0-120} -arvot verrattuna normaalin munuaistoiminnan (glomerulusten suodattumisnopeus > 80 ml/min) omaavien henkilöiden verestä mitattuihin arvoihin. Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä henkilöillä C_{max} -arvo oli 61 % suurempi ja AUC_{0-120} -arvo 33 % suurempi kuin normaalin munuaisfunktion omaavien henkilöiden vastaavat arvot.

Maksan vajaatoiminta

Lievän tai keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ei ole nähty viitteitä merkittävästä muutoksista atsitromysiinin farmakokinetikassa verrattuna farmakokinetikkaan normaalin maksatoiminnan yhteydessä. Näillä potilailla atsitromysiinin erittyminen virtsaan näyttäisi olevan tavallista suurempi. Syynä voisi mahdollisesti olla vähentyneen maksapuhdistuman kompensoituminen.

Vanhukset

Iäkkäiden miesten farmakokinetiikka osoittautui samanlaiseksi kuin nuorten aikuisten farmakokinetiikka. Iäkkäillä naisilla sen sijaan mitattiin tavallista suuremmat huippupitoisuudet (noin 30 - 50 % tavallista suuremmat) plasmassa. Merkittävää akkumuloitumista ei kuitenkaan havaittu.

Imeväisikäiset, leikki-ikäiset, lapset ja nuoret

Lääkkeen farmakokinetikkaa 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 ihmisillä. 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 suuria (johtivat yli 40-kertaisiin lääkeainepitoisuuksiin veressä verrattuna kliinisen käytön yhteydessä odotettavissa oleviin pitoisuuksiin), atsitromysiinin todettiin aiheuttaneen korjautuvaa fosfolipidoosia, johon tavallisesti ei liittynyt mitään havaittavia toksikologisia seuraamuksia. Löydöksen merkityksestä atsitromysiiniä suositusten mukaisesti käyttäville ihmisille ei ole tietoa.

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

Mutageenisuus:

Geneettisestä tai kromosomaalisesta mutageenisuudesta ei saatu todisteita *in vivo* ja *in vitro* -koemalleissa.

Lisääntymistoksisuus:

Hiiren ja rotan alkiotoksisuustutkimuksissa ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Rotilla päivittäiset atsitromysiiniannokset (joko 100 mg/kg tai 200 mg/kg) johtivat pieneen hidastumiseen alkuiden luuston luutumisen ja emojen painonnousussa. Rotilla suoritetuissa peri-/postnataalisissa tutkimuksissa havaittiin lievää kehittymisen hidastumista ja refleksien kehittymisen viivästymistä annostuksilla ≥ 50 mg atsitromysiiniä/kg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkarooosi
Ksantaanikumi (E415)
Hydroksiopropyyliseelluloosa
Trinatriumfosfaatti, vedetön
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E551)
Aspartaami (E951)
Cream caramel–aromi (sisältää sulfiitteja)
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Avaamaton jauhepullo: 3 vuotta.
Käyttökuntoon saatettu suspensio: 10 päivää.

Käyttökuntoon saatetun suspension säilytys: Säilytä alle 25 °C.

6.4 Säilytys

Avaamaton pullo: Säilytä alle 30 °C.
Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-pullo, jossa PP/PE-korkki ja sinettirengas.
PE/PP-mittaruisku (10 ml), jossa asteikko 0,25 ml välein.

Jauhepakkaus, jonka sisältö vastaa 600 mg atsitromysiiniä. Pullon sisältö käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen: 15 ml.

Jauhepakkaus, jonka sisältö vastaa 800 mg atsitromysiiniä. Pullon sisältö käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen: 20 ml.

Jauhepakkaus, jonka sisältö vastaa 900 mg atsitromysiiniä. Pullon sisältö käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen: 22,5 ml.

Jauhepakkaus, jonka sisältö vastaa 1 200 mg atsitromysiiniä. Pullon sisältö käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen: 30 ml.

Jauhepakkaus, jonka sisältö vastaa 1 500 mg atsitromysiiniä. Pullon sisältö käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen: 37,5 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Suspension valmistus:

Ravista pulloa jauheen irrottamiseksi seinämiltä. Lisää alla mainittu vesimäärä jauheen joukkoon.

15 ml käyttövalmis suspensio (600 mg): lisää 8,0 ml vettä.

20 ml käyttövalmis suspensio (800 mg): lisää 10,5 ml vettä.

22,5 ml käyttövalmis suspensio (900 mg): lisää 11,0 ml vettä.

30 ml käyttövalmis suspensio (1200 mg): lisää 15,0 ml vettä.

37,5 ml käyttövalmis suspensio (1500 mg): lisää 18,5 ml vettä.

Ravista hyvin kunnes on saatu valkoinen tai lähes valkoinen, homogeeninen liuos. Lääkkeen antamiseksi ruiskuadapteri tulee asettaa pullon kaulaan ja sulkija avata.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

22911

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.09.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.02.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.4.2020