

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zithromax 250 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 262,1 mg atsitromysiinidihydraattia vastaten 250 mg atsitromysiiniemästä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 7,2 mg laktoosimonohydraattia, joka vastaa 6,8 mg:aa vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Valkoiset tai luonnonvalkoiset, jakourteettomat, modifioidut soikeat, kalvopäällysteiset tabletit, noin 13,5 mm x 6,8 mm, toisella puolella kaiverrus ”ZTM 250” ja toisella puolella ”Pfizer”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zithromax on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

Aikuiset ja vähintään 45 kg painavat nuoret

- akuutti streptokokin aiheuttama tonsilliitti ja faryngiitti
- akuutti bakteerin aiheuttama sinuiitti
- akuutti bakteerin aiheuttama välikorvatulehdus
- avosyntyinen keuhkokuume
- akuutit ihon ja ihon rakenteiden bakteeri-infektiot
- virtsaputkitulehdus ja kohdunkaulan tulehdus, jonka aiheuttaja on *Chlamydia trachomatis*

Aikuiset

- kroonisen bronkiitin äkillinen paheneminen

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja vähintään 45 kg painavat nuoret

Atsitromysiiniä annetaan päivittäin kerta-annos.

Taulukko 1: Annossuosituksot aikuisille ja vähintään 45 kg painaville nuorille

Käyttöaihe	Atsitromysiinihoito-ohjelma
Akuutti streptokokin aiheuttama tonsilliitti ja faryngiitti Akuutti bakteerin aiheuttama sinuiitti Akuutti bakteerin aiheuttama välikorvatulehdus Kroonisen bronkiitin äkillinen paheneminen* Avosyntyinen keuhkokuume# Akuutit ihon ja ihon rakenteiden bakteeri-infektiot	500 mg/vrk kolmen päivän ajan tai 500 mg päivänä 1, minkä jälkeen 250 mg/vrk päivinä 2–5
Virtsaputkitulehdus ja kohdunkaulan tulehdus, jonka aiheuttaja on <i>Chlamydia trachomatis</i>	1000 mg kerta-annoksena
* vain aikuisten hoidossa. # Jos kliinisesti aiheellista, aikuisille voidaan antaa laskimoon annettavan hoidon jälkeen lisäksi suun kautta otettavaa hoitoa siten, että lääkekuurin kokonaiskesto on 7–10 päivää (ks. lisätietoja atsitromysiinin laskimoon annettavien lääkekuurien valmisteyhteenvedosta). Hoito-ohjelman, annoksen ja hoidon keston suhteen on huomioitava kutakin käyttöaihetta koskevien päivitettyjen hoito-ohjeiden suositukset.	

Unohtunut annos

Jos annoksen unohtumisesta on enintään 12 tuntia, potilasta on kehoitettava ottamaan unohtunut annos mahdollisimman pian ja seuraava annos tavanomaisen aikataulun mukaisesti. Jos tavanomaisesta annoksen ottamisajankohdasta on yli 12 tuntia, potilasta on kehoitettava odottamaan, kunnes on aika ottaa seuraava annos.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden glomerulusten suodatusnopeus (GFR) on ≥ 10 ml/min. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa atsitromysiiniä potilaille, joiden GFR on < 10 ml/min (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä (Child–Pugh-luokka A) tai keskivaikea (Child–Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Tietoja ei ole saatavilla potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C). Atsitromysiiniä on siksi annettava näille potilaille varoen (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2). Iäkkäillä potilailla proarytmiset tilat ovat todennäköisempiä, joten tämän potilasryhmän hoidossa suositellaan noudattamaan erityistä varovaisuutta sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian kehittymisriskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Zithromaxia pediatrisille potilaille kroonisen bronkiitin äkillisen pahenemisen hoitoon.

Saatavissa on muita lääkemuoja, jotka voivat sopia paremmin potilaille, jotka eivät pysty nielemään tabletteja ja alle 45 kg painaville pediatrisille potilaille.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit tulee niellä kokonaisina päivittäin otettavana kerta-annoksena, ja ne voi ottaa ruuan kanssa tai ilman sitä. Jos lääke otetaan juuri ennen ruokaa, maha-suolikanava voi sietää sitä paremmin.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Resistenssin mahdollisuus

Atsitromysiini voi edistää resistenssin kehittymistä, koska hoidon päättymisen jälkeen plasmassa ja kudoksissa on siihen liittyviä pitkäkestoisia, pieneneviä pitoisuuksia (ks. kohta 5.2).

Atsitromysiinihoito tulee aloittaa vasta huolellisen hyöty-riskiarvioinnin jälkeen, ottaen huomioon resistenssin paikallinen esiintyvyys, ja jos ensisijaiset hoito-ohjelmat eivät ole aiheellisia.

Vaikeat iho- ja yliherkkyysreaktiot

Atsitromysiinihoidon yhteydessä on raportoitu harvoin vakavia allergisia reaktioita, kuten angioedeemaa ja anafylaksiaa (harvoin kuolemaan johtaneita), vaikeita ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysia, lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilistä yliherkkysoireyhtymää (DRESS) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8). Määrättäessä lääkettä potilaalle on kerrottava ihoreaktioiden oireista ja löydöksistä, ja niitä on seurattava tarkasti. Jotkin näistä atsitromysiiniin liittyvistä reaktioista ovat aiheuttaneet toistuvia oireita ja vaatineet pitkäaikaisempaa tarkkailua ja hoitoa. Jos ilmenee allerginen reaktio, atsitromysiinihoito on keskeytettävä ja aloitettava asianmukainen hoito. Lääkäreiden on huomioitava, että allergiset oireet voivat uusiutua, kun oireenmukainen hoito lopetetaan.

QT-ajan pidentyminen

Muilla makrolideilla, atsitromysiini mukaan lukien, toteutetussa hoidossa on esiintynyt pidentynyttä sydämen repolarisaatiota ja QT-aikaa, joihin liittyy sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian kehittymisriski (ks. kohta 4.8). Koska jäljempänä mainitut tilat voivat johtaa kammiorytmihäiriöiden riskin lisääntymiseen (kääntyvien kärkien takykardia mukaan lukien) ja kammiorytmihäiriöt voivat puolestaan johtaa sydänpysähdykseen, tulee varovaisuutta noudattaa annettaessa atsitromysiiniä potilaille (erityisesti naisille ja iäkkäille), joilla on proarytmien tila, kuten potilaille, joilla on

- synnynnäinen tai todettu pidentynyt QT-aika
- parhaillaan käytössä muita sellaisia vaikuttavia aineita sisältäviä lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa (ks. kohta 4.5)
- elektrolyyttihäiriö, erityisesti, jos potilaalla on hypokalemia tai hypomagnesemia
- kliinisesti merkittävä bradykardia, sydämen rytmihäiriö tai vaikea sydämen vajaatoiminta.

- Iäkkäät potilaat: iäkkäät potilaat voivat olla tavallista alttiimpia lääkkeisiin liittyville QT-aikaan kohdistuville vaikutuksille.

Maksatoksisuus

Koska maksa on atsitromysiinin ensisijainen eliminaatioreitti, atsitromysiiniä pitää käyttää varoen potilaille, joilla on merkittävä maksasairaus. Fulminanttia maksatulehdusta, joka mahdollisesti johtaa hengenvaaralliseen maksan vajaatoimintaan, on raportoitu atsitromysiinin käytön yhteydessä. Myös maksatulehdusta, kolestaattista keltaisuutta, maksanekroosia ja maksan vajaatoimintaa on raportoitu atsitromysiinihoidon yhteydessä, ja ne ovat toisinaan johtaneet kuolemaan (ks. kohta 4.8). Joillakin potilailla on saattanut olla ennestään maksasairaus tai he ovat saattaneet käyttää muita maksatoksisia lääkevalmisteita. Potilaita on kehoitettava lopettamaan atsitromysiinin käyttö ja ottamaan yhteyttä hoitavaan lääkäriin, jos ilmenee maksan vajaatoiminnan oireita tai löydöksiä, kuten nopeasti kehittyvää voimattomuutta, johon liittyy keltaisuutta, tummaa virtsaa, verenvuototaipumusta tai hepatoenkefalopatian ilmeneminen. Tällaisissa tapauksissa on tehtävä välittömästi maksan toimintakokeet/tutkimukset.

Clostridioides difficile -ripuli, pseudomembranoottinen koliitti

Atsitromysiinin käytön yhteydessä on raportoitu *Clostridioides difficile* -ripulia ja pseudomembranoottista koliittia, joiden vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin (ks. kohta 4.8). *Clostridioides difficile* -ripulin ja pseudomembranoottisen koliitin mahdollisuus on otettava huomioon, jos potilaalla ilmenee ripulia atsitromysiinihoidon aikana tai sen jälkeen. Atsitromysiinihoidon lopettamista ja tukitoimia, mukaan lukien erityistä *C. difficile* -lääkitystä, on harkittava. Peristaltiikkaa estäviä lääkevalmisteita ei saa antaa.

Sukupuoliteitse tarttuvat infektiot

Neisseria gonorrhoeae on hyvin todennäköisesti resistentti makrolideille, mukaan lukien atsalideihin kuuluvalla atsitromysiinillä (ks. kohta 5.1). Tästä syystä atsitromysiiniä ei suositella komplisoitumattoman tippurin eikä sisäsynnytintulehduksen hoitoon, ellei taudinaiheuttajan herkkyyttä atsitromysiinille ole varmistettu laboratoriotutkimuksilla. Jos infektiota ei hoideta tai se hoidetaan suboptimaalisesti, se voi johtaa myöhäsyntyisiin komplikaatioihin, kuten lapsettomuuteen tai kohdunulkoiseen raskauteen.

Lisäksi jos *N. gonorrhoeae*- tai *C. trachomatis* -bakteerin aiheuttaman virtsaputkitulehduksen tai kohdunkaulan tulehduksen hoitoon harkitaan atsitromysiinin kerta-annosta (ks. kohta 4.2), *Mycoplasma genitalium* -bakteerin aiheuttaman samanaikaisen virtsa- tai sukupuolielinten infektion mahdollisuus on suljettava pois, koska tätä taudinaiheuttajaa koskevan resistenssin kehittymisen riski on suuri.

Lisäksi on suljettava pois samanaikainen *Treponema pallidum* -bakteerin aiheuttama infektio, koska itämisvaiheessa olevan kupan oireet voivat peittyä, mikä hidastaa taudin toteamista.

Kaikille potilaille, joilla on sukupuoliteitse tarttuvia virtsa- tai sukupuolielinten infektioita, on aloitettava asianmukainen bakteerilääkehoito ja mikrobiologiset seurantakokeet.

Myasthenia gravis

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

Epäherkät taudinaiheuttajat

Atsitromysiini voi johtaa epäherkkien taudinaiheuttajien liikakasvuun. Jos ilmenee superinfektio, voi olla tarpeen keskeyttää hoito ja ryhtyä muihin asianmukaisiin toimenpiteisiin.

Torajyväjohdokset

Joidenkin makrolidiryhmän antibioottien samanaikaisen annon on todettu nopeuttavan ergotismin kehittymistä potilaille, joita hoidetaan torajyväjohdoksilla. Mahdollisista torajyväjohdosten ja

atsitromysiinin välisistä yhteisvaikutuksista ei ole tietoja. Ergotismin kehittyminen on kuitenkin teoreettisesti mahdollista, joten atsitromysiiniä ja torajyväjohdoksia ei pidä käyttää samanaikaisesti.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Laktoosi

Zithromax kalvopäällysteiset tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Zithromax kalvopäällysteiset tabletit sisältävät alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli niiden voidaan sanoa olevan ”natriumittomia”.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vaikka atsitromysiini on heikko CYP450-entsyymien estäjä eikä sillä ole merkittäviä yhteisvaikutuksia CYP450-entsyymien substraattien kanssa, CYP3A4:n estymistä ei voida täysin sulkea pois. Tästä syystä on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta annettaessa atsitromysiiniä samanaikaisesti CYP3A4:n substraattien kanssa, joilla on kapea terapeutinen indeksi. Atsitromysiini on P-gp-kuljettajaproteiinin estäjä. Atsitromysiinin samanaikainen anto P-gp:n substraattien, kuten digoksiinin ja kolkisiinin, kanssa voi lisätä niiden altistusta. Käytettäessä lääkkeitä, joilla on kapea terapeutinen indeksi, on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta ja toteuttaa kliininen ja/tai lääkeainepitoisuuksien seuranta ja annoksen säätäminen tarpeen mukaan. Tässä yhteydessä on otettava huomioon atsitromysiinin suhteellisen pitkä puoliintumisaika (ks. kohta 5.2).

Lääkevalmisteet, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa

Atsitromysiiniä on annettava varoen potilaille, jotka saavat lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa (ks. kohta 4.4), kuten ryhmän IA rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini ja prokaiiniamidi) ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (esim. dofetilidi, amiodaroni ja sotaloli), psykoosilääkkeet (esim. pimotsidi), masennuslääkkeet (esim. sitalopraami), fluorokinolonit (esim. moksifloksasiini ja levofloksasiini), sisapridi, klorokiini ja hydroksiklorokiini.

Yhteenvedo atsitromysiinin ja muiden mahdollisesti samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden yhteisvaikutuksista on jäljempänä olevassa taulukossa ja tekstissä. Kuvatut lääkkeiden yhteisvaikutukset perustuvat atsitromysiinillä tehtyihin kliinisiin lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksiin tai, jos erikseen ilmoitettu, ne ovat atsitromysiiniin mahdollisesti liittyviä lääkeyhteisvaikutuksia.

Taulukko 2: Atsitromysiinin ja muiden lääkevalmisteiden kliinisesti merkittävät lääkeyhteisvaikutukset

Lääkevalmiste (terapeuttinen alue)	Yhteisvaikutus Vaikutus altistukseen	Mekanismi	Samanaikaista antoa koskeva suositus
Atorvastatiini (HMG-CoA-reduktaasin estäjä) 500 mg atsitromysiiniä suun kautta kerran päivässä kolmen päivän ajan. 10 mg atorvastatiinia suun kautta kerran päivässä.	Atsitromysiini: – Atorvastatiini: ↔ AUC ↔ C _{max}	Atorvastatiini on CYP3A4:n ja P-gp:n substraatti.	Varovaisuutta on noudatettava, sillä markkinoille tulon jälkeen on raportoitu rhabdomyolysisitapauksia potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti atsitromysiiniä ja statiineja.
Siklosporiini (immunosuppressantti)	Atsitromysiini: – Siklosporiini:	Siklosporiini on CYP3A4:n ja P-gp:n substraatti, jolla on kapea	Kliinistä ja lääkeainepitoisuuksien seurantaa on tehtävä

500 mg atsitromysiiniä suun kautta kerran päivässä kolmen päivän ajan. 10 mg/kg siklosporiinia suun kautta kerta-annoksena.	↔ AUC ↑ C _{max} 24 %	terapeuttinen indeksi ja/tai joka kilpailee erittymisestä sapen kautta.	tarpeen mukaan atsitromysiinihoidon aikana ja sen jälkeen. Siklosporiiniannosta on tarvittaessa muutettava.
Kolkisiini (kihti)	Atsitromysiini: – Kolkisiini: ↑ 57 % AUC _{0-t} ↑ 22 % C _{max}	Kolkisiini on P-gp:n substraatti, jolla on kapea terapeuttinen indeksi.	Kliininen seuranta on tarpeen atsitromysiinihoidon aikana ja sen jälkeen.
Dabigatraani (suun kautta otettava antikoagulantti)	Atsitromysiini: – <i>Oletus:</i> ↑ Dabigatraani	Dabigatraani on P-gp:n substraatti, jolla on kapea terapeuttinen indeksi.	Varovaisuutta on noudatettava, sillä markkinoille tulon jälkeen saadut tiedot viittaavat suurentuneeseen verenvuotojen riskiin potilailla, jotka saavat atsitromysiiniä samanaikaisesti dabigatranin kanssa.
Digoksiini (sydänglykosidit)	Atsitromysiini: – <i>Oletus:</i> ↑ Digoksiini	Digoksiini on P-gp:n substraatti, jolla on kapea terapeuttinen indeksi.	Kliininen seuranta, ja mahdollisesti digoksiinipitoisuuden seuranta, on tarpeen atsitromysiinihoidon aikana ja sen jälkeen.
Varfariini (suun kautta otettava antikoagulantti) 500 mg atsitromysiiniä suun kautta kerran päivässä yhden päivän ajan ja sen jälkeen 250 mg suun kautta kerran päivässä neljän päivän ajan. 15 mg varfariinia suun kautta kerta-annoksena.	Atsitromysiini: – Varfariini: – Atsitromysiini ei muuttanut protrombiiniaikaa kliinisessä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa, mutta suun kautta otettavien kumariinityypisten antikoagulanttien samanaikaisen käytön yhteydessä on markkinoille tulon jälkeen raportoitu antikoagulaation voimistumista.	Tuntematon.	On harkittava protrombiiniajan tiheämpää seurantaa atsitromysiinihoidon aikana ja sen jälkeen.
Huomautus: tilastollisesti merkitsevien, yli 10 %:n muutosten merkinä on ↑ tai ↓; jos muutoksia ei ole, merkinä on ↔, ja jos muutoksia ei ole määritetty, merkinä on –.			

Altistuksessa atsitromysiinille tai samanaikaisesti annetuille lääkeaineille ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia kliinisissä tutkimuksissa, joissa arvioitiin mahdollisia lääkeyhteisvaikutuksia atsitromysiinin ja suun kautta otettavien antasidien (alumiinihydroksidi/magnesiumhydroksidi), karbamatsepiinin, setiritsiinin, simetidiinin, efavirentsin, flukonatsolin, metyyli prednisolonin, midatsolaamin, rifabutiinin, sildenafilin, teofylliinin, triatsolaamin, trimetopriimin/sulfametoksatsolin tai tsidovudiinin välillä.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläimillä on tehty lisääntymistutkimuksia annoksilla, joista saatavat pitoisuudet ovat olleet emolle enintään kohtalaisesti toksisia. Näissä tutkimuksissa ei ole saatu näyttöä teratogeenisistä vaikutuksista. Raskaana olevilla naisilla ei ole kuitenkaan tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia.

Havainnointitutkimuksista on saatavilla runsaasti tietoja altistuksesta atsitromysiinille raskausaikana (yli 7 000:sta atsitromysiinille altistuneesta raskaudesta). Useimmissa näistä tutkimuksista ei ole havaittu viitteitä suurentuneesta sikiöön kohdistuvien haittavaikutusten, kuten merkittävien synnynnäisten epämuodostumien tai kardiovaskulaaristen epämuodostumien, riskistä.

Raskauden alkuvaiheessa tapahtuneen atsitromysiinialtistuksen jälkeistä keskenmenon riskiä koskevasta epidemiologisesta näytöstä ei voida tehdä lopullisia johtopäätöksiä. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Atsitromysiiniä saa käyttää raskauden aikana vain, jos se on kliinisesti tarpeen.

Imetys

Atsitromysiini erittyy ihmisillä äidinmaitoon merkittävässä määrin. Imetetyillä lapsilla ei havaittu vakavia atsitromysiinistä aiheutuvia haittavaikutuksia, mutta joitakin haittavaikutuksia, kuten ripulia, limakalvojen sieni-infektioita ja yliherkkyyttä voi ilmetä imetetyillä vastasyntyneillä/vauvoilla myös terapeutista annosta pienemmillä annoksilla. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö atsitromysiinihoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa havaittiin tiineysmäärien pienenemistä atsitromysiinin annon jälkeen. Tämän löydöksen merkitystä ihmisille ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Zithromaxilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Heitehuimausta, uneliaisuutta ja kouristuksia on raportoitu osalla atsitromysiiniä käyttäneillä potilaista, ja osalla potilaista on ilmennyt näön ja/tai kuulon heikkenemistä. Tämä on otettava huomioon arvioitaessa potilaan kykyä ajaa ajoneuvoa ja käyttää koneita (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Yleisimmin raportoituja hoidon aikana ilmenneitä haittavaikutuksia ovat mm. ripuli, päänsärky, oksentelu, vatsakipu, pahoinvointi ja poikkeavuudet laboratoriokokeiden tuloksissa. Muita merkittäviä haittavaikutuksia ovat mm. anafylaktiset reaktiot, kääntyvien kärkien takykardia, rytmihäiriöt, kuten kammiotakykardia, pseudomembranoottinen koliitti ja maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4). Atsitromysiinihoidon yhteydessä on raportoitu vaikeita ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä, lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilista yliherkkyysoireyhtymää (DRESS) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä haittaseurannassa tunnistetut haittavaikutukset on esitetty jäljempänä elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan.

Haittavaikutusten esiintyvyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyyssluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3: Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Infektiot			Kandidainfektio Keuhkokuume Sieni-infektio Bakteeri-infektio Emätininfektio Nielutulehdus Gastroenteriitti Nuha Sammass		
Veri ja imukudos		Lymfosyyttimäärän pieneneminen Eosinofiilimäärän suureneminen Basofiilimäärän suureneminen Monosyyttimäärän suureneminen Neutrofiilimäärän suureneminen	Leukopenia Neutropenia Eosinofilia Verihiutalemäärän suureneminen Hematokriitti-arvon pieneneminen		Trombosytopenia Hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä			Angioedeema Yliherkkyys (ks. kohta 4.4)		Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Ruokahalun heikkeneminen		
Psyykkiset häiriöt			Hermotuneisuus Unettomuus	Agitaatio	Ahdistuneisuus Sekavuustila Hallusinaatio Aggressio
Hermosto		Päänsärky	Heitehuimaus Makuhäiriö Parestesiat Uneliaisuus		Myasthenia gravis (ks. kohta 4.4) Kouristuskohtaus Hajuaistittomuus Maistamiskyvyttömyys Hypestesia Psykomotorinen yliaktiivisuus Hajuharha Pyörtyminen
Silmät			Näkökyvyn heikkeneminen		
Kuulo ja tasapainoelin			Korvasairaus Kierto huimaus		Kuurous Huonokuuloisuus Tinnitus
Sydän			Sydämentykytykset		Kääntyvien kärkeiden takykardia (ks. kohta 4.4) Rytmihäiriö,

					mukaan lukien kammiotakykardia (ks. kohta 4.4) Sydänsähkökäyrässä pidentynyt QT-aika (ks. kohta 4.4)
Verisuonisto			Kuumat aallot		Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengenahdistus Hengityselinsairaus Nenäverenvuoto		
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Oksentelu Vatsakipu Pahoinvointi	Gastriitti Ummetus Dyspepsia Nielemishäiriö Vatsan turvotus Suun kuivuminen Suun haavaumat Syljen liikaeritys Röyhtäily Ilmavaivat		Haimatulehdus Pseudomembranoottinen koliitti (ks. kohta 4.4) Kielen värimuutos
Maksa ja sappi			Aspartaattiaminotransferaasiarvon suureneminen Alaniiniaminotransferaasiarvon suureneminen Veren bilirubiiniarvon suureneminen Veren alkalisen fosfataasiarvon suureneminen	Poikkeava maksan toiminta Kolestaattinen keltaisuus	Maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4) Fulminantti maksatulehdus Maksanekroosi
Iho ja ihonalainen kudos			Ihottuma Kutina Nokkosihottuma Ihotulehdus Ihon kuivuminen Liikahikoilu	Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen yliherkkyysoireyhtymä (DRESS) Valoherkkyysoireyhtymä	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Stevens-Johnsonin oireyhtymä Erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos			Nivelrikko Lihaskipu Selkäkipu Niskakipu		Nivelkipu
Munuaiset ja virtsatiet			Dysuria Munuaiskipu Veren ureapitoisuuden suureneminen Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen		Akuutti munuaisvaurio Tubulointerstitiaalinen nefriitti

Sukupuolielimet ja rinnat			Välivuoto Kivessairaus		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Turvotus Voimattomuus Huonovointisuus Väsymys Kasvojen turvotus Rintakipu Kuume Kipu Ääreisalueiden turvotus		
Tutkimukset		Veren bikarbonaattipitoisuuden pieneneminen	Poikkeava veren kaliumpitoisuus Veren kloridipitoisuuden suureneminen Veren glukoosipitoisuuden suureneminen Veren bikarbonaattipitoisuuden suureneminen Poikkeava veren natriumpitoisuus		
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot			Toimenpiteen jälkeinen komplikaatio		

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

Haittavaikutukset suositeltuja annoksia suuremmilla annoksilla olivat samankaltaisia kuin normaaliannosten jälkeen (ks. kohta 4.8). Tyypillisiä atsitromysiinin yliannostuksen oireita ovat mm. maha-suolikanavan oireet eli oksentelu, ripuli, vatsakipu ja pahoinvointi.

Hoito

Yliannostustapauksessa yleiset oireenmukaiset ja vitaalitoimintoja tukevat toimenpiteet sekä tarvittaessa lääkehiilen anto tai mahahuuhtelu ovat aiheellisia.

Dialyysin vaikutuksesta atsitromysiinin eliminaatioon ei ole tietoja. Eliminoitumismekanisminsa vuoksi atsitromysiini ei kuitenkaan todennäköisesti poistu elimistöstä merkittävästi dialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset bakteerilääkkeet, makrolidit, ATC-koodi: J01FA10

Vaikutusmekanismi

Atsitromysiinin vaikutusmekanismi perustuu bakteerien proteiinisynteesin estymiseen, joka aiheutuu sitoutumisesta ribosomaaliseen 50S-alayksikköön ja peptidien translokaation estymisestä.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

Teho riippuu pääasiassa AUC-arvon (pitoisuus-aikakuvaajan alle jäävän pinta-alan) ja taudinaiheuttajamikrobia koskevan MIC-arvon (pienimmän bakteerin kasvua estävän pitoisuuden) välisestä suhteesta.

Resistenssimekanismi

Atsitromysiiniresistenssi voi perustua seuraaviin mekanismeihin:

- Ulosvirtaus: Solukalvon ulosvirtauspumppujen lukumäärän lisääntyminen voi johtaa resistenssiin. Tämä koskee vain makrolideja, joissa on 14- tai 15-jäseninen laktonirengas (niin kutsuttu M-fenotyyppi).
- Kohderakenteen muutos: 23S rRNA:n metylaatio vähentää affiniteettia ribosomin sitoutumiskohtiin. Tämä johtaa makrolidi- (M), linkosamidi- (L) ja streptogramiini B (SB) -resistenssiin (niin kutsuttu MLSB-fenotyyppi). Resistenssiä aiheuttavia metylaaseja koodaavat *erm*-geenit. Affiniteettia ribosomin sitoutumiskohtiin vähentävät myös mutaatiot 23S rRNA:n kohderakenteessa tai mutaatiot ribosomin suuren alayksikön proteiineissa.
- Makrolidien entsymaattisella deaktivoitumisella on vain vähäinen kliininen merkitys.

M-fenotyyppillä on täydellinen ristiresistenssi atsitromysiinin, klaritromysiinin, erytromysiinin ja roksitromysiinin välillä. MLSB-fenotyyppillä on lisäksi ristiresistenssiä klindamysiinin ja streptogramiini B:n kanssa. Spiramysiinin (makrolidi, jolla 16-jäseninen rengas) kohdalla ristiresistenssi on osittaista.

Ulomman solukalvon heikon läpäisevyyden vuoksi useimmat gramnegatiiviset lajit ovat luonnostaan resistenttejä makrolideille.

Herkkyytestauksen tulkintakriteerit

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) on vahvistanut mikrobilääkeherkkyyden testausta koskevat MIC-arvon (pienin bakteerin kasvun estävä pitoisuus) tulkintakriteerit atsitromysiinille, ja ne luetellaan täällä:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Hankitun resistenssin vallitsevuus

Joidenkin lajien kohdalla saattaa hankitun resistenssin vallitsevuudessa olla maantieteellistä ja ajallista vaihtelua, joten paikallinen tieto resistenssistä on toivottavaa, erityisesti vaikeita infektioita hoidettaessa. Tarvittaessa tulee pyytää neuvoa asiantuntijoilta, jos paikallinen resistenssin vallitsevuus on sellainen, että lääkkeen käytöstä saatava hyöty ainakin joidenkin infektiotyyppien hoidossa on kyseenalainen. Erityisesti vaikeiden infektioiden yhteydessä tai hoidon epäonnistuessaa on pyrittävä tekemään mikrobiologinen diagnoosi sekä tunnistamaan taudinaiheuttaja ja määrittämään sen herkkyys atsitromysiinille.

Taulukko 4: Hankitun resistenssin vallitsevuus

Yleisesti herkät lajit
<i>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</i>

<i>Mycobacterium avium</i> -kompleksi [°]
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> [°]
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Anaerobiset mikro-organismit</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Tannerella forsythia</i>
<i>Treponema denticola</i>
<i>Muut mikro-organismit</i>
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (aiemmin <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>)
<i>Chlamydia trachomatis</i> [°]
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°]
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
<i>Prevotella intermedia</i>
Lajit, joiden kohdalla hankittu resistenssi saattaa olla ongelma
<i>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺⁺
Viridans-ryhmän streptokokit
<i>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Anaerobiset mikro-organismit</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Luonnostaan resistentit organismit
<i>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Anaerobiset mikro-organismit</i>
<i>Bacteroides</i> spp.

[°]Päivitettyjä tietoja ei ollut saatavilla taulukoiden julkaisuajankohtana. Ensisijaisessa kirjallisuudessa, tavanomaisessa tieteellisessä kirjallisuudessa ja hoitosuosituksissa kyseisen mikro-organismin oletetaan olevan herkkä.

⁺Ainakin yhdellä alueella resistenssin esiintyvyys on suurempi kuin 50 % metisilliinille resistentin *Staphylococcus aureus* -bakteerin osalta.

⁺⁺Penisilliinille herkät *Streptococcus pneumoniae* -kannat ovat todennäköisemmin herkkiä atsitromysiiniin kuin penisilliinille resistentit *Streptococcus pneumoniae* -kannat.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin paastotilassa atsitromysiiniä 500 mg oraalisuspensionona (40 mg/ml), 1000 mg jauheena oraalisuspensiota varten, 500 mg (2 x 250 mg) tabletteina tai 1000 mg (4 x 250 mg) kapseleina, huippupitoisuus seerumissa ($C_{\max}$) oli oraalisuspensiota saaneilla 0,29 mg/l, jauhetta oraalisuspensiota varten saaneilla 0,75 mg/l, tabletteja saaneilla 0,34 mg/l ja kapseleita saaneilla 1,07 mg/l. Annettaessa atsitromysiiniä suun kautta aika huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa ($T_{\max}$) on 2–3 tuntia. Kun terveille vapaaehtoisille annettiin paastotilassa 500 mg oraalisuspensiota tai 1000 mg jauhetta oraalisuspensiota varten annospussissa, keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus oli 37 % oraalisuspensiota saaneilla ja 44 % jauhetta oraalisuspensiota varten saaneilla.

Ruoan vaikutus atsitromysiinin suhteelliseen oraaliseseen hyötyosuuteen riippuu käytettävästä lääkemuoosta. Kun atsitromysiiniä annettiin 500 mg oraalisuspensionona (40 mg/ml), 1000 mg jauheena oraalisuspensiota varten tai 500 mg suun kautta tabletteina (2 x 250 mg), altistus runsasrasvaisen aterian jälkeen oli samankaltainen kuin altistus paastotilassa. Kun annettiin 500 mg:n (2 x 250 mg:n) kerta-annos kapseleina, keskimääräinen $C_{\max}$ -arvo oli runsasrasvaisen aterian jälkeen 52 % pienempi ja AUC_{0-24} -arvo 43 % pienempi kuin paastotilassa.

Taulukossa 5 on esitetty terveiden aikuisten vapaaehtoisten keskimääräiset (keskihajonta) farmakokineettiset parametrit tabletteja ja kapseleita koskevien tavanomaisten hoito-ohjelmien jälkeen.

Taulukko 5: Atsitromysiinin AUC_{0-24} - ja $C_{\max}$ -arvot kolmen ja viiden päivän hoito-ohjelmien viimeisen annoksen ottamispäivänä

Hoito-ohjelma, lääkemuo	AUC_{0-24} (mikrog•h/ml)	$C_{\max}$ (mikrog/ml)
3 päivän hoito-ohjelma (500 mg päivittäin), tabletti	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)
5 päivän hoito-ohjelma (500 mg päivänä 1, 250 mg päivinä 2–5), tabletti	0,80 (0,42)	0,18 (0,10)
5 päivän hoito-ohjelma (500 mg päivänä 1, 250 mg päivinä 2–5), kapseli	2,1 (0,6)	0,24 (0,08)

Jakautuminen

Atsitromysiini jakautuu laajasti ja nopeasti plasmasta ekstravaskulaaritilaan, mukaan lukien kudoksiin, kuten nielurisojen ja keuhkojen kudoksiin ja gynekologisiin kudoksiin, sekä intrasellulaaritilaan, erityisesti polymorfonukleaarisiin leukosyytteihin, makrofageihin ja monosyytteihin.

Farmakokineettisissä tutkimuksissa tietyissä kudoksissa on havaittu huomattavasti suurentuneita atsitromysiinipitoisuuksia (jopa 50-kertaisia verrattuna plasmassa havaittuun huippupitoisuuteen). Tämä osoittaa, että aine sitoutuu laajasti näihin kudoksiin (vakaan tilan jakautumistilavuus on 23–31 l/kg). Intrasellulaaritalasta ekstrasellulaaritilaan ja plasmaan uudelleenjakautumisvaiheesta voi seurata, että hoidon päättymisen jälkeen on pieniä pitoisuuksia tavanomaista pidempään.

Atsitromysiini sitoutuu vähäisessä määrin plasman proteiineihin, pääasiassa happamaan alfa-1-glykoproteiiniin, ja sitoutuminen vähenee antibioottipitoisuuksien suurentuessa: proteiinien sitoutuminen 50 % pitoisuuden ollessa 0,05 mg/l, 23 % pitoisuuden ollessa 0,1 mg/l ja 7 % pitoisuuden ollessa 1 mg/l.

Biotransformaatio

Atsitromysiini metaboloituu minimaalisesti maksassa. Ensisijainen biotransformaatioreitti on desosamiinisokerin N-demetylaatio. Muita reittejä ovat O-demetylaatio, kladinoosin hydrolyysi (kladinoosisokerin dekonjugaatio) sekä desosamiinisokeri- ja makrolidirenkaiden hydroksylaatio.

Ei ole näyttöä kliinisesti merkittävästä maksan sytokromi CYP3A4 -entsyymin induktiosta tai estosta sytokromi-metaboliittikompleksin muodostumisen kautta. Myöskään atsitromysiinin itse indusoimaa metaboliaa tämän reitin kautta ei ole todettu.

Eliminaatio

Atsitromysiini eliminoiduu pääasiassa erittymällä (aktiivisesti) sapen kautta enimmäkseen muuttumattomana lääkeaineena, mutta myös metaboliitteina, joilla ei ole antibakteerista aktiivisuutta. Erittyminen virtsaan on vähäinen eliminaatioreitti: alle 6 % suun kautta otetusta annoksesta ja noin 20 % systeemiseen verenkiertoon pääsevästä lääkeaineesta erittyy virtsaan. Yli 50 % ulosteiden kautta ja 12 % virtsan kautta erittyvästä lääkkeestä erittyy muuttumattomana yhdisteenä.

Yhden 500 mg:n atsitromysiiniannoksen annon jälkeen plasman puhdistuman arvioitiin olevan 630 ml/min ja terminaalisen puoliintumisajan noin 68 tuntia. Munuaispuhdistuma on yleensä 100–189 ml/min eli huomattavasti pienempi kuin plasmapuhdistuma, kuten oletettua, sillä munuaisreitin osuus eliminaatiossa on suhteellisen vähäinen.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Kun suun kautta annettiin välittömästi lääkeainetta vapauttavaa lääkemuotoa, AUC_{0-24} - ja C_{max} -arvojen havaittiin muuttuvan suhteessa annokseen 250–1000 mg:n annoksilla.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Atsitromysiinin farmakokinetiikkaa suun kautta annetun 1,0 g:n atsitromysiinikerta-annoksen (4 x 250 mg:n kapseli) jälkeen tutkittiin 43 aikuisella (21–85-vuotiaalla), joiden glomerulusten suodatusnopeus (GFR) oli > 80 ml/min (n = 12), 10–80 ml/min (n = 12) tai < 10 ml/min (n = 19).

Tutkittavilla, joiden GFR oli 10–80 ml/min, ei havaittu vaikutusta atsitromysiinin farmakokinetiikkaan (keskimääräinen C_{max} 5,1 % suurempi ja AUC_{0-120} 4,2 % suurempi verrattuna tutkittaviin, joiden GFR oli > 80 ml/min). Tutkittavilla, joiden GFR oli < 10 ml/min, keskimääräinen C_{max} oli 61 % suurempi ja AUC_{0-120} oli 35 % suurempi verrattuna tutkittaviin, joiden GFR oli > 80 ml/min.

Dialyysipotilaista ei ole saatavilla tietoja, mutta eliminointumismekanisminsa vuoksi atsitromysiini ei todennäköisesti poistu elimistöstä merkittävästi dialyysissä.

Maksan vajaatoiminta

Atsitromysiinin farmakokinetiikkaa tutkittiin 22 aikuisella sen jälkeen, kun suun kautta oli annettu 500 mg:n kerta-annos atsitromysiiniä (2 x 250 mg:n kapseli) tutkittaville, joilla oli normaali maksan toiminta (n = 6), Child–Pugh-luokka A (n = 10) tai Child–Pugh-luokka B (n = 6). Atsitromysiinin farmakokinetiikkaa tarkasteltaessa tutkittavilla, joilla oli Child–Pugh-luokka A tai B, AUC_{0-inf} -arvo oli 3 % (luokka A) tai 19 % (luokka B) pienempi ja C_{max} -arvo oli 34 % (luokka A) tai 72 % (luokka B) suurempi kuin tutkittavilla, joilla oli normaali maksan toiminta.

Läkkäät

lääkällä vapaaehtoisilla (> 65-vuotiailla), joille annettiin paastotilassa atsitromysiiniä 500 mg (2 x 250 mg kapselia) päivänä 1 ja sen jälkeen 250 mg päivinä 2–5, AUC_{0–24}-arvo oli 3,0 mikrog•h/ml päivänä 1 ja 2,7 mikrog•h/ml päivänä 5. Päivänä 5 havaittiin 29 % suurempia AUC_{0–24}-arvoja, 8 % suurempia C_{max}-arvoja ja 37,5 % suurempia T_{max}-arvoja kuin nuoremmilla vapaaehtoisilla (< 40-vuotiailla). Koska näiden erojen ei katsota oleva kliinisesti merkitseviä, iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa, jos munuaisten ja maksan toiminta on normaali.

Pediatriset potilaat

Atsitromysiinioraalisuspension farmakokinetiikkaa on tutkittu 14:llä 6–15-vuotiaalla nielutulehdusta ja 7:llä 1–5-vuotiaalla välikorvatulehdusta sairastavalla lapsella. Näissä kahdessa tutkimuksessa atsitromysiiniä annettiin oraalisuspensionä 10 mg/kg päivänä 1 ja sen jälkeen 5 mg/kg päivinä 2–5. Viiden päivän hoidon jälkeen keskimääräinen AUC_{0–24}-arvo oli 3,1 mikrog•h/ml 6–15-vuotiaalla lapsilla ja 1,8 mikrog•h/ml 1–5-vuotiaalla lapsilla. 6–15-vuotiaalla lapsilla keskimääräinen C_{max}-arvo oli 0,38 mikrog/ml ja sitä vastaava keskimääräinen T_{max}-arvo oli 2,4 tuntia. 1–5-vuotiaalla lapsilla keskimääräinen C_{max}-arvo oli 0,22 mikrog/ml ja sitä vastaava keskimääräinen T_{max}-arvo oli 1,9 tuntia. Keskimääräiset C_{max}- ja AUC_{0–24}-arvot ovat 6–15-vuotiaalla lapsilla 1,7 kertaa suurempia kuin 1–4-vuotiaalla lapsilla.

Kolmen päivän hoitokuurina annetun atsitromysiinioraalisuspension farmakokinetiikkaa on arvioitu myös annettaessa oraalisuspensiota annoksena 10 mg/kg päivittäin 16:lle 6 kuukauden – 10 vuoden ikäiselle lapselle, joilla oli bakteeri-infektioita. Keskimääräinen AUC_{0–24}-arvo 7:llä 2–4-vuotiaalla lapsella oli 2,90 mikrog•h/ml, ja 8:lla 5–10-vuotiaalla lapsella se oli 2,08 mikrog•h/ml. Yksittäisellä 6 kuukauden – 2 vuoden ikäisten ryhmään kuuluneella lapsella ilmoitettiin pieni AUC_{0–24}-arvo, 0,74 mikrog•h/ml.

Atsitromysiinikerta-annoksen farmakokinetiikkaa pediatriisilla potilailla, joille on annettu 30 mg/kg:n annoksia, ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viitanneet sellaisiin selvästi ihmisille merkityksellisiin haittavaikutuksiin, joita ei olisi jo käsitelty valmisteyhteenvedon muissa kohdissa.

Fosfolipidoosia (fosfolipidien kertymistä solujen sisään) on havaittu useissa hiirten, rottien ja koirien kudoksissa useiden atsitromysiiniannosten annon jälkeen. Fosfolipidoosia on havaittu yhtä laajasti vastasyntyneiden rottien ja koirien kudoksissa. Vaikutuksen on osoitettu menevän ohi atsitromysiinihoidon lopettamisen jälkeen. Tämän löydöksen merkitystä yleisesti ihmisille ei tunneta.

Alkiotoksisia vaikutuksia selvittäneissä eläinkokeissa, joissa käytettiin emolle enintään kohtalaisen toksisia annoksia (2–3-kertaisia annoksia verrattuna aikuisille suositeltuun päivittäiseen enimmäisannokseen 500 mg kehon pinta-alan perusteella), hiirillä ja rotilla ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Atsitromysiinin osoitettiin läpäisevän istukan. Rotilla atsitromysiiniannosten 100 mg/kg/vrk ja 200 mg/kg/vrk (2–3-kertaisten annosten verrattuna aikuisille suositeltuun päivittäiseen enimmäisannokseen 500 mg kehon pinta-alan perusteella) antaminen johti sikiön luunmuodostuksen ja emon painonnousun lievään viivästymiseen. Peri- ja postnataalitutkimuksissa rotilla havaittiin lievää jälkeenjääneisyyttä, kun niille oli annettu atsitromysiiniä annoksina 200 mg/kg/vrk (kolminkertaisia annoksia verrattuna aikuisille suositeltuun päivittäiseen enimmäisannokseen 500 mg kehon pinta-alan perusteella).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Esigelatinoitu tärkkelys
Kalsiumfosfaatti, kaksiemäksinen, vedetön
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti
Natriumlauryylisulfaatti

Kalvopäällyste
Hypromelloosi
Laktoosi
Triasetiini
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

4, 6 ja 100 tabletin läpipainopakkaukset.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTELUVAN NUMERO

12016

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4.9.1995
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8.3.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.7.2026