

Liite III

Muutokset valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin

Huomautus:

Nämä muutokset valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin on tehty referraalimenettelyn tuloksena.

Jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset voivat tarvittaessa myöhemmin päivittää valmistetietoja yhteistyössä vertailujäsenvaltion kanssa direktiivin 2001/83/EY III osaston 4 luvun kohdalla kuvattujen menettelyjen mukaisesti.

Muutokset valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin

Nykyisiä valmistetietoja muutetaan (lisäämällä, korvaamalla tai poistamalla tekstiä tarvittaessa) sovitun sanamuodon mukaisesti jäljempänä esitetyllä tavalla.

VALMISTEYHTEENVETO

**Kiinteät, suun kautta otettavat lääke muodot (kalvopäällysteiset tabletit ja kovat kapselit)
(hyväksytyt vahvuudet: 125 mg, 250 mg, 500 mg, 600 mg) ja
dispergoituvat tabletit (hyväksytyt vahvuudet: 250 mg, 500 mg, 600 mg, 1000 mg)**

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti. Käyttöaiheet sisällytetään vain, jos valmiste on jo hyväksytty kyseisen sairauden hoitoon.

Seuraaviin käyttöaiheisiin liittyvät tekstit pitää poistaa kauttaaltaan:

- *Helicobacter pylorin* aiheuttamat mahalaukan ja pohjukaissuolen infektiot
- (keskivaikean) *acne vulgariksen* hoito
- eosinofiilisen ja muun kuin eosinofiilisen astman pahenemisen ehkäisy].

<Kauppanimi> on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon aikuisille ja vähintään 45 kg painaville nuorille (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- akuutti streptokokin aiheuttama tonsilliitti ja faryngiitti
- akuutti bakteerin aiheuttama sinuiitti
- akuutti bakteerin aiheuttama välikorvatulehdus
- avosyntyinen keuhkokuume
- akuutit ihon ja ihon rakenteiden bakteeri-infektiot
- erythema migrans (varhaisvaiheen paikallinen Lymen tauti)
- hampaanvieruspaiseet ja parodontiitti
- virtsaputkitulehdus ja kohdunkaulan tulehdus, jonka aiheuttaja on *Chlamydia trachomatis*
- virtsaputkitulehdus ja kohdunkaulan tulehdus, jonka aiheuttaja on *Neisseria gonorrhoeae*; yhdistelmänä jonkin toisen sopivan bakteerilääkkeen (kuten keftiaksonin) kanssa
- krooninen eturauhastulehdus, jonka aiheuttaja on *Chlamydia trachomatis*
- pehmeä sankkeri
- disseminoitunut *Mycobacterium avium* -kompleksin (DMAC) aiheuttama infektio henkilöillä, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio; yhdistelmänä etambutolin kanssa.

<Kauppanimi> on tarkoitettu myös *Mycobacterium avium* -kompleksin (MAC) aiheuttamien infektioiden estohoitoon HIV-infektion saaneilla henkilöillä, joilla immunitetin elpyminen on puutteellista.

<Kauppanimi> on tarkoitettu aikuispotilaille kroonisen bronkiitin äkillisen pahenemisen tai sisäsynnytintulehduksen hoitoon; jälkimmäisessä tapauksessa aina yhdistelmänä muiden sopivien bakteerilääkkeiden (kuten metronidatsolin) kanssa.

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

Annostus

Aikuiset ja vähintään 45 kg painavat nuoret

Ätsitromysiiniä annetaan päivittäin kerta-annos.

[Taulukon 1 annossuosistusten on vastattava kohdan 3 ja kohdan 4.1 tietoja: Taulukkoon pitää sisällyttää vain hyväksytyjä käyttöaiheita koskevat annostustiedot. Viiden päivän hoito-ohjelman tiedot pitää sisällyttää jäljempänä olevaan annostaulukkoon vain, jos se soveltuu käytettäessä kyseessä olevaa valmistetta (esim. 250 mg:n tabletteja tai 500 mg:n tabletteja, joissa on jakouurre tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin).]

Taulukko 1: Annossuositukset aikuisille ja vähintään 45 kg painaville nuorille

Käyttöaihe	Ätsitromysiinihoito-ohjelma
Akuutti streptokokin aiheuttama tonsilliitti ja faryngiitti	
Akuutti bakteerin aiheuttama sinuiitti	500 mg/vrk kolmen päivän ajan
Akuutti bakteerin aiheuttama välikorvatulehdus	tai 500 mg päivänä 1, minkä jälkeen 250 mg/vrk päivinä 2–5
Kroonisen bronkiitin äkillinen paheneminen*	
Avosyntyinen keuhkokuume [#]	
Akuutit ihon ja ihon rakenteiden bakteeri-infektiot	
Hampaanvieruspaiseet ja parodontiitti	
Erythema migrans (varhaisvaiheen paikallinen Lymen tauti)	1000 mg päivänä 1, minkä jälkeen 500 mg/vrk päivinä 2–10
Virtsaputkitulehdus ja kohdunkaulan tulehdus, jonka aiheuttaja on <i>Chlamydia trachomatis</i>	1000 mg kerta-annoksena
Virtsaputkitulehdus ja kohdunkaulan tulehdus, jonka aiheuttaja on <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ; yhdistelmänä jonkin toisen sopivan bakteerilääkkeen (kuten keftiaksonin) kanssa	1000 mg tai 2000 mg* kerta-annoksena
Sisäsynnytintulehdus; yhdistelmänä muiden sopivien lääkkeiden (kuten metronidatsolin) kanssa* ⁺	Vain vaihdettaessa suun kautta otettavaan valmisteeseen laskimoon annon jälkeen, jos kliinisesti aiheellista: 250 mg kerran päivässä siten, että lääkekuurin kokonaiskesto 7 päivää
Krooninen eturauhastulehdus, jonka aiheuttaja on <i>Chlamydia</i>	500 mg/vrk kolmena peräkkäisenä päivänä viikossa kolmen viikon ajan (kokonaisannos: 4500 mg)

<i>trachomatis</i>	
Pehmeä sankkeri	1000 mg kerta-annoksena
Disseminoituneen <i>Mycobacterium avium</i> -kompleksin (DMAC) aiheuttaman infektion hoito henkilöillä, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio (yhdistelmänä etambutolin kanssa)	<500 mg> tai <600 mg> kerran päivässä
<i>Mycobacterium avium</i> -kompleksin (MAC) aiheuttamien infektioiden estohoito HIV-infektion saaneilla henkilöillä, joilla immuniteetin elpyminen on puutteellista	<1200 mg> tai <1250 mg> kerran viikossa
* 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 lääkemuotojen valmisteyhteenvedosta). + Suun kautta otettavaa atsitromysiiniä ei pidä käyttää sisäsynnytintulehduksen aloitushoitona (ks. lisätietoja atsitromysiinin laskimoon annettavien lääkemuotojen 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

[Jos valmiste on tarkoitettu sisäsynnytintulehduksen hoitoon aikuispotilaille]

<Kauppanimi>-valmisteen turvallisuutta ja tehoa teini-ikäisten tyttöjen sisäsynnytintulehduksen hoidossa ei ole varmistettu.

[Jos valmiste on tarkoitettu kroonisen bronkiitin äkillisen pahenemisen hoitoon aikuispotilaille]

Ei ole asianmukaista käyttää <Kauppanimi>-valmistetta pediatrialle potilaille kroonisen bronkiitin äkillisen pahenemisen hoitoon.

[Jos valmiste on tarkoitettu Mycobacterium avium -kompleksin aiheuttamien infektioiden hoitoon ja/tai estohoitoon]

<Kauppanimi>-valmisteen turvallisuutta ja tehoa <12 vuoden ikäisille pediatrialle potilaille Mycobacterium avium -kompleksin aiheuttamien infektioiden ennaltaehkäisyssä tai hoidossa ei ole varmistettu.

[Tabletit/kapselit: Kaikkiin mainittuina lääkemuotoina saatavana oleviin lääkevalmisteisiin pitää sisällyttää seuraavat tiedot]

Saatavissa on muita lääkemuotoja, jotka voivat sopia paremmin potilaille, jotka eivät pysty nielemään <tabletteja/kapseleita>, ja alle 45 kg painaville pediatrialle potilaille.

[Dispergoituvat tabletit: Kaikkiin mainittuna lääkemuotona saatavana oleviin lääkevalmisteisiin pitää sisällyttää seuraavat tiedot]

Saatavissa on muita lääkevalmisteita, joiden vahvuus sopii paremmin alle 45 kg painaville pediatrialle potilaille.

Antotapa

[Valittava sopivat valmistekohtaiset tiedot kohdan 3 tietojen mukaisesti; jos valmisteyhteenvedo kattaa useita vahvuuksia ja/tai lääkemuotoja, tiedoissa on mainittava lääkemuodon sijaan kauppanimi.]

[Tabletit (joissa ei ole jakouurretta)]

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.

[Tabletit (joissa on jakouurre vain nielemisen helpottamiseksi)]

Suun kautta.

Tabletit voi ottaa ruuan kanssa tai ilman sitä. Jos lääke otetaan juuri ennen ruokaa, maha-suolikanava voi sietää sitä paremmin.

Tabletit tulee niellä kokonaisina tai ne voi jakaa nielemisen helpottamiseksi; otetaan päivittäin kerta-annoksena.

[Tabletit (joissa on jakouurre annoksen säätämistä varten)]

Suun kautta.

Tabletit voi ottaa ruuan kanssa tai ilman sitä. Jos lääke otetaan juuri ennen ruokaa, maha-suolikanava voi sietää sitä paremmin.

Tabletit voi puolittaa kahteen yhtä suureen osaan annoksen säätämiseksi. Koko tabletti tai tabletin puolikas otetaan päivittäin kerta-annoksena annossuositusten mukaisesti.

[Kovat kapselit]

Suun kautta.

Kapselit tulee niellä kokonaisina päivittäin otettavana kerta-annoksena joko vähintään tuntia ennen ruokailua tai kaksi tuntia sen jälkeen.

[Dispergoituvat tabletit (joista on yhteensopivuutta ja määrää koskevia tietoja)]

Suun kautta.

Tabletti dispergoidaan riittävään määrään (vähintään 30 ml:aan) nestettä, kuten veteen tai omena- tai appelsiinimehuun, jota sekoitetaan, kunnes muodostuu hienojakoinen suspensio. Suspensio on otettava heti. Mahdollinen jäljelle jäänyt suspensio on suspendoitava uudelleen pieneen vesimäärään ja nieltävä. Suspension voi ottaa ruuan kanssa tai ilman sitä. Jos lääke otetaan juuri ennen ruokaa, maha-suolikanava voi sietää sitä paremmin.

[Dispergoituvat tabletit (joista ei ole yhteensopivuutta ja määrää koskevia tietoja)]

Suun kautta.

Kokonainen tabletti dispergoidaan sekoittamalla lasilliseen vettä, jota sekoitetaan, kunnes muodostuu hienojakoinen suspensio. Suspensio on otettava heti. Mahdollinen jäljelle jäänyt suspensio on suspendoitava uudelleen pieneen vesimäärään ja nieltävä. Suspension voi ottaa ruuan kanssa tai ilman sitä. Jos lääke otetaan juuri ennen ruokaa, maha-suolikanava voi sietää sitä paremmin.

4.3 Vasta-aiheet

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

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 nekrolyysiä, lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilistä yliherkkyysoireyhtymää (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 proarytminen 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 lievistä 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 kuuluvalle atsitromysiinille (ks. kohta 5.1). Tästä syystä atsitromysiiniä ei suositella komplisoitumattoman tippurin eikä sisäsynnytintulehduksen hoitoon, ellei taudinaiheuttajan herkkyyttä atsitromysiinille ole varmistettu laboratorikokeilla. 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 infektoita, on aloitettava asianmukainen bakteerilääkehoito ja mikrobiologiset seurantakokeet.

Myasthenia gravis

Atsitromysiinihoitoa 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.

<Apuaaine(et), joiden vaikutus tunnetaan>

[QRD-templaatin mukaisesti tähän kohtaan pitää lisätä varoitus apuaaineista, joilla voi olla ei-toivottuja haittavaikutuksia esimerkiksi potilaille, joilla on tiettyjä aineenvaihduntahäiriöitä (kuten fenyyliketonuria, fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, sakkaroosi-isomaltasasiinipuutos) tai allergioita. Kunkin myyntiluvan haltijan pitää mainita asianmukainen apuaaine (asianmukaiset apuaaineet) ja kyseistä lääkeainetta (kyseisiä lääkeainemuotoja) koskeva varoitus (koskevat varoitukset).]

<Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.>

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

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 terapeuttinen 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 terapeuttinen 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. dofetiliidi, amiodaroni ja sotaloli), psykoosilääkkeet (esim. pimotsidi), masennuslääkkeet (esim. sitalopraami), fluorokinolonit (esim. moksifloksasiini ja levofloksasiini), sisapridi, klorokiini ja hydroksiklorokiini.

Yhteenveto 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	Atsitromysiini: – Atorvastatiini: ↔ AUC ↔ C _{max}	Atorvastatiini on CYP3A4:n ja P-gp:n substraatti.	Varovaisuutta on noudatettava, sillä markkinoille tulon jälkeen on raportoitu raskauden tapauksia potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti atsitromysiiniä ja statiineja.

suun kautta kerran päivässä.			
Siklosporiini (immunosuppressantti) 500 mg atsitromysiiniä suun kautta kerran päivässä kolmen päivän ajan. 10 mg/kg siklosporiinia suun kautta kerta-annoksena.	Atsitromysiini: – Siklosporiini: ↔ AUC ↑C _{max} 24 %	Siklosporiini on CYP3A4:n ja P-gp:n substraatti, jolla on kapea terapeuttinen indeksi ja/tai joka kilpailee erittymisestä sapen kautta.	Kliinistä ja lääkeainepitoisuuksien seurantaa on tehtävä 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)	– <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)	– <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 kumariinityyppisten 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, metyyliprednisolonin, 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

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

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 atsitromysiinaltistuksen 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 sieninfektioita 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

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

<Kauppanimi>-valmisteella 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

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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.

[tiedot *Mycobacterium avium* -kompleksin aiheuttamien infektioiden hoitoon ja/tai estohoitoon liittyvistä haittavaikutuksista pitää sisällyttää taulukkoon vain, jos valmiste on tarkoitettu käytettäväksi näissä hoidoissa]

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 esiintyvyydenluokassa 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 Sammas		
Veri ja imukudos		Lymfosyyttimäärän pieneneminen Eosinofiilimäärän suureneminen Basofiilimäärän suureneminen Monosyyttimäärän suureneminen Neutrofiilimäärän suureneminen	Leukopenia Neutropenia Eosinofilia Verihiutalemäärän suureneminen Hematokriittiarvon pieneneminen		Trombosytopenia Hemolyyttinen anemia

Immuunijärjestelmä			Angioedeema Yliherkkyys (ks. kohta 4.4)		Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Ruokahalun heikkeneminen ^{#2}		
Psyykkiset häiriöt			Hermostuneisuus Unettomuus	Agitaatio	Ahdistuneisuus Sekavuustila Hallusinaatio Aggressio
Hermosto		Päänsärky	Heitehuimaus ^{#2} Makuhäiriö ^{#2} Parestesiat ^{#2} Uneliaisuus		Myasthenia gravis (ks. kohta 4.4) Kouristuskohtaus Haju-aistittomuus Maistamiskyvyttömyys Hypestesia ^{#3} Psykomotorinen yliaktiivisuus Hajuharha Pyörtyminen
Silmät			Näkökyvyn heikkeneminen ^{#2}		
Kuulo ja tasapainoelin			Korvasairaus Kiertohuimaus		Kuurous ^{#2} Huonokuuloisuus ^{#3} Tinnitus ^{#3}
Sydän			Sydämen- tykytykset		Kääntyvien kärkeiden takykardia (ks. kohta 4.4) Rytmihäiriö, mukaan lukien kammio-takykardia (ks. kohta 4.4) Sydänsähkökäyrässä pidentynyt QT-aika (ks. kohta 4.4)
Verisuonisto			Kuumat aallot		Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengenahdistus		

			Hengityselin- sairaus Nenäverenvuo- to		
Ruoansulatus- elimistö	Ripuli Epämukavat tuntemukset vatsassa*	Oksentelu Vatsakipu ^{#1} Pahoinvointi ^{#1}	Gastriitti Ummetus Dyspepsia Nielemishäiriö Vatsan turvotus Suun kuivuminen Suun haavaumat Syljen liikaeritys Röyhtäily Ilmavaivat ^{#1}		Haimatulehdus Pseudomembraanoinen koliitti (ks. kohta 4.4) Kielen värimuutos
Maksa ja sappi			Maksatulehdus * Aspartaatti- aminotransfera- asiarvon suureneminen Alaniini- aminotransfera- asiarvon suureneminen Veren bilirubiiniarvo n suureneminen Veren alkalisen fosfataasiarvo n suureneminen	Poikkeava maksan toiminta Kolestaattinen keltaisuus	Maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4) Fulminantti maksatulehdus Maksanekroosi
Iho ja ihonalainen kudos			Ihottuma ^{#2} Kutina ^{#2} Nokkosihottu- ma Ihotulehdus Ihon kuivuminen Liikahikoilu	Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen yliherkkyys- oireyhtymä (DRESS) Valoherkkyys- reaktio ^{#3}	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Stevens- Johnsonin oireyhtymä ^{#3} Erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos			Nivelrikko Lihaskipu Selkäkipu Niskakipu		Nivelkipu ^{#2}

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 ^{#2} 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		

* Näitä haittavaikutuksia havaittiin vain, kun atsitromysiiniä annettiin *Mycobacterium avium* -kompleksin aiheuttamien infektioiden estohoitoon ja/tai hoitoon.

#1 *Mycobacterium avium* -kompleksin aiheuttamien infektioiden yhteydessä nämä haittavaikutukset olivat esiintyvyydeltään hyvin yleisiä (> 1/10).

#2 *Mycobacterium avium* -kompleksin aiheuttamien infektioiden yhteydessä nämä haittavaikutukset olivat esiintyvyydeltään yleisiä (> 1/100, < 1/10).

#3 *Mycobacterium avium* -kompleksin aiheuttamien infektioiden yhteydessä nämä haittavaikutukset olivat esiintyvyydeltään melko harvinaisia ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

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

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset 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 epäonnistuessa on pyrittävä tekemään mikrobiologinen diagnoosi sekä tunnistamaan taudinaiheuttaja ja määrittämään sen herkkyys atsitromysiinille.

[Vain lajit, jotka ovat hyväksytyjen käyttöaiheiden kannalta olennaisia, pitää sisällyttää jäljempänä olevaan taulukkoon. Esim. *Borrelia burgdorferi* pitää sisällyttää taulukkoon vain, jos lääkevalmiste on tarkoitettu Lymen taudin varhaisvaiheen hoitoon.]

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>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> °
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> °
<i>Chlamydophila psittaci</i>

<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
<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.

^oPäivitettyjä 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 herkkät *Streptococcus pneumoniae* -kannat ovat todennäköisemmin herkkiä atsitromysiiniin kuin penisilliinille resistentit *Streptococcus pneumoniae* -kannat.

5.2 Farmakokinetiikka

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

Imeytyminen

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin paastotilassa atsitromysiiniä 500 mg oraalisuspensiona (40 mg/ml), 1000 mg jauheena oraalisuspensiota varten, 500 mg (2 x 250 mg) tabletteina tai 1000 mg (4 x 250 mg) kapsleina, 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 kapsleita 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 oraaliseen hyötyosuuteen riippuu käytettävästä lääkemuodosta. Kun atsitromysiiniä annettiin 500 mg oraalisuspensiona (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, lääkekuoto	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). Intrasellulaaritilasta ekstrasellulaaritilaan ja plasmahan 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 suureutuessa: 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 eliminoituu 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 eliminoitumismekanisminsa 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.

Iäkkäät

Iäkkäillä 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

Atsitromysiinoraalisuspension farmakokinetiikkaa on tutkittu 14:llä 6–15-vuotiaalla nielutulehdesta ja 7:llä 1–5-vuotiaalla välikorvatulehdesta 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 hoitokuurinä annetun atsitromysiinoraalisuspension 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

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

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).

PAKKAUSSELOSTE

**Kiinteät, suun kautta otettavat lääke muodot (kalvopäällysteiset tabletit ja kovat kapselit)
(hyväksytyt vahvuudet: 125 mg, 250 mg, 500 mg, 600 mg) ja dispergoituvat tabletit (hyväksytyt
vahvuudet: 250 mg, 500 mg, 600 mg, 1000 mg)**

1. Mitä <Kauppanimi> on ja mihin sitä käytetään

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

<Kauppanimi>-valmisteen sisältämä vaikuttava aine on atsitromysiini. Atsitromysiini on makrolidien ryhmään kuuluva antibiootti, joka estää sille herkkien bakteerien kasvua.

<Kauppanimi>-valmistetta käytetään seuraavien infektioiden hoitoon:

Aikuiset ja vähintään 45 kg painavat nuoret

- Nielurisainfektiot (tonsilliitti) tai nielutulehdus (faryngiitti), joiden aiheuttaja on streptokokkibakteeri
- Nenän sivuonteloiden bakteeri-infektiot (sinuiitti)
- Välikorvan bakteeri-infektiot (välikorvatulehdus)
- Keuhkokuume (avosyntynen keuhkokuume, muualta kuin sairaalasta saatu)
- Ihon ja ihonalaisten kudosten bakteeri-infektiot
- Varhaisvaiheen paikallinen Lymen tauti (erythema migrans, jonka pääasiallinen aiheuttaja on puutiaisen purema)
- Ikenien bakteeri-infektiot (parodontiitti) tai paise ikenissä (hampaanvieruspaise)
- Virtsaputken ja kohdunkaulan infektiot, joiden aiheuttaja on *Chlamydia trachomatis* -bakteeri
- Virtsaputken ja kohdunkaulan infektiot, joiden aiheuttaja on *Neisseria gonorrhoeae* -bakteeri. <Kauppanimi>-valmistetta on käytettävä yhdistelmänä lääkärin tai apteekkihenkilökunnan valitseman toisen antibiootin kanssa.
- Krooninen eturauhastulehdus, jonka aiheuttaja on *Chlamydia trachomatis* -bakteeri
- Sukupuolielinten bakteeri-infektiot, joihin liittyy kivuliaita haavoja (pehmeä sankkeri)
- *Mycobacterium avium* -kompleksiin (MAC) kuuluvien bakteerien aiheuttamat infektiot henkilöillä, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio. <Kauppanimi>-valmistetta on käytettävä yhdistelmänä toisen antibiootin, etambutolin, kanssa.

<Kauppanimi>-valmistetta käytetään myös *Mycobacterium avium* -kompleksiin (MAC) kuuluvien bakteerien aiheuttamien infektioiden ennaltaehkäisyyn henkilöille, joilla on HIV-infektio.

Aikuiset

- Bakteeri-infektiot potilailla, joilla on pitkäaikainen keuhkotulehdus (krooninen bronkiitti)
- Kohdun, munanjohtimien ja munasarjojen bakteeri-infektiot (sisäsynnytintulehdus); aina yhdistelmänä lääkärin tai apteekkihenkilökunnan valitseman muun antibiootin (valitsemien muiden antibioottien) kanssa

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät <Kauppanimi>-valmistetta

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

Älä käytä <Kauppanimi>-valmistetta

- jos olet allerginen atsitromysiinille, erytromysiinille, mille tahansa makrolidien tai ketolidien ryhmään kuuluvalle antibiootille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät <Kauppanimi>-valmistetta, jos sinulla on tai on ollut jokin seuraavista sairauksista:

- sydänvaivat (kuten sydämen rytmihäiriöt tai sydämen vajaatoiminta) tai veren pieni kalium- tai magnesiumipitoisuus: nämä tilat voivat edesauttaa atsitromysiiniin liittyvien vakavien sydämeen kohdistuvien haittavaikutusten ilmaantumista
- maksaongelmat: lääkärin voi olla tarpeen seurata maksasi toimintaa tai lopettaa hoitosi
- vaikea ripuli muiden antibioottien antamisen jälkeen
- paikallinen lihasheikkous (myasthenia gravis), koska tämän sairauden oireet voivat pahentua hoidon aikana
- tai jos käytät torajyväjohdoksia, kuten ergotamiinia (käytetään migreenin hoitoon), koska näitä lääkkeitä ei saa käyttää yhdessä <Kauppanimi>-valmisteen kanssa.

Lopeta tämän lääkkeen käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin (ks. myös kohta 4 Vakavat haittavaikutukset)

- jos sinusta tuntuu, että sinulla on allerginen reaktio (esim. hengitysvaikeuksia, kasvojen tai kurkun turpoamista, ihottumaa, rakkulointia)
- jos havaitset mitä tahansa kohdassa 4 kuvattuja oireita, jotka liittyvät vakaviin ihoreaktioihin (mm. Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen yliherkkyysoireyhtymä [DRESS] ja akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi [AGEP]), joita on raportoitu atsitromysiinihoidon yhteydessä
- jos sinusta tuntuu, että sinulla on epänormaali sydämen syke tai sydämentykytyksiä, tunnet huimausta tai pyörryt käyttäessäsi <Kauppanimi>-valmistetta
- jos sinulle ilmaantuu maksaongelmien oireita (esim. tummaa virtsaa, ruokahaluttomuutta tai ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuutta)
- jos sinulle kehittyy vaikea ripuli hoidon aikana tai sen jälkeen. Älä ota mitään ripulilääkettä kysymättä ensin neuvoa lääkäriltä. Jos ripuli jatkuu tai alkaa uudelleen ensimmäisten hoidon jälkeisten viikkojen aikana, kerro asiasta lääkärille.

Superinfektio

Lääkäri voi tarkkailla sinua sellaisten muiden bakteeri- tai sieni-infektioiden oireiden varalta, joita ei voida hoitaa <Kauppanimi>-valmistella (superinfektio).

Sukupuoliteitse tarttuvat infektiot

Lääkäri voi teettää kokeita sulkeakseen pois mahdollisen kuppainfektion. Kuppa on sukupuoliteitse tarttuva tauti, ja jos sitä ei tunnisteta, tauti voi edetä ja taudin toteaminen viivästyä. Lisäksi jos sinulla todetaan sukupuoliteitse tarttuva bakteeri-infektio, lääkäri aloittaa seurannan laboratoriokokeilla, jotta hoidon onnistumista voidaan seurata.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkevalmistetta ei suositella, jos

- *[jos valmiste on tarkoitettu sisäsynnytintulehduksen hoitoon aikuisille]* olet alle 18-vuotias ja sinulla on todettu sisäsynnytintulehdus
- *[jos valmiste on tarkoitettu Mycobacterium avium -kompleksin aiheuttamien infektioiden ennaltaehkäisyyn tai hoitoon]* olet alle 12-vuotias ja sinulla on Mycobacterium avium -kompleksiin kuuluvien mikrobien aiheuttama infektio tai tällaisen infektion riski (koskee yleensä henkilöitä, joilla on HIV-infektio ja joiden elimistön puolustusjärjestelmä on heikentynyt), koska valmisteen tehoa ja turvallisuutta näissä tapauksissa ei ole tutkittu.

Jos painat alle 45 kg, saatavissa on muita atsitromysiiniä sisältäviä lääkevalmisteita, jotka voivat sopia sinulle paremmin.

Muut lääkevalmisteet ja <Kauppanimi>

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

<Kauppanimi>-valmisteen käyttämisestä samanaikaisesti joidenkin muiden lääkkeiden kanssa saattaa aiheutua haittavaikutuksia. Siksi on erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- atorvastatiini ja muut statiinien ryhmään kuuluvat lääkkeet (veren kolesterolipitoisuuden alentamiseen ja sydänsairauden, kuten sydänkohtauksen ja aivoverenkierron häiriön, ehkäisemiseen)
- siklosporiini (elimistön hylkimisreaktion ehkäisemiseen elinsiirron jälkeen)
- kolkisiini (kihdin ja perinnöllisen välimerenkuumeen hoitoon)
- dabigatraani (veritulppien ennaltaehkäisyyn ja hoitoon [antikoagulantti])
- digoksiini (sydänsairauksien hoitoon)
- varfariini tai vastaavat veren ohentamiseen käytettävät lääkkeet (antikoagulantit)
- lääkkeet, jotka voivat saada sydänlihaksen supistumaan ja rentoutumaan tavallista hitaammin (QT-ajan pidentyminen), kuten seuraavat:
 - kinidiini, prokaiiniamidi, dofetilidi, amiodaroni ja sotaloli (epäsäännöllisen sydämen sykkeen, kuten liian nopean tai hitaan lyöntitiheyden, hoitoon – sydämen rytmihäiriö)
 - pimotsidi (mielenterveyden häiriöiden hoitoon)
 - sitalopraami (masennuksen hoitoon)
 - moksifloksasiini ja levofloksasiini (antibiootteja)
 - sisapridi (maha-suolikanavan häiriöiden hoitoon)
 - hydroksiklorokiini tai klorokiini (autoimmuunisairauksien, kuten nivelreuman, hoitoon tai malarian hoitoon tai ennaltaehkäisyyn).

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Lääkäri päättää, tuleeko sinun käyttää tätä lääkettä raskauden aikana, vasta varmistettuaan, että hoidon hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit.

Imetys

<Kauppanimi> erittyy äidinmaitoon. Tämän vuoksi lääkäri päättää, pitääkö sinun lopettaa imetys vai pidättäytyä <Kauppanimi>-hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt sinulle.

Ajaminen ja koneiden käyttö

<Kauppanimi>-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

<Kauppanimi>-valmisteen on raportoitu aiheuttaneen joillekin ihmisille heitehuimausta, uneliaisuutta ja kouristuskohauksia sekä näkö- ja kuulo-ongelmia. Nämä mahdolliset haittavaikutukset voivat vaikuttaa kykyysi ajaa ajoneuvoja ja käyttää koneita.

<<Kauppanimi> sisältää {apuaineen/apuaineiden nimi/nimet}>

[QRD-templaatin mukaisesti tähän kohtaan pitää lisätä varoitus apuaineista, joilla voi olla ei-toivottuja haittavaikutuksia esimerkiksi potilaille, joilla on tiettyjä aineenvaihduntahäiriöitä (kuten fenyyliketonuria, fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, sakkaroosi-isomaltaasin puutos) tai allergioita. Kunkin myyntiluvan haltijan pitää mainita asianmukainen apuaine (asianmukaiset apuaineet) ja kyseistä lääkemuotoa (kyseisiä lääkemuotoja) koskeva varoitus (koskevat varoitukset).]

3. Miten <Kauppanimi>-valmistetta otetaan

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

<Kauppanimi>-valmisteen päivittäin otettava määrä riippuu hoidettavasta bakteeri-infektiosta ja lääkekuurista, jota lääkäri tai apteekkihenkilökunta on kehottanut noudattamaan.

[Jäljempänä olevan taulukon annossuosituksiin pitää sisällyttää vain kohdassa 1 mainittuja käyttöaiheita koskevat annostustiedot. Viiden päivän hoito-ohjelman tiedot pitää sisällyttää taulukkoon vain, jos se soveltuu käytettäessä kyseessä olevaa valmistetta (esim. 250 mg:n tabletteja tai 500 mg:n tabletteja, joissa on jakouurre tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin).]

Aikuiset ja vähintään 45 kg painavat nuoret

Infektio	Atsitromysiinikuuri
Nielurisainfektiot (tonsilliitti) tai nielutulehdus (faryngiitti), joiden aiheuttaja on streptokokkibakteeri	Näitä infektioita hoidetaan kolmen tai viiden päivän lääkekuurilla, ja kunkin kuurin aikana päivittäin otettava <Kauppanimi>-valmisteen määrä on kuvattu jäljempänä.
Nenän sivuonteloiden bakteeri-infektiot (sinuiitti)	<i>Kolmen päivän lääkekuuri</i> 500 mg kerran päivässä kolmen päivän ajan
Välikorvan bakteeri-infektiot (välikorvatulehdus)	<i>Viiden päivän lääkekuuri</i> 500 mg hoidon ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 250 mg kerran päivässä neljän seuraavan päivän ajan
Bakteeri-infektiot potilailla, joilla on pitkäaikainen keuhkotulehdus (krooninen bronkiitti)*	
Keuhkokuume (avosyntyinen keuhkokuume, muualta kuin sairaalasta saatu) [#]	
Ihon ja ihonalaisten kudosten bakteeri-infektiot	
Ikenien bakteeri-infektiot (parodontiitti) tai paise ikenissä (hampaanvieruspaise)	
Varhaisvaiheen paikallinen Lymen tauti (erythema migrans, jonka pääasiallinen aiheuttaja on puutiaisen purema)	1000 mg hoidon ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 500 mg kerran päivässä yhdeksän seuraavan päivän ajan
Virtsaputken ja kohdunkaulan infektiot, joiden aiheuttaja on <i>Chlamydia trachomatis</i> -bakteeri	1000 mg kerta-annoksena
Virtsaputken ja kohdunkaulan infektiot, joiden aiheuttaja on <i>Neisseria gonorrhoeae</i> -bakteeri.	1000 mg tai 2000 mg* kerta-annoksena

<Kauppanimi>-valmistetta käytetään yhdistelmänä lääkärin tai apteekkihenkilökunnan valitseman toisen antibiootin kanssa.	
Kohdun, munanjohtimien ja munasarjojen bakteeri-infektiot (sisäsynnytintulehdus). <Kauppanimi>-valmistetta käytetään yhdistelmänä lääkärin tai apteekkihenkilökunnan valitseman toisen antibiootin kanssa.*#	Vain jos hoito on aloitettu laskimoon annettavalla atsitromysiinillä: 250 mg kerran päivässä siten, että lääkekuurin kokonaiskesto 7 päivää
Krooninen eturauhastulehdus, jonka aiheuttaja on <i>Chlamydia trachomatis</i> -bakteeri	500 mg/vrk kolmena peräkkäisenä päivänä viikossa kolmen viikon ajan
Sukupuolielinten bakteeri-infektiot, joihin liittyy kivuliaita haavoja (pehmeä sankkeri)	1000 mg kerta-annoksena
<i>Mycobacterium avium</i> -kompleksiin (MAC) kuuluvien bakteerien aiheuttamat infektiot henkilöillä, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio. <Kauppanimi>-valmistetta käytetään yhdistelmänä toisen antibiootin, etambutolin, kanssa.	<500 mg> tai <600 mg> kerran päivässä
<i>Mycobacterium avium</i> -kompleksiin (MAC) kuuluvien bakteerien aiheuttamien infektioiden ennaltaehkäisy henkilöillä, joilla on HIV-infektio	<1200 mg> tai <1250 mg> kerran viikossa
* vain aikuispotilaille #aikuispotilaille voidaan antaa laskimoon annettavan aloitushoidon jälkeen suun kautta annettavaa hoitoa	

Käyttö lapsille ja nuorille

Jos painat alle 45 kg <tai jos et pysty nielemään tätä lääkettä>, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta, sillä saatavilla on muita atsitromysiiniä sisältäviä lääkevalmisteita, jotka voivat sopia sinulle paremmin,

Antotapa

[valittava sopivat valmistekohtaiset tiedot]

[Tabletit (joissa ei ole jakouurretta)]

Suun kautta.

<Kauppanimi> otetaan päivittäin suun kautta kerta-annoksena. Tabletit tulee niellä kokonaisina pienen vesimäärän kanssa joko ruuan kanssa tai ilman sitä. Lääkkeen ottaminen juuri ennen ruokaa voi vähentää mahdollisia mahavaivoja.

[Tabletit (joissa on jakouurre vain nielemisen helpottamiseksi)]

Suun kautta.

<Kauppanimi> otetaan päivittäin suun kautta kerta-annoksena. Tablettien jakouurre on tarkoitettu vain helpottamaan tablettien jakamista osiin, jos sinun on vaikea niellä tabletit kokonaisina. Puolikkaat pitää ottaa välittömästi peräkkäin.

Tabletit voi ottaa ruuan kanssa tai ilman sitä. Lääkkeen ottaminen juuri ennen ruokaa voi vähentää mahdollisia mahavaivoja.

[Tabletit (joissa on jakouurre annoksen säätämistä varten)]

Suun kautta.

<Kauppanimi> otetaan päivittäin suun kautta kerta-annoksena. Tabletit voi ottaa ruuan kanssa tai ilman sitä. Lääkkeen ottaminen juuri ennen ruokaa voi vähentää mahdollisia mahavaivoja.

Tabletit voi puolittaa kahteen yhtä suureen osaan annoksen säätämiseksi, kuten lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut.

[Kovat kapselit]

Suun kautta.

<Kauppanimi> otetaan päivittäin suun kautta kerta-annoksena. Kapselit tulee niellä kokonaisina pienen vesimäärän kanssa. Kapselit tulee ottaa vähintään yksi tunti ennen ruokailua tai kaksi tuntia sen jälkeen.

[Dispergoituvat tabletit (joista on yhteensopivuutta ja määrää koskevia tietoja)]

Suun kautta tabletin liuottamisen (dispergoimisen) jälkeen.

Tämä lääkevalmiste otetaan päivittäin suun kautta kerta-annoksena. Saata lääke käyttökuntoon sekoittamalla kokonainen tabletti juomalasissa riittävään määrään (vähintään 30 ml:aan) puhdasta juomavettä tai appelsiini- tai omenamehua juuri ennen lääkkeen antamista. Sekoita hyvin, kunnes tabletti on hajonnut kunnolla, ja niele suspensio. Jos juomalasiin jää suspensiota, lisää siihen pieni määrä vettä, pyörittele lasia ja niele sitten loppu suspensio.

Suspension voi ottaa ruuan kanssa tai ilman sitä. Lääkkeen ottaminen juuri ennen ruokaa voi vähentää mahdollisia mahavaivoja.

[Dispergoituvat tabletit (joista ei ole yhteensopivuutta ja määrää koskevia tietoja)]

Suun kautta tabletin liuottamisen (dispergoimisen) jälkeen.

Tämä lääkevalmiste otetaan päivittäin suun kautta kerta-annoksena. Saata lääke käyttökuntoon sekoittamalla kokonainen tabletti juomalasissa puhtaaseen juomaveteen juuri ennen lääkkeen antamista. Sekoita hyvin, kunnes tabletti on hajonnut kunnolla, ja niele suspensio. Jos juomalasiin jää suspensiota, lisää siihen pieni määrä vettä, pyörittele lasia ja niele sitten loppu suspensio. Suspension voi ottaa ruuan kanssa tai ilman sitä. Lääkkeen ottaminen juuri ennen ruokaa voi vähentää mahdollisia mahavaivoja.

Jos otat enemmän <Kauppanimi>-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän <Kauppanimi>-valmistetta kuin sinun pitäisi, saatat tuntea olosi huonovointiseksi. Tavanomaisia yliannostuksen oireita ovat oksentelu, ripuli, mahakipu ja pahoinvointi. Kerro asiasta välittömästi lääkärille tai ota yhteyttä lähimmän sairaalan päivystykseen.

Jos unohdat ottaa <Kauppanimi>-valmistetta

Jos unohdat ottaa <Kauppanimi>-valmistetta, ota se heti kun voit, mutta viimeistään 12 tuntia ennen kuin on aika ottaa seuraava annos. Jos seuraavan annoksen ottamisajankohtaan on alle 12 tuntia, jätä unohtunut

annos välistä ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat <Kauppanimi>-valmisteen oton

Jos lopetat <Kauppanimi>-valmisteen oton liian aikaisin, infektiio voi uusiutua. Ota <Kauppanimi>-valmistetta lääkekuurin loppuun asti, vaikka tuntisit olosi jo paremmaksi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Lopeta <Kauppanimi>-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärinhoitoon, jos huomaat jonkin seuraavista oireista:

- äkillinen hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet, silmäluomien, kasvojen tai huulten turpoaminen, ihottuma tai kutina erityisesti koko kehon alueella (*anafylaktinen reaktio*, esiintyvyys tuntematon)
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke (*sydämen rytmihäiriö tai kääntyvien kärkien takykardia*, esiintyvyys tuntematon)
- tumma virtsa, ruokahaluttomuus tai ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, jotka ovat maksasairauksien oireita (*maksan vajaatoiminta tai maksakuolio* [esiintyvyys tuntematon], *maksatulehdus** [melko harvinainen: saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta])
- vaikea ripuli, johon liittyy vatsakrampeja, verisiä ulosteita ja/tai kuumetta, voi olla merkki paksusuolen tulehduksesta (*antibioottikoliitti*, esiintyvyys tuntematon). Älä ota ripulilääkkeitä, jotka voivat estää suoliston supistusaaltoja (*antiperistalttisia lääkkeitä*).
- vartalolla olevat punoitavat, maalitaulua muistuttavat tai rengasmaiset läiskät, jotka eivät ole koholla ja joiden keskiosassa on usein vesikello, ihon kuoriutuminen, haavat suussa, kurkussa, nenässä, sukupuolielimissä ja silmissä. Ennen näitä vakavia ihottumia voi esiintyä kuumetta ja flunssan kaltaisia oireita (*Stevens–Johnsonin oireyhtymä*[#] tai *toksinen epidermaalinen nekrolyysi*, esiintyvyys tuntematon).
- laajalle levinnyt ihottuma, kuume ja suurentuneet imusolmukkeet (*DRESS-oireyhtymä* tai *lääkeyliherkkysoireyhtymä*, harvinaiset [saattavat esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta]).
- punainen, hilseilevä, laajalle levinnyt ihottuma, jonka yhteydessä esiintyy patteja ihon alla ja vesikelloja sekä kuumetta. Yleensä oireet ilmenevät, kun hoito aloitetaan (*akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi*, harvinainen [saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta]).

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- ripuli
- epämukavat tuntemukset vatsassa*.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- päänsärky
- oksentelu, mahakipu[#], huonovointisuus (*oksettaminen*)[#]
- muutokset verikoetuloksissa (*lymfosyyttimäärän pieneneminen, eosinofiilimäärän suureneminen, basofiilimäärän suureneminen, monosyyttimäärän suureneminen, neutrofiilimäärän suureneminen, veren bikarbonaattipitoisuuden pieneneminen*).

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta)

- sammias (*kandidiaasi*) – suussa ja emättimessä esiintyvä sieni-infektio, muut sieni-infektiot
- keuhkokuume, nielun bakteeri-infektio, maha-suolikanavan tulehdus, hengityselinsairaus, nenän sisäpinnan limakalvon tulehdus, emätininfektio
- veren valkosolujen määrän muutokset (*leukopenia, neutropenia, eosinofilia*)
- verihiutalemäärän suureneminen
- kaikkien verisolujen suhteellisen osuuden veren kokonaistilavuudesta pieneneminen (*hematokriittiarvon pieneneminen*)
- allergiset reaktiot, käsien, jalkaterien ja kasvojen turpoaminen (*angioedeema*)
- ruokahaluttomuus[#]
- hermostuneisuus, univaikeudet (*unettomuus*)
- huimaus[#], uneliaisuus, makuaistin muutokset (*makuhäiriö*)[#], pistelyn tunne tai tunnottomuus (*parestesiat*)[#]
- näön heikkeneminen[#]
- korvasairaus
- pyörimisen tunne (*kiertohuimaus*)
- sydämen sykkeen tunteminen (*sydämentykytykset*)
- kuumat aallot
- äkillinen hengityksen vinkuminen, nenäverenvuoto
- ummetus, ilmavaivat[#], heikentynyt ruoansulatus (*dyspepsia*), mahalaukun limakalvon tulehdus (*gastriitti*), nielemisvaikeudet, mahan turpoaminen, suun kuivuminen, röyhtäily, suun haavaumat, lisääntynyt syljeneritys
- ihottuma[#], kutina[#], nokkosihottuma, ihotulehdus, ihon kuivuminen, epätavallisen voimakas hikoilu (*liikahikoilu*)
- nivelten turpoaminen ja kipu (nivelrikko), lihaskipu, selkäkipu, niskakipu
- kipu virtsatessa (*dysuria*), munuaiskipu
- epäsäännölliset kuukautiset, kivessairaus
- nesteen kertymisestä johtuva turvotus, erityisesti kasvoissa, nilkoissa ja jalkaterissä (*turvotus, kasvojen turvotus, ääreisalueiden turvotus*)
- heikotus, väsymys[#], yleinen huonovointisuus, kuume
- rintakipu, kipu
- poikkeavuudet laboratoriokoetuloksissa (esim. veri- tai maksakokeissa)
- toimenpiteen jälkeinen komplikaatio.

Harvinaiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 1 000:sta)

- ärtyisyys
- maksaongelmat, ihon ja silmien keltaisuus
- lisääntynyt herkkyys auringonvalolle[#].

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- veren punasolujen määrän pieneneminen solujen hajoamisen kiihtymisen seurauksena, mistä voi aiheutua väsymystä ja ihon kalpeutta (*hemolyyttinen anemia*)
- verihiutaleiden määrän pieneneminen, mistä voi aiheutua verenvuotoa ja mustelmia (*trombosytopenia*)
- vihaisuus, aggressiivisuus, pelon ja huolen tunteet (ahdistuneisuus), äkillinen sekavuustila
- aistiharhat
- pyörtyminen
- kohtaukset (*kouristuskohtaukset*)
- heikentynyt kyky aistia kosketusta, kipua ja lämpötiloja (*hypestesia*)[#]
- ylivilkkauden tunne
- hajuaistin muutos
- täydellinen makuaistin menetys
- lihasheikkous (*myasthenia gravis*)
- poikkeavuudet sydänsähkökäyrässä (EKG-tutkimuksessa) (*QT-ajan pidentyminen*)

- kuurous[#], kuulonalenema[#] tai korvien soiminen (*tinnitus*)[#]
- matala verenpaine
- haimatulehdus, joka aiheuttaa voimakasta vatsa- ja selkäkipua
- kielen värimuutos
- nivelkipu[#]
- munuaistulehdus (*interstitiaalinen nefriitti*) ja munuaisten vajaatoiminta.

[tiedot Mycobacterium avium -kompleksin aiheuttamien infektioiden hoitoon ja/tai estohoitoon liittyvistä haittavaikutuksista pitää sisällyttää vain, jos valmiste on tarkoitettu käytettäväksi näihin hoitoihin]

* Näitä haittavaikutuksia havaittiin vain, kun atsitromysiiniä annettiin *Mycobacterium avium* -kompleksin aiheuttamien infektioiden estohoitona ja/tai hoitona henkilöille, joilla on HIV-infektio ja joilla immuniteetin elpyminen on puutteellista.

Nämä haittavaikutukset olivat yleisempiä, kun atsitromysiiniä annettiin *Mycobacterium avium* -kompleksin aiheuttamien infektioiden estohoitona ja/tai hoitona henkilöille, joilla on HIV-infektio ja joilla immuniteetin elpyminen on puutteellista.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

VALMISTEYHTEENVETO

Nesteenä suun kautta otettavat lääke­muodot (jauhe oraalisuspensiota varten (pullo) (hyväksytyt vahvuudet: 20 mg/ml, 40 mg/ml) tai (annospussi) (hyväksytyt vahvuudet: 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 1000 mg) tai (rakeet oraalisuspensiota varten, pullo) hyväksytty vahvuus: 40 mg/ml)

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti. Käyttöaiheet sisällytetään vain, jos valmiste on jo hyväksytty kyseisen sairauden hoitoon.

Seuraaviin käyttöaiheisiin liittyvät tekstit pitää poistaa:

- *Helicobacter pylorin* aiheuttamat mahalaukun ja pohjukaissuolen infektiot
- (keskivaikean) *acne vulgariksen* hoito
- eosinofiilisen ja muun kuin eosinofiilisen astman pahenemisen ehkäisy].

<Kauppanimi> on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

Vähintään 6 kk:n ikäiset ja alle 45 kg painavat pediatriset potilaat

- akuutti streptokokin aiheuttama tonsilliitti ja faryngiitti
- akuutti bakteerin aiheuttama sinuiitti
- akuutti bakteerin aiheuttama välikorvatulehdus
- avosyntyinen keuhkokuume
- akuutit ihon ja ihon rakenteiden bakteeri-infektiot
- erythema migrans (varhaisvaiheen paikallinen Lymen tauti)
- hampaanvieruspaiseet ja parodontiitti.

Aikuiset ja vähintään 45 kg painavat nuoret, jotka eivät pysty nielemään kiinteitä lääkeainemuotoja:

Edellä mainittujen käyttöaiheiden lisäksi tämä lääkevalmiste on tarkoitettu myös seuraavien hoitoon:

- virtsaputkitulehdus ja kohdunkaulan tulehdus, jonka aiheuttaja on *Chlamydia trachomatis*
- virtsaputkitulehdus ja kohdunkaulan tulehdus, jonka aiheuttaja on *Neisseria gonorrhoeae*; yhdistelmänä jonkin toisen sopivan bakteerilääkkeen (kuten keftriaksonin) kanssa
- krooninen eturauhastulehdus, jonka aiheuttaja on *Chlamydia trachomatis*
- pehmeä sankkeri
- disseminoitunut *Mycobacterium avium* -kompleksin (DMAC) aiheuttama infektio henkilöillä, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio; yhdistelmänä etambutolin kanssa
- *Mycobacterium avium* -kompleksin (MAC) aiheuttamien infektioiden estohoito HIV-infektion saaneilla henkilöillä, joilla immuniteetin elpyminen on puutteellista
- aikuispotilaat: kroonisen bronkiitin äkillinen paheneminen tai sisäsynnyttötulehdus; jälkimmäisessä tapauksessa aina yhdistelmänä muiden sopivien bakteerilääkkeiden (kuten metronidatsolin) kanssa.

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

Annostus

Vähintään 6 kk:n ikäiset, alle 45 kg painavat pediatriset potilaat

[Jauhe oraalisuspensiota varten, pullot, 20 mg/ml ja 40 mg/ml ja rakeet oraalisuspensiota varten 40 mg/ml; jäljempänä olevaan taulukkoon pitää sisällyttää vain kohdassa 4.1 mainittuja hyväksytyjä käyttöaihteita koskevat annostustiedot.]

Atsitromysiini annetaan päivittäin kerta-annoksena (ks. taulukko 1).

Taulukko 1: Annossuosituksat vähintään 6 kk:n ikäisille ja alle 45 kg painaville pediatriksille potilaille

Käyttöaihe	Atsitromysiinihoito-ohjelma
Akuutti bakteerin aiheuttama sinuiitti Avosyntyinen keuhkokuume Akuutit ihon ja ihon rakenteiden bakteeri-infektiot Hampaanvieruspaiseet ja parodontiitti	10 mg/kg/vrk kolmen päivän ajan tai 10 mg/kg päivänä 1, minkä jälkeen 5 mg/kg/vrk päivinä 2–5
Akuutti bakteerin aiheuttama välikorvatulehdus	Kerta-annos 30 mg/kg tai 10 mg/kg/vrk kolmen päivän ajan tai 10 mg/kg päivänä 1, minkä jälkeen 5 mg/kg/vrk päivinä 2–5
Akuutti streptokokin aiheuttama tonsilliitti ja faryngiitti	20 mg/kg/vrk kolmen päivän ajan tai 12 mg/kg/vrk viiden päivän ajan
Erythema migrans (varhaisvaiheen paikallinen Lymen tauti)	20 mg/kg kerran päivässä päivänä 1, minkä jälkeen 10 mg/kg kerta-annoksena päivinä 2–10
Hoito-ohjelman, annoksen ja hoidon keston valinnassa on huomioitava kutakin käyttöaihetta koskevien päivitettyjen hoito-ohjeiden suosituksat.	

Päivittäinen atsitromysiiniannos ei saa ylittää aikuisten päivittäistä 500 mg:n annosta, paitsi jos akuuttiin bakteerin aiheuttamaan välikorvatulehdukseen määrätään yhden päivän lääkekuuri (kerta-annos), jolloin ei saa ylittää 1500 mg:n suurinta kokonaisannosta. Alle 45 kg painavien pediatriksien potilaiden kaikissa hoidoissa suositeltu suurin kokonaisannos on 1500 mg, paitsi jos akuuttiin streptokokin aiheuttamaan tonsilliittiin ja faryngiittiin ja erythema migransiin (varhaisvaiheen paikallinen Lymen tauti) määrätään viiden päivän hoito-ohjelma. Ks. taulukko 2.

Taulukko 2: Suositellut suurimmat päivittäiset atsitromysiiniannokset kullekin hoito-ohjelmalle

Paino (kg)	Suurin päivittäinen atsitromysiiniannos				
	5 mg/kg (viiden päivän hoito-ohjelma, päivinä 2–5)	10 mg/kg (kolmen päivän hoito-ohjelma tai viiden päivän hoito-ohjelma, päivänä 1; kymmenen päivän)	12 mg/kg (viiden päivän hoito-ohjelma [streptokokin aiheuttama faryngotonsilliitti])	20 mg/kg (kolmen päivän hoito-ohjelma [streptokokin aiheuttama faryngotonsilliitti]; kymmenen päivän hoito-ohjelma, päivänä 1 [erythema migrans])	30 mg/kg (kerta-annoshoito [akuutti välikorvatulehdus])

		hoito- ohjelma, päivinä 2– 10 [erythema migrans])			
7	35 mg	70 mg	84 mg	140 mg	210 mg
8	40 mg	80 mg	96 mg	160 mg	240 mg
9	45 mg	90 mg	108 mg	180 mg	270 mg
10	50 mg	100 mg	120 mg	200 mg	300 mg
11	55 mg	110 mg	132 mg	220 mg	330 mg
12	60 mg	120 mg	144 mg	240 mg	360 mg
13	65 mg	130 mg	156 mg	260 mg	390 mg
14	70 mg	140 mg	168 mg	280 mg	420 mg
15	75 mg	150 mg	180 mg	300 mg	450 mg
16–25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26–35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg#	900 mg
36 – < 45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg#	1200 mg

ei saa ylittää aikuisten päivittäistä 500 mg:n annosta

Edellä mainittujen annosten saamiseksi annettava määrä esitetään taulukossa 3.

[Jauhe oraalisuspensiota varten, pullot, 20 mg/ml; annosteluvälineelle, jossa on 0,5 ml:n annosvälit]

Taulukko 3: Suositellut suurimmat päivittäiset annokset ja vastaavat oraalisuspension (20 mg/ml) määrät vähintään 6 kuukauden ikäisille ja alle 45 kg painaville pediatriisille potilaille

Paino (kg)	Suurin päivittäinen atsitromysiiniannos				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
7	2,00 ml (40 mg)+	3,50 ml (70 mg)	4,50 ml (90 mg)++	7,00 ml (140 mg)*	10,50 ml (210 mg)*
8	2,00 ml (40 mg)	4,00 ml (80 mg)	5,00 ml (100 mg)++	8,00 ml (160 mg)*	12,00 ml (240 mg)*
9	2,50 ml (50 mg)+	4,50 ml (90 mg)	5,50 ml (110 mg)++*	9,00 ml (180 mg)*	13,50 ml (270 mg)*
10	2,50 ml (50 mg)	5,00 ml (100 mg)	6,00 ml (120 mg)*	10,00 ml (200 mg)*	15,0 ml (300 mg)*
11	3,00 ml (60 mg)+	5,50 ml (110 mg)*	6,50 ml (130 mg)++*	11,00 ml (220 mg)*	16,50 ml (330 mg)*
12	3,00 ml (60 mg)	6,00 ml (120 mg)*	7,50 ml (150 mg)++*	12,00 ml (240 mg)*	18,00 ml (360 mg)*
13	3,50 ml (70 mg)+	6,50 ml (130 mg)*	8,00 ml (160 mg)++*	13,00 ml (260 mg)*	19,50 ml (390 mg)*
14	3,50 ml (70 mg)	7,00 ml (140 mg)*	8,50 ml (170 mg)++*	14,00 ml (280 mg)*	21,00 ml (420 mg)*
15	4,00 ml (80 mg)+	7,50 ml (150 mg)*	9,00 ml (180 mg)*	15,00 ml (300 mg)*	22,50 ml (450 mg)*
16–25	5,00 ml (100 mg)	10,00 ml (200 mg)*	12,50 ml (250 mg)*	20,00 ml (400 mg)*	30,00 ml (600 mg)*
26–35	7,50 ml (150 mg)*	15,00 ml (300 mg)*	17,50 ml (350 mg)*	25,00 ml (500 mg)*#	45,00 ml (900 mg)*

36 – < 45	10,00 ml (200 mg)*	20,00 ml (400 mg)*	22,50 ml (450 mg)*	25,00 ml (500 mg)*#	60,00 ml (1200 mg)*
-----------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	------------------------	------------------------

+ 5 mg/kg:n annos: suositeltavat annokset ovat 1,75 ml (35 mg), 2,25 ml (45 mg), 2,75 ml (55 mg), 3,25 ml (65 mg) ja 3,75 ml (75 mg), jotka voidaan antaa vain mittaruiskulla, jossa on asteikko 0,25 ml:n välein. Nämä arvot on pyöristetty, jotta saadaan tarvittava annettava annos, mikäli mittaruiskussa on asteikko 0,50 ml:n välein.

++ 12 mg/kg:n annos: suositellut annokset ovat 4,20 ml (84 mg), 4,8 ml (96 mg), 5,4 ml (108 mg), 6,6 ml (132 mg), 7,2 ml (144 mg), 7,8 ml (156 mg) ja 8,4 ml (168 mg), jotka voidaan antaa vain mittaruiskulla, jossa on asteikko 0,20 ml:n välein. Nämä arvot on pyöristetty, jotta saadaan tarvittava annettava annos, mikäli mittaruiskussa on asteikko 0,50 ml:n välein.

* atsitromysiini 40 mg/ml (200 mg/5 ml) jauhe oraalisuspensiota varten sopii parhaiten näiden potilaiden hoitoon.

ei saa ylittää aikuisten päivittäistä 500 mg:n annosta

[Jauhe oraalisuspensiota varten, pullot, 40 mg/ml; annosteluvälineelle, jossa on 0,25 ml:n annosvälit]

Taulukko 3: Suositellut suurimmat päivittäiset annokset ja vastaavat oraalisuspension (40 mg/ml) määrät vähintään 6 kuukauden ikäisille ja alle 45 kg painaville pediatriksille potilaille

Paino (kg)	Suurin päivittäinen atsitromysiiniannos				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
7	1,00 ml (40 mg)+*	1,75 ml (70 mg)*	2,25 ml (90 mg)++	3,50 ml (140 mg)	5,25 ml (210 mg)
8	1,00 ml (40 mg)*	2,00 ml (80 mg)*	2,50 ml (100 mg)++	4,00 ml (160 mg)	6,00 ml (240 mg)
9	1,25 ml (50 mg)+*	2,25 ml (90 mg)	2,75 ml (110 mg)++	4,50 ml (180 mg)	6,75 ml (270 mg)
10	1,25 ml (50 mg)*	2,50 ml (100 mg)	3,00 ml (120 mg)	5,00 ml (200 mg)	7,50 ml (300 mg)
11	1,50 ml (60 mg)+*	2,75 ml (110 mg)	3,25 ml (130 mg)++	5,50 ml (220 mg)	8,25 ml (330 mg)
12	1,50 ml (60 mg)*	3,00 ml (120 mg)	3,75 ml (150 mg)++	6,00 ml (240 mg)	9,00 ml (360 mg)
13	1,75 ml (70 mg)+*	3,25 ml (130 mg)	4,00 ml (160 mg)++	6,50 ml (260 mg)	9,75 ml (390 mg)
14	1,75 ml (70 mg)*	3,50 ml (140 mg)	4,25 ml (170 mg)++	7,00 ml (280 mg)	10,50 ml (420 mg)
15	2,00 ml (80 mg)+*	3,75 ml (150 mg)	4,50 ml (180 mg)	7,50 ml (300 mg)	11,25 ml (450 mg)
16–25	2,50 ml (100 mg)	5,00 ml (200 mg)	6,25 ml (250 mg)	10,00 ml (400 mg)	15,00 ml (600 mg)
26–35	3,75 ml (150 mg)	7,50 ml (300 mg)	8,75 ml (350 mg)	12,50 ml (500 mg)#	22,50 ml (900 mg)
36 – < 45	5,00 ml (200 mg)	10,00 ml (400 mg)	11,25 ml (450 mg)	12,50 ml (500 mg)#	30,00 ml (1200 mg)

+ 5 mg/kg:n annos: suositeltavat annokset ovat 0,875 ml (35 mg), 1,125 ml (45 mg), 1,375 ml (55 mg), 1,625 ml (65 mg) ja 1,875 ml (75 mg). Nämä arvot on pyöristetty, jotta saadaan tarvittava annettava annos.

++ 12 mg/kg: suositeltavat annokset ovat 2,10 ml (84 mg), 2,40 ml (96 mg), 2,70 ml (108 mg), 3,30 ml (132 mg), 3,60 ml (144 mg), 3,9 ml (156 mg) ja 4,2 ml (168 mg). Nämä arvot on pyöristetty, jotta saadaan tarvittava annettava annos.

* atsitromysiini 20 mg/ml (100 mg/5 ml) jauhe oraalisuspensiota varten sopii parhaiten näiden potilaiden hoitoon.

ei saa ylittää aikuisten päivittäistä 500 mg:n annosta

[Jauhe oraalisuspensiota varten, pullot, 20 mg/ml ja 40 mg/ml, rakeet oraalisuspensiota varten 40 mg/ml]

Aikuiset ja vähintään 45 kg painavat nuoret, jotka eivät pysty nielemään kiinteitä lääkeainemuotoja

Atsitromysiini annetaan päivittäin kerta-annoksena (ks. taulukko 4).

Taulukko 4: Annossuositukset aikuisille ja vähintään 45 kg painaville nuorille, jotka eivät pysty nielemään kiinteitä lääkeainemuotoja

Käyttöaihe	Atsitromysiinihoito-ohjelma
Akuutti streptokokin aiheuttama tonsilliitti ja faryngiitti	500 mg/vrk kolmen päivän ajan tai 500 mg päivänä 1, minkä jälkeen 250 mg/vrk päivinä 2–5
Akuutti bakteerin aiheuttama sinuiitti	
Akuutti bakteerin aiheuttama välikorvatulehdus	
Kroonisen bronkiitin äkillinen paheneminen*	
Avosyntyinen keuhkokuume [#]	
Akuutit ihon ja ihon rakenteiden bakteeri-infektiot	
Hampaanvieruspaiseet ja parodontiitti	1000 mg päivänä 1, minkä jälkeen 500 mg/vrk päivinä 2–10
Erythema migrans (varhaisvaiheen paikallinen Lymen tauti)	
Virtsaputkitulehdus ja kohdunkaulan tulehdus, jonka aiheuttaja on <i>Chlamydia trachomatis</i>	1000 mg kerta-annoksena
Virtsaputkitulehdus ja kohdunkaulan tulehdus, jonka aiheuttaja on <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ; yhdistelmänä jonkin toisen sopivan bakteerilääkkeen (kuten keftriaksonin) kanssa	1000 mg tai 2000 mg* kerta-annoksena
Krooninen eturauhastulehdus, jonka aiheuttaja on <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/vrk kolmena peräkkäisenä päivänä viikossa kolmen viikon ajan (kokonaisannos: 4500 mg)
Pehmeä sankkeri	1000 mg kerta-annoksena
Disseminoituneen <i>Mycobacterium avium</i> -kompleksin (DMAC) aiheuttaman infektion hoito henkilöillä, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio (yhdistelmänä etambutolin kanssa)	600 mg kerran päivässä
<i>Mycobacterium avium</i> -kompleksin (MAC) aiheuttamien infektioiden estohoito HIV-infektion saaneilla henkilöillä, joilla immuniteetin elpyminen on puutteellista	1200 mg kerran viikossa
Sisäsyntyntulehdus; yhdistelmänä muiden sopivien bakteerilääkkeiden (kuten metronidatsolin) kanssa* ⁺	Vain vaihdettaessa suun kautta annettavaan hoitoon laskimoon annettavan hoidon jälkeen, jos kliinisesti aiheellista: 250 mg kerran päivässä siten, että lääkekuurin

	kokonaiskesto 7 päivää
* 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 lääkemuojojen valmisteyhteenvedosta). + Suun kautta annettavaa atsitromysiiniä ei pidä käyttää sisäsynnytintulehduksen aloitushoitona (ks. lisätietoja atsitromysiinin laskimoon annettavien lääkemuojojen valmisteyhteenvedosta). Hoito-ohjelman, annoksen ja hoidon keston suhteen on huomioitava kutakin käyttöaihetta koskevien päivitettyjen hoito-ohjeiden suositukset.	

[Jauhe oraalisuspensiota varten, annospussit]

Vähintään 6 kk:n ikäiset alle 45 kg painavat pediatriset potilaat

Atsitromysiini annetaan päivittäin kerta-annoksena (ks. taulukko 1).

Taulukko 1: Annossuosituksat vähintään 6 kk:n ikäisille alle 45 kg painaville pediatrisille potilaille

Käyttöaihe	Atsitromysiinihoito-ohjelma
Akuutti bakteerin aiheuttama sinuiitti Avosyntyinen keuhkokuume Akuutit ihon ja ihon rakenteiden bakteeri-infektiot Hampaanviruspaiseet ja parodontiitti	10 mg/kg/vrk kolmen päivän ajan tai 10 mg/kg päivänä 1, minkä jälkeen 5 mg/kg/vrk päivinä 2–5
Akuutti bakteerin aiheuttama välikorvatulehdus	Kerta-annos 30 mg/kg tai 10 mg/kg/vrk kolmen päivän ajan tai 10 mg/kg päivänä 1, minkä jälkeen 5 mg/kg/vrk päivinä 2–5
Akuutti streptokokin aiheuttama tonsilliitti ja faryngiitti	20 mg/kg/vrk kolmen päivän ajan tai 12 mg/kg/vrk viiden päivän ajan
Erythema migrans (varhaisvaiheen paikallinen Lymen tauti)	20 mg/kg kerran päivässä päivänä 1, minkä jälkeen 10 mg/kg kerta-annoksena päivinä 2–10
Hoito-ohjelman, annoksen ja hoidon keston suhteen on huomioitava kutakin käyttöaihetta koskevien päivitettyjen hoito-ohjeiden suositukset.	

Päivittäinen atsitromysiiniannos ei saa ylittää aikuisten päivittäistä 500 mg:n annosta, paitsi jos akuuttiin bakteerin aiheuttamaan välikorvatulehdukseen määrätään yhden päivän lääkekuuri (kerta-annos), jolloin ei saa ylittää 1500 mg:n suurinta kokonaisannosta. Alle 45 kg painavien pediatristen potilaiden kaikissa hoidoissa suositeltu suurin kokonaisannos on 1500 mg, paitsi jos akuuttiin streptokokin aiheuttamaan tonsilliittiin ja faryngiittiin ja erythema migransiin (varhaisvaiheen paikallinen Lymen tauti) määrätään viiden päivän hoito-ohjelma. Ks. taulukko 2.

Jauhetta oraalisuspensiota varten, annospussia, ei saa käyttää alle 16 kg painavien lasten hoitoon, koska sopivia lääkevahvuuksia ei ole saatavilla. Näille lapsille on käytettävä pullossa olevaa jauhetta oraalisuspensiota varten tai muita soveltuvia lääkemuojoja.

Taulukko 2: Suositellut suurimmat päivittäiset atsitromysiiniannokset hoito-ohjelmaa kohden

Paino (kg)	Suurin päivittäinen atsitromysiiniannos				
	5 mg/kg (viiden päivän hoito-ohjelma, päivinä 2–5)	10 mg/kg (kolmen päivän hoito-ohjelma tai viiden päivän hoito-ohjelma, päivänä 1; kymmenen päivän hoito-ohjelma, päivinä 2–10 [erythema migrans])	12 mg/kg (viiden päivän hoito-ohjelma [streptokokin aiheuttama faryngotonsilliitti])	20 mg/kg (kolmen päivän hoito-ohjelma [streptokokin aiheuttama faryngotonsilliitti]; kymmenen päivän hoito-ohjelma, päivänä 1 [erythema migrans])	30 mg/kg (kerta-annoshoito [akuutti välikorvatulehdus])
16–25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26–35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg#	900 mg
36 – < 45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg#	1200 mg

ei saa ylittää aikuisten päivittäistä 500 mg:n annosta

Aikuiset ja vähintään 45 kg painavat nuoret, jotka eivät pysty nielemään kiinteitä lääkeumuotoja

Atsitromysiini annetaan päivittäin kerta-annoksena (ks. taulukko 3).

Taulukko 3: Annossuosituksukset aikuisille ja vähintään 45 kg painaville nuorille, jotka eivät pysty nielemään kiinteitä lääkeumuotoja

Käyttöaihe	Atsitromysiinihoito-ohjelma
Akuutti streptokokin aiheuttama tonsilliitti ja faryngiitti	500 mg/vrk kolmen päivän ajan tai 500 mg päivänä 1, minkä jälkeen 250 mg/vrk päivinä 2–5
Akuutti bakteerin aiheuttama sinuiitti	
Akuutti bakteerin aiheuttama välikorvatulehdus	
Kroonisen bronkiitin äkillinen paheneminen*	
Avosyntyinen keuhkokuume [#]	
Akuutit ihon ja ihon rakenteiden bakteeri-infektiot	
Hampaanvieruspaiseet ja parodontiitti	
Erythema migrans (varhaisvaiheen paikallinen Lymen tauti)	1000 mg päivänä 1, minkä jälkeen 500 mg/vrk päivinä 2–10
Virtsaputkitulehdus ja kohdunkaulan tulehdus, jonka aiheuttaja on <i>Chlamydia trachomatis</i>	1000 mg kerta-annoksena

Virtsaputkitulehdus ja kohdunkaulan tulehdus, jonka aiheuttaja on <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ; yhdistelmänä jonkin toisen sopivan bakteerilääkkeen (kuten keftriaksonin) kanssa	1000 mg tai 2000 mg* kerta-annoksena
Krooninen eturauhastulehdus, jonka aiheuttaja on <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/vrk kolmena peräkkäisenä päivänä viikossa kolmen viikon ajan (kokonaisannos: 4500 mg)
Pehmeä sankkeri	1000 mg kerta-annoksena
Disseminoituneen <i>Mycobacterium avium</i> -kompleksin (DMAC) aiheuttaman infektion hoito henkilöillä, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio (yhdistelmänä etambutolin kanssa)	600 mg kerran päivässä
<i>Mycobacterium avium</i> -kompleksin (MAC) aiheuttamien infektioiden estohoito HIV-infektion saaneilla henkilöillä, joilla immunitetin elpyminen on puutteellista	1200 mg kerran viikossa
Sisäsynnyntulehdus; yhdistelmänä muiden sopivien bakteerilääkkeiden (kuten metronidatsolin) kanssa* ⁺	Vain vaihdettaessa suun kautta otettavaan valmisteeseen laskimoon annon jälkeen, jos kliinisesti aiheellista: 250 mg kerran päivässä siten, että lääkekuurin kokonaiskesto 7 päivää
* 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 lääkemuo-tojen valmisteyhteenvedosta). + Suun kautta annettavaa atsitromysiiniä ei pidä käyttää sisäsynnyntulehduksen aloitushoitona (ks. lisätietoja atsitromysiinin laskimoon annettavien lääkemuo-tojen 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).

Läkkäät

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 kärkein takykardian kehittymisriskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Atsitromysiinin turvallisuutta ja tehoa minkään kohdassa 4.1 mainittujen käyttöaiheiden osalta alle 6 kk:n ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

[Jos valmiste on tarkoitettu sisäsynnytintulehduksen hoitoon aikuisille ja vähintään 45 kg painaville nuorille, jotka eivät pysty nielemään kiinteitä lääkemuotoja]

<Kauppanimi>-valmisteen turvallisuutta ja tehoa teini-ikäisten tyttöjen sisäsynnytintulehduksen hoidossa ei ole varmistettu.

[Jos valmiste on tarkoitettu kroonisen bronkiitin äkillisen pahenemisen hoitoon aikuisille ja vähintään 45 kg painaville nuorille, jotka eivät pysty nielemään kiinteitä lääkemuotoja]

Ei ole asianmukaista käyttää <Kauppanimi>-valmistetta pediatrien potilaiden kroonisen bronkiitin äkillisen pahenemisen hoitoon.

[Jos valmiste on tarkoitettu Mycobacterium avium -kompleksin aiheuttamien infektioiden hoitoon ja/tai estohoitoon]

<Kauppanimi>-valmisteen turvallisuutta ja tehoa < 12 vuoden ikäisten pediatrien potilaiden Mycobacterium avium -kompleksin aiheuttamien infektioiden ennaltaehkäisyssä tai hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

[Jauhe oraalisuspensiota varten, pullo]

Suun kautta käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Jauhe oraalisuspensiota varten otetaan päivittäin kerta-annoksena ruuan kanssa tai ilman sitä. Jos lääke otetaan juuri ennen ruokaa, maha-suolikanava voi sietää sitä paremmin.

Potilaita on kehoitettava ravistamaan käyttökuntoon saatetun oraalisuspension sisältävää pulloa ennen kunkin annoksen ottamista.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

[Jauhe oraalisuspensiota varten, annospussi]

Suun kautta käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Annospussin koko sisältö on sekoitettava huolellisesti noin 60 ml:aan vettä homogeenisen suspension muodostamiseksi. Käyttökuntoon saatettu suspensio tulee ottaa heti ruuan kanssa tai ilman sitä (lääke otetaan päivittäin kerta-annoksena). Mahdollinen jäljelle jäänyt suspensio on suspendoitava uudelleen pieneen määrään vettä ja nieltävä. Jos lääke otetaan juuri ennen ruokaa, maha-suolikanava voi sietää sitä paremmin.

[Jos annosta varten tarvitaan kaksi annospussia]

Suun kautta käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Kahden annospussin koko sisältö on sekoitettava huolellisesti noin 60 ml:aan vettä homogeenisen suspension muodostamiseksi. Käyttökuntoon saatettu suspensio tulee ottaa heti ruuan kanssa tai ilman

sitä (lääke otetaan päivittäin kerta-annoksena). Mahdollinen jäljelle jäänyt suspensio on suspendoitava uudelleen pieneen määrään vettä ja nieltävä. Jos lääke otetaan juuri ennen ruokaa, maha-suolikanava voi sietää sitä paremmin.

[Rakeet oraalisuspensiota varten]

[Jäljempänä olevat ohjeet koskevat rakeita oraalisuspensiota varten, joilla on myyntilupa tämän menettelyn toteutusajankohtana, ja niiden paikkansapitävyys on tarkistettava huolellisesti.]

Suun kautta käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Rakeet oraalisuspensiota varten tulee ottaa ruuan kanssa tai ilman sitä (lääke otetaan päivittäin kerta-annoksena). Jos lääke otetaan juuri ennen ruokaa, maha-suolikanava voi sietää sitä paremmin.

Potilasta on neuvottava ravistamaan käyttökuntoon saatetun oraalisuspension sisältävää pulloa ennen jokaista annosta.

Ohjeet lääkevalmisteen käyttökuntoon saattamiseen

Kussakin pullossa on 5 ml ylimääräistä suspensiota, jotta siitä saadaan varmasti täysi annos.

Lääkevalmiste saatetaan käyttökuntoon lisäämällä rakeet sisältävään pulloon sopiva määrä vettä mittaruiskun (pakkauksessa) avulla, kunnes muodostuu homogeeninen suspensio.

- 20 ml (X mg): lisää 12 ml vettä.
- 30 ml (X mg): lisää 16,5 ml vettä.
- 37,5 ml (X mg): lisää 20 ml vettä.

Lääkeannos on mitattava pakkauksessa olevan mittaruiskun avulla.

4.3 Vasta-aiheet

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

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 nekrolyysiä, lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilistä yliherkkyysoireyhtymää (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 kärkeä takykardian kehittymisriski (ks. kohta 4.8). Koska jäljempänä mainitut tilat voivat johtaa kammiorytmihäiriöiden riskin lisääntymiseen (kääntyvien kärkeä 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, 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 lievistä 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 kuuluvalle atsitromysiinille (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 infektioiden 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 infektoita, on aloitettava asianmukainen bakteerilääkehoito ja mikrobiologiset seurantakokeet.

Myasthenia gravis

Atsitromysiinihoitoa 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.

Pediatriset potilaat

Infantiili mahanportin hypertrofisen ahtauma:

Infantiilia mahanportin hypertrofista ahtaumaa on raportoitu atsitromysiinin annon jälkeen ensimmäisten 42 päivän aikana syntymän jälkeen. Vanhempia ja hoitajia on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos lapsen syöttämisen yhteydessä ilmenee suihkumaista oksentelua tai ärtyisyyttä.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

[QRD-templaatin mukaisesti tähän kohtaan pitää lisätä varoitus apuaineista, joilla voi olla ei-toivottuja haittavaikutuksia esimerkiksi potilaille, joilla on tiettyjä aineenvaihduntahäiriöitä (kuten fenyylimetonuria, fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, sakkaroosi-isomaltasiinipuutos) tai allergioita. Kunkin myyntiluvan haltijan pitää mainita asianmukainen apuaine (asianmukaiset apuaineet) ja kyseistä lääkemuo- toa (kyseisiä lääkemuo- toja) koskeva varoitus (koskevat varoitukset).]

<Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.>

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

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.

|

Yhteenveto 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 4: 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 rabdomyolysisitapauksia potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti atsitromysiiniä ja statiineja.
Siklosporiini (immunosuppressantti) 500 mg atsitromysiiniä suun kautta kerran päivässä kolmen päivän ajan. 10 mg/kg siklosporiinia suun kautta kerta-annoksena.	Atsitromysiini: – Siklosporiini: ↔ AUC ↑C _{max} 24 %	Siklosporiini on CYP3A4:n ja P-gp:n substraatti, jolla on kapea terapeuttinen indeksi ja/tai joka kilpailee erittymisestä sapen kautta.	Kliinistä ja lääkeaineepitoisuuksien seurantaa on tehtävä 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)	– <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)	–	Tuntematon.	On harkittava protrombiiniajan

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.	Varfariini: – Atsitromysiini ei muuttanut protrombiiniaikaa kliinisessä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa, mutta suun kautta otettavien kumariinityyppisten antikoagulanttien samanaikaisen käytön yhteydessä on markkinoille tulon jälkeen raportoitu antikoagulaation voimistumista.		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, metyyliprednisolonin, 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

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

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 sieninfektioita ja yliherkkyyttä voi ilmetä imetetyillä vastasyntyneillä/vauvoilla myös terapeuttista 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

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

<Kauppanimi>-valmisteella 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

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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 nekrolyysia, lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilista yliherkkyysoireyhtymää (DRESS) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteiden 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 esiintyvyydenluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 5: Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Infektiot			Kandidainfektio Keuhkokuume Sieni-infektio Bakteeri-infektio Emätininfektio Nielutulehdus Gastroenteriitti Nuha Sammasta		

Veri ja imukudos		Lymfosyyttimäärän pieneneminen Eosinofiilimäärän suureneminen Basofiilimäärän suureneminen Monosyyttimäärän suureneminen Neutrofiilimäärän suureneminen	Leukopenia Neutropenia Eosinofilia Verihiutalemäärän suureneminen Hematokriittiarvon pieneneminen		Trombosytopenia Hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä			Angioedeema Yliherkkyys (ks. kohta 4.4)		Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Ruokahalun heikkeneminen ^{#2}		
Psyykkiset häiriöt			Hermostuneisuus Unettomuus	Agitaatio	Ahdistuneisuus Sekavuustila Hallusinaatio Aggressio
Hermosto		Päänsärky	Heitehuimaus ^{#2} Makuhäiriö ^{#2} Parestesiat ^{#2} Uneliaisuus		Myasthenia gravis (ks. kohta 4.4) Kouristuskohtaus Hajuaistittomuus Maistamiskyvyttömyys Hypestesia ^{#3} Psykomotorinen yliaktiivisuus Hajuharha Pyörtyminen
Silmät			Näkökyvyn heikkeneminen ^{#2}		
Kuulo ja tasapainoelin			Korvasairaus Kiertohuimaus		Kuurous ^{#2} Huonokuuloisuus ^{#3} Tinnitus ^{#3}
Sydän			Sydämen-tykytykset		Kääntyvien kärkeiden takykardia (ks. kohta 4.4) Rytmihäiriö, mukaan lukien

					kammio- takykardia (ks. kohta 4.4) Sydänsähkök äyrässä pidentynyt QT-aika (ks. kohta 4.4)
Verisuonisto			Kuumat aallot		Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengenahdistu s Hengityselin- sairaus Nenäverenvuo to		
Ruoansulatus- elimistö	Ripuli Epämukavat tuntemukset vatsassa*	Oksentelu Vatsakipu ^{#1} Pahoinvointi ^{#1}	Gastriitti Ummetus Dyspepsia Nielemishäiriö Vatsan turvotus Suun kuivuminen Suun haavaumat Syljen liikaeritys Röyhtäily Ilmavaivat ^{#1}		Haimatulehd us Pseudomemb ranoottinen koliitti (ks. kohta 4.4) Kielen värimuutos
Maksa ja sappi			Maksatulehdus * Aspartaatti- aminotransfera asiarvon suureneminen Alaniini- aminotransfera asiarvon suureneminen Veren bilirubiiniarvo n suureneminen Veren alkalisen fosfataasiarvo n suureneminen	Poikkeava maksan toiminta Kolestaattine n keltaisuus	Maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4) Fulminantti maksatulehd us Maksanekroo si
Iho ja ihonalainen kudos			Ihottuma ^{#2} Kutina ^{#2} Nokkosihottu ma Ihotulehdus	Akuutti yleistynyt eksantemato ottinen pustuloosi (AGEP)	Toksinen epidermaalil en nekrolyysi Stevens– Johnsonin oireyhtymä ^{#3}

			Ihon kuivuminen Liikahikoilu	Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen yliherkkyys- oireyhtymä (DRESS) Valoherkkyysreaktio ^{#3}	Erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos			Nivelrikko Lihaskipu Selkäkipu Niskakipu		Nivelkipu ^{#2}
Munuaiset ja virtsatiet			Dysuria Munuaiskipu Veren ureapitoisuuden suureneminen Veren kreatiniini- pitoisuuden suureneminen		Akuutti munuaisvaurio Tubulointerstitiaalinen nefriitti
Sukupuolielimet ja rinnat			Välivuoto Kivessairaus		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Turvotus Voimattomuus Huonovointisuus Väsytys ^{#2} 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		

* Näitä haittavaikutuksia havaittiin vain, kun atsitromysiiniä annettiin *Mycobacterium avium* -kompleksin aiheuttamien infektioiden estohoitoon ja/tai hoitoon.

#1 *Mycobacterium avium* -kompleksin aiheuttamien infektioiden yhteydessä nämä haittavaikutukset olivat esiintyvyydeltään hyvin yleisiä (> 1/10).

#2 *Mycobacterium avium* -kompleksin aiheuttamien infektioiden yhteydessä nämä haittavaikutukset olivat esiintyvyydeltään yleisiä (> 1/100, < 1/10).

#3 *Mycobacterium avium* -kompleksin aiheuttamien infektioiden yhteydessä nämä haittavaikutukset olivat esiintyvyydeltään melko harvinaisia (> 1/1 000, < 1/100).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

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 vitaleitoimintoja 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

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset 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-fenotypillä on täydellinen ristiresistenssi atsitromysiinin, klaritromysiinin, erytromysiinin ja roksitromysiinin välillä. MLSB-fenotypillä 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 epäonnistuessa on pyrittävä tekemään mikrobiologinen diagnoosi sekä tunnistamaan taudinaiheuttaja ja määrittämään sen herkkyys atsitromysiinille.

[Vain lajit, jotka ovat hyväksytyjen käyttöaiheiden kannalta olennaisia, pitää sisällyttää jäljempänä olevaan taulukkoon. Esim. *Borrelia burgdorferi* pitää sisällyttää taulukkoon vain, jos lääkevalmiste on tarkoitettu Lymen taudin varhaisvaiheen hoitoon.]

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>
Muut mikro-organismit
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (aiemmin <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>)
<i>Borrelia burgdorferi</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
Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit
<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
Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Anaerobiset mikro-organismit
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Luonnostaan resistentit organismit
Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobiset mikro-organismit
<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 atsitromysiinille kuin penisilliinille resistentit *Streptococcus pneumoniae* -kannat.

5.2 Farmakokinetiikka

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

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 lääke muodosta. 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, lääke muoto	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 nielurisoiden 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 eliminoituu 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 eliminoitumismekanisminsa 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.

Iäkkäät

Iäkkäillä 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-vuotiailla lapsilla ja 1,8 mikrog•h/ml 1–5-vuotiailla lapsilla. 6–15-vuotiailla lapsilla keskimääräinen C_{max} -arvo oli 0,38 mikrog/ml ja sitä vastaava keskimääräinen T_{max} -arvo oli 2,4 tuntia. 1–5-vuotiailla 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-vuotiailla lapsilla 1,7 kertaa suurempia kuin 1–4-vuotiailla lapsilla.

Kolmen päivän hoitokuurina annetun atsitromysiini-oraalisuspension 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

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

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).

PAKKAUSSELOSTE

Nesteenä suun kautta otettavat lääke­muodot (jauhe oraalisuspensiota varten (pullot) (hyväksytyt vahvuudet: 20 mg/ml, 40 mg/ml) tai (annospussit) (hyväksytyt vahvuudet: 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 1000 mg)

1. Mitä <Kauppanimi> on ja mihin sitä käytetään

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

<Kauppanimi>-valmisteen sisältämä vaikuttava aine on atsitromysiini. Atsitromysiini on makrolidien ryhmään kuuluva antibiootti, joka estää sille herkkien bakteerien kasvua.

<Kauppanimi>-valmistetta käytetään seuraavien infektioiden hoitoon:

Vähintään 6 kk:n ikäiset, alle 45 kg painavat lapset

- Nielurisainfektiot (tonsilliitti) tai nielutulehdus (faryngiitti), joiden aiheuttaja on streptokokkibakteeri
- Nenän sivuonteloiden bakteeri-infektiot (sinuiitti)
- Välikorvan bakteeri-infektiot (välikorvatulehdus)
- Keuhkokuume (avosyntyinen keuhkokuume, muualta kuin sairaalasta saatu)
- Ihon ja ihonalaisten kudosten bakteeri-infektiot
- Varhaisvaiheen paikallinen Lymen tauti (erythema migrans, jonka pääasiallinen aiheuttaja on puutiaisen purema)
- Ikenien bakteeri-infektiot (parodontiitti) tai paise ikenissä (hampaanvieruspaise)

Aikuiset ja vähintään 45 kg painavat nuoret, joilla on nielemisvaikeuksia

Edellä mainittujen infektioiden lisäksi <Kauppanimi>-valmistetta voidaan käyttää myös seuraavien infektioiden hoitoon:

- Virtsaputken ja kohdunkaulan infektiot, joiden aiheuttaja on *Chlamydia trachomatis* -bakteeri
- Virtsaputken ja kohdunkaulan infektiot, joiden aiheuttaja on *Neisseria gonorrhoeae* -bakteeri; <Kauppanimi>-valmistetta on käytettävä yhdistelmänä lääkärin tai apteekkihenkilökunnan valitseman toisen antibiootin kanssa
- Krooninen eturauhastulehdus, jonka aiheuttaja on *Chlamydia trachomatis* -bakteeri
- Sukupuolielinten bakteeri-infektiot, joihin liittyy kivuliaita haavoja (pehmeä sankkeri)
- *Mycobacterium avium* -kompleksiin (MAC) kuuluvien bakteerien aiheuttamat infektiot henkilöillä, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio; <Kauppanimi>-valmistetta on käytettävä yhdistelmänä toisen antibiootin, etambutolin, kanssa
- Aikuiset: pitkäaikainen keuhkotulehdus (krooninen bronkiitti) tai kohdun, munanjohtimien tai munasarjojen bakteeri-infektio (sisäsynnytintulehdus); jälkimmäisessä tapauksessa aina yhdistelmänä lääkärin valitseman toisen antibiootin (valitsemien toisten antibioottien) kanssa.

<Kauppanimi>-valmistetta käytetään myös *Mycobacterium avium* -kompleksiin (MAC) kuuluvien bakteerien aiheuttamien infektioiden ennaltaehkäisyyn henkilöille, joilla on HIV-infektio

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät <Kauppanimi>-valmistetta

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

Älä käytä <Kauppanimi>-valmistetta

- jos olet allerginen atsitromysiinille, erytromysiinille, mille tahansa makrolidien tai ketolidien ryhmään kuuluvalla antibiootilla tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät <Kauppanimi>-valmistetta, jos sinulla on tai on ollut jokin seuraavista sairauksista:

- sydänvaivat (kuten sydämen rytmihäiriöt tai sydämen vajaatoiminta) tai veren pieni kalium- tai magnesiumpitoisuus: nämä tilat voivat edesauttaa atsitromysiiniin liittyvien vakavien sydämeen kohdistuvien haittavaikutusten ilmaantumista
- maksaongelmat: lääkärin voi olla tarpeen seurata maksasi toimintaa tai lopettaa hoitosi
- vaikea ripuli muiden antibioottien antamisen jälkeen
- paikallinen lihasheikkous (myasthenia gravis), koska tämän sairauden oireet voivat pahentua hoidon aikana
- tai jos käytät torajyväjohdoksia, kuten ergotamiinia (käytetään migreenin hoitoon), koska näitä lääkkeitä ei saa käyttää yhdessä <Kauppanimi>-valmisteen kanssa.

Lopeta tämän lääkkeen käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin (ks. myös kohta 4 Vakavat haittavaikutukset)

- jos sinusta tuntuu, että sinulla on allerginen reaktio (esim. hengitysvaikeuksia, kasvojen tai kurkun turpoamista, ihottumaa, rakkulointia)
- jos havaitset mitä tahansa kohdassa 4 kuvattuja oireita, jotka liittyvät vakaviin ihoreaktioihin (mm. Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen yliherkkyysoireyhtymä [DRESS] ja akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi [AGEP]), joita on raportoitu atsitromysiinihoidon yhteydessä
- jos sinusta tuntuu, että sinulla on epänormaali sydämen syke tai sydämentykytyksiä, tunnet huimausta tai pyörryt käyttäessäsi <Kauppanimi>-valmistetta
- jos sinulle ilmaantuu maksaongelmien oireita (esim. tummaa virtsaa, ruokahaluttomuutta tai ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuutta)
- jos sinulle kehittyy vaikea ripuli hoidon aikana tai sen jälkeen. Älä ota mitään ripulilääkettä kysymättä ensin neuvoa lääkäriltä. Jos ripuli jatkuu tai alkaa uudelleen ensimmäisten hoidon jälkeisten viikkojen aikana, kerro asiasta lääkärille.

Superinfektio

Lääkäri voi tarkkailla sinua sellaisten muiden bakteeri- tai sieni-infektioiden oireiden varalta, joita ei voida hoitaa <Kauppanimi>-valmistella (superinfektio).

Sukupuoliteitse tarttuvat infektiot

Lääkäri voi teettää kokeita sulkeakseen pois mahdollisen kuppainfektion. Kuppa on sukupuoliteitse tarttuva tauti, ja jos sitä ei tunnisteta, tauti voi edetä ja taudin toteaminen viivästyä. Lisäksi jos sinulla todetaan sukupuoliteitse tarttuva bakteeri-infektio, lääkäri aloittaa seurannan laboratoriokokeilla, jotta hoidon onnistumista voidaan seurata.

Lapset ja nuoret

[jauhe oraalisuspensiota varten, pullot; rakeet oraalisuspensiota varten]

Kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista, jos lapsesi on alle 6 kuukauden ikäinen, koska lääkevalmisteen tehoa ja turvallisuutta tämän ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Tätä lääkevalmistetta ei suositella, jos

- *[jos valmiste on tarkoitettu sisäsynnytintulehduksen hoitoon aikuisille ja vähintään 45 kg painaville nuorille, jotka eivät pysty nielemään kiinteitä lääkemuotoja]* olet alle 18-vuotias ja sinulla on todettu sisäsynnytintulehdus
- *[jos valmiste on tarkoitettu Mycobacterium avium -kompleksin aiheuttamien infektioiden ennaltaehkäisyyn tai hoitoon]* olet alle 12-vuotias ja sinulla on Mycobacterium avium -kompleksiin kuuluvien mikrobien aiheuttama infektio tai tällaisen infektion riski (koskee yleensä henkilöitä, joilla on HIV-infektio ja joiden elimistön puolustusjärjestelmä on heikentynyt), koska valmisteen tehoa ja turvallisuutta näissä tapauksissa ei ole tutkittu.

[jauhe oraalisuspensiota varten, annospussit]

Kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista, jos lapsesi on alle 6 kuukauden ikäinen, koska lääkevalmisteen tehoa ja turvallisuutta tämän ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Kysy neuvoa lääkäriltä tai

apteekista myös, jos lapsesi painaa alle 16 kg, sillä on olemassa muita lääkevalmisteita, jotka sopivat lapsesi hoitoon paremmin.

Tätä lääkevalmistetta ei suositella, jos

- *[jos valmiste on tarkoitettu sisäsynnytintulehduksen hoitoon aikuisille ja vähintään 45 kg painaville nuorille, jotka eivät pysty nielemään kiinteitä lääkemuotoja]* olet alle 18-vuotias ja sinulla on todettu sisäsynnytintulehdus
- *[jos valmiste on tarkoitettu Mycobacterium avium -kompleksin aiheuttamien infektioiden ennaltaehkäisyyn tai hoitoon]* olet alle 12-vuotias ja sinulla on Mycobacterium avium -kompleksiin kuuluvien mikrobien aiheuttama infektio tai tällaisen infektion riski (koskee yleensä henkilöitä, joilla on HIV-infektio ja joiden elimistön puolustusjärjestelmä on heikentynyt), koska valmisteen tehoa ja turvallisuutta näissä tapauksissa ei ole tutkittu.

Infantiili mahanportin hypertrofinen ahtauma:

Jos lapsesi on alle 6 kuukauden ikäinen ja lääkäri on suositellut atsitromysiinihoitoa, lopeta lääkkeen antaminen lapselle ja ota heti yhteyttä lääkäriin, jos lapsen syöttämisen yhteydessä tai pian sen jälkeen ilmenee suihkumaista oksentelua tai ärtyisyyttä.

Muut lääkevalmisteet ja <Kauppanimi>

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

<Kauppanimi>-valmisteen käyttämisestä samanaikaisesti joidenkin muiden lääkkeiden kanssa saattaa aiheutua haittavaikutuksia. Siksi on erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- atorvastatiini ja muut statiinien ryhmään kuuluvat lääkkeet (veren kolesterolipitoisuuden alentamiseen ja sydänsairauden, kuten sydänkohtauksen ja aivohaverin, ehkäisemiseen)
- siklosporiini (elimistön hylkimisreaktion ehkäisemiseen elinsiirron jälkeen)
- kolkisiini (kihdin ja perinnöllisen Välimeren kuumeen hoitoon)
- dabigatraani (veritulppien ennaltaehkäisyyn ja hoitoon [antikoagulantti])
- digoksiini (sydänsairauksien hoitoon)
- varfariini tai vastaavat veren ohentamiseen käytettävät lääkkeet (antikoagulantit)
- lääkkeet, jotka voivat saada sydänlihaksen supistumaan ja rentoutumaan tavallista hitaammin (QT-ajan pidentyminen), kuten seuraavat:
 - kinidiini, prokaiiniamiidi, dofetilidi, amiodaroni ja sotaloli (epäsäännöllisen sydämen sykkeen, kuten liian nopean tai hitaan lyöntitiheyden, hoitoon – sydämen rytmihäiriö)
 - pimotsidi (mielenterveyden häiriöiden hoitoon)
 - sitalopraami (masennuksen hoitoon)
 - moksifloksasiini ja levofloksasiini (antibiootteja)
 - sisapridi (maha-suolikanavan häiriöiden hoitoon)
 - hydroksiklorokiini tai klorokiini (autoimmuunisairauksien, kuten nivelreuman, hoitoon tai malarian hoitoon tai ennaltaehkäisyyn).

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Lääkäri päättää, tuleeko sinun käyttää tätä lääkettä raskauden aikana, vasta varmistettuaan, että hoidon hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit.

Imetys

<Kauppanimi> erittyy äidinmaitoon. Tämän vuoksi lääkäri päättää, pitääkö sinun lopettaa imetys vai pidättäytyä <Kauppanimi>-hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt sinulle.

Ajaminen ja koneiden käyttö

<Kauppanimi>-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

<Kauppanimi>-valmisteen on raportoitu aiheuttaneen joillekin ihmisille heitehuimausta, uneliaisuutta ja kouristuskohauksia sekä näkö- ja kuulo-ongelmia. Nämä mahdolliset haittavaikutukset voivat vaikuttaa kykyysi ajaa ajoneuvoja ja käyttää koneita.

<<Kauppanimi> sisältää {apuaineen/apuaineiden nimi/nimet}>

[QRD-templaatin mukaisesti tähän kohtaan pitää lisätä varoitus apuaineista, joilla voi olla ei-toivottuja haittavaikutuksia esimerkiksi potilaille, joilla on tiettyjä aineenvaihduntahäiriöitä (kuten fenyyliketonuria, fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, sakkaroosi-isomaltasin puutos) tai allergioita. Kunkin myyntiluvan haltijan pitää mainita asianmukainen apuaine (asianmukaiset apuaineet) ja kyseistä lääkemuotoa (kyseisiä lääkemuotoja) koskeva varoitus (koskevat varoitukset).]

3. Miten <Kauppanimi>-valmistetta käytetään

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelut annokset ja hoidon kesto on esitetty jäljempänä.

Vähintään 6 kk:n ikäiset ja alle 45 kg painavat lapset:

Infektio	Atsitromysiiniakuuri
Nenän sivuonteloiden bakteeri-infektiot (sinuiitti)	Näitä infektioita hoidetaan kolmen tai viiden päivän lääkekuurilla <i>Kolmen päivän lääkekuuri</i> 10 mg/kg/vrk kolmen päivän ajan
Keuhkokuume (avosyntyinen keuhkokuume, muualta kuin sairaalasta saatu)	<i>Viiden päivän lääkekuuri</i> 10 mg/kg hoidon ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 5 mg/kg kerran päivässä neljän seuraavan päivän ajan
Ihon ja ihonalaisten kudosten bakteeri-infektiot	
Ikenien bakteeri-infektiot (parodontiitti) tai paise ikenissä (hampaanvieruspaise)	
Välikorvan bakteeri-infektiot (välikorvatulehdus)	Näitä infektioita hoidetaan yhden päivän, kolmen päivän tai viiden päivän lääkekuurilla <i>Yhden päivän lääkekuuri</i> Kerta-annos 30 mg/kg <i>Kolmen päivän lääkekuuri</i> 10 mg/kg/vrk kolmen päivän ajan <i>Viiden päivän lääkekuuri</i> 10 mg/kg hoidon ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 5 mg/kg kerran päivässä neljän seuraavan päivän ajan

Nielurisainfektiot (tonsilliitti) tai nielutulehdus (faryngiitti), joiden aiheuttaja on streptokokkibakteeri	Näitä infektoita hoidetaan kolmen tai viiden päivän lääkekuurilla <i>Kolmen päivän lääkekuuri</i> 20 mg/kg/vrk kolmen päivän ajan <i>Viiden päivän lääkekuuri</i> 12 mg/kg/vrk viiden päivän ajan
Varhaisvaiheen paikallinen Lymen tauti (erythema migrans, jonka pääasiallinen aiheuttaja on puutiaisen purema)	20 mg/kg hoidon ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 10 mg/kg kerran päivässä yhdeksän seuraavan päivän ajan

On tärkeää varmistaa, että käytät <Kauppanimi>-valmistetta jäljempänä olevassa taulukossa esitetyn määrän, joka määräytyy potilaan painon, hoidettavan infektion sekä lääkärin määräämän tai apteekkihenkilökunnan neuvoman lääkekuurin (yhden, kolmen, viiden tai kymmenen päivän kuuri) mukaan.

[Jauhe oraalisuspensiota varten, pullot, 20 mg/ml; annosteluvälineelle, jossa on 0,5 ml:n annosvälit]

Paino (kg)	Suurin päivittäinen atsitromysiiniannos 20 mg/ml oraalisuspensio, pullo, käyttökuntoon saattamisen jälkeen (X ml) [^]				
	5 mg/kg+	10 mg/kg	12 mg/kg++	20 mg/kg	30 mg/kg
7	2,00 ml (40 mg)	3,50 ml (70 mg)	4,50 ml (90 mg)	7,00 ml (140 mg)*	10,50 ml (210 mg)*
8	2,00 ml (40 mg)	4,00 ml (80 mg)	5,00 ml (100 mg)	8,00 ml (160 mg)*	12,00 ml (240 mg)*
9	2,50 ml (50 mg)	4,50 ml (90 mg)	5,50 ml (110 mg)*	9,00 ml (180 mg)*	13,50 ml (270 mg)*
10	2,50 ml (50 mg)	5,00 ml (100 mg)	6,00 ml (120 mg)*	10,00 ml (200 mg)*	15,0 ml (300 mg)*
11	3,00 ml (60 mg)	5,50 ml (110 mg)*	6,50 ml (130 mg)*	11,00 ml (220 mg)*	16,50 ml (330 mg)*
12	3,00 ml (60 mg)	6,00 ml (120 mg)*	7,50 ml (150 mg)*	12,00 ml (240 mg)*	18,00 ml (360 mg)*
13	3,50 ml (70 mg)	6,50 ml (130 mg)*	8,00 ml (160 mg)*	13,00 ml (260 mg)*	19,50 ml (390 mg)*
14	3,50 ml (70 mg)	7,00 ml (140 mg)*	8,50 ml (170 mg)*	14,00 ml (280 mg)*	21,00 ml (420 mg)*
15	4,00 ml (80 mg)	7,50 ml (150 mg)*	9,00 ml (180 mg)*	15,00 ml (300 mg)*	22,50 ml (450 mg)*
16–25	5,00 ml (100 mg)	10,00 ml (200 mg)*	12,50 ml (250 mg)*	20,00 ml (400 mg)*	30,00 ml (600 mg)*
26–35	7,50 ml (150 mg)*	15,00 ml (300 mg)*	17,50 ml (350 mg)*	25,00 ml (500 mg)*#	45,00 ml (900 mg)*
36 – < 45	10,00 ml (200 mg)*	20,00 ml (400 mg)*	22,50 ml (450 mg)*	25,00 ml (500 mg)*#	60,00 ml (1200 mg)*

[^]käyttökuntoon saattamisen jälkeen oraalisuspension pitoisuus on 20 mg/ml ja suspension kokonaismäärä pullossa on X ml (Y <mg, g>), *tarpeen mukaan*)

⁺ Annokset on pyöristetty, jotta saadaan tarvittava annettava annos, mikäli mittaruiskussa on asteikko 0,50 ml:n välein. Tarkat annokset voidaan antaa mittaruiskulla, jossa on asteikko 0,25 ml:n välein.

⁺⁺ Annokset on pyöristetty, jotta saadaan tarvittava annettava annos, mikäli mittaruiskussa on asteikko 0,50 ml:n välein. Tarkat annokset voidaan antaa mittaruiskulla, jossa on asteikko 0,20 ml:n välein.

* atsitromysiini 40 mg/ml (200 mg/5 ml) jauhe oraalisuspensiota varten sopii parhaiten näiden potilaiden hoitoon.

ei saa ylittää aikuisten päivittäistä 500 mg:n annosta

[Jauhe oraalisuspensiota varten, pullot, 40 mg/ml; annosteluvälineelle, jossa on 0,25 ml:n annosvälit]

Paino (kg)	Suurin päivittäinen atsitromysiiniannos 40 mg/ml oraalisuspensio, pullo, käyttökuntoon saattamisen jälkeen (X ml) [^]				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
7	1,00 ml (40 mg)*	1,75 ml (70 mg)*	2,25 ml (90 mg)	3,50 ml (140 mg)	5,25 ml (210 mg)
8	1,00 ml (40 mg)*	2,00 ml (80 mg)*	2,50 ml (100 mg)	4,00 ml (160 mg)	6,00 ml (240 mg)
9	1,25 ml (50 mg)*	2,25 ml (90 mg)	2,75 ml (110 mg)	4,50 ml (180 mg)	6,75 ml (270 mg)
10	1,25 ml (50 mg)*	2,50 ml (100 mg)	3,00 ml (120 mg)	5,00 ml (200 mg)	7,50 ml (300 mg)
11	1,50 ml (60 mg)*	2,75 ml (110 mg)	3,25 ml (130 mg)	5,50 ml (220 mg)	8,25 ml (330 mg)
12	1,50 ml (60 mg)*	3,00 ml (120 mg)	3,75 ml (150 mg)	6,00 ml (240 mg)	9,00 ml (360 mg)
13	1,75 ml (70 mg)*	3,25 ml (130 mg)	4,00 ml (160 mg)	6,50 ml (260 mg)	9,75 ml (390 mg)
14	1,75 ml (70 mg)*	3,50 ml (140 mg)	4,25 ml (170 mg)	7,00 ml (280 mg)	10,50 ml (420 mg)
15	2,00 ml (80 mg)*	3,75 ml (150 mg)	4,50 ml (180 mg)	7,50 ml (300 mg)	11,25 ml (450 mg)
16–25	2,50 ml (100 mg)	5,00 ml (200 mg)	6,25 ml (250 mg)	10,00 ml (400 mg)	15,00 ml (600 mg)
26–35	3,75 ml (150 mg)	7,50 ml (300 mg)	8,75 ml (350 mg)	12,50 ml (500 mg)#	22,50 ml (900 mg)
36 – < 45	5,00 ml (200 mg)	10,00 ml (400 mg)	11,25 ml (450 mg)	12,50 ml (500 mg)#	30,00 ml (1200 mg)

[^]käyttökuntoon saattamisen jälkeen oraalisuspension pitoisuus on 40 mg/ml ja suspension kokonaismäärä pullossa on X ml (Y <mg, g>), *tarpeen mukaan*)

⁺ Annokset on pyöristetty, jotta saadaan tarvittava annettava annos.

⁺⁺ Annokset on pyöristetty, jotta saadaan tarvittava annettava annos.

* atsitromysiini 20 mg/ml (100 mg/5 ml) jauhe oraalisuspensiota varten sopii parhaiten näiden potilaiden hoitoon.

ei saa ylittää aikuisten päivittäistä 500 mg:n annosta

[Jauhe oraalisuspensiota varten, pullo, 20 mg/ml]

Aikuiset ja vähintään 45 kg painavat nuoret potilaat, joilla on nielemisvaikeuksia

Infektio	Atsitromysiinikuuri
Nielurisainfektiot (tonsilliitti) tai nielutulehdus (faryngiitti), joiden aiheuttaja on streptokokkibakteeri	Näitä infektioita hoidetaan kolmen tai viiden päivän lääkekuurilla, ja päivittäin otettava <Kauppanimi>-valmisteen määrä kunkin kuurin aikana on ilmoitettu jäljempänä.
Nenän sivuonteloiden bakteeri-infektiot (sinuiitti)	
Välikorvan bakteeri-infektiot (välikorvatulehdus)	<i>Kolmen päivän lääkekuuri</i> 25 ml (500 mg) kerran päivässä kolmen päivän

Bakteeri-infektiot potilailla, joilla on pitkäaikainen keuhkotulehdus (<i>krooninen bronkiitti</i>)* Keuhkokuume (avosyntyinen keuhkokuume, muualta kuin sairaalasta saatu)# Ihon ja ihonalaisten kudosten bakteeri-infektiot Ikenien bakteeri-infektiot (parodontiitti) tai paise ikenissä (hampaanvieruspaise)	ajan <i>Viiden päivän lääkekuuri</i> 25 ml (500 mg) hoidon ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 12,5 ml (250 mg) kerran päivässä neljän seuraavan päivän ajan
Varhaisvaiheen paikallinen Lymen tauti (erythema migrans, jonka pääasiallinen aiheuttaja on puutiaisen purema)	50 ml (1000 mg) hoidon ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 25 ml (500 mg) kerran päivässä yhdeksän seuraavan päivän ajan
Virtsaputken ja kohdunkaulan infektiot, joiden aiheuttaja on <i>Chlamydia trachomatis</i> -bakteeri	50 ml (1000 mg) kerta-annoksena
Virtsaputken ja kohdunkaulan infektiot, joiden aiheuttaja on <i>Neisseria gonorrhoeae</i> -bakteeri. <Kauppanimi>-valmistetta käytetään yhdistelmänä lääkärin tai apteekkihenkilökunnan valitseman muun antibiootin kanssa.	50 ml (1000 mg) tai 100 ml* (2000 mg) kerta-annoksena
Krooninen eturauhastulehdus, jonka aiheuttaja on <i>Chlamydia trachomatis</i> -bakteeri	25 ml/vrk (500 mg) kolmena peräkkäisenä päivänä viikossa kolmen viikon ajan
Sukupuolielinten bakteeri-infektiot, joihin liittyy kivuliaita haavoja (pehmeä sankkeri)	50 ml (1000 mg) kerta-annoksena
<i>Mycobacterium avium</i> -kompleksiin (MAC) kuuluvien bakteerien aiheuttamat infektiot henkilöillä, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio. <Kauppanimi>-valmistetta käytetään yhdistelmänä toisen antibiootin, etambutolin, kanssa.	30 ml (600 mg) kerran päivässä
<i>Mycobacterium avium</i> -kompleksiin (MAC) kuuluvien bakteerien aiheuttamien infektioiden ennaltaehkäisy henkilöillä, joilla on HIV-infektio	60 ml (1200 mg) kerran viikossa
Kohdun, munanjohtimien ja munasarjojen bakteeri-infektiot (sisäsynnytintulehdus); yhdistelmänä lääkärin tai apteekkihenkilökunnan valitseman toisen antibiootin (valitsemien toisten antibioottien) kanssa*	Vain jos hoito on aloitettu laskimoon annettavalla atsitromysiinillä: 12,5 ml (250 mg) kerran päivässä siten, että lääkekuurin kokonaiskesto 7 päivää

* vain aikuispotilaille

aikuispotilaille voidaan antaa laskimoon annettavan aloitushoidon jälkeen suun kautta annettavaa hoitoa

[Jauhe oraalisuspensiota varten, pullo, 40 mg/ml; rakeet oraalisuspensiota varten, 40 mg/ml]

Aikuiset ja vähintään 45 kg painavat nuoret potilaat, joilla on nielemisvaikeuksia

Infektio	Atsitromysiiniakuuri
Nielurisainfektiot (tonsilliitti) tai nielutulehdus (faryngiitti), joiden aiheuttaja on streptokokkibakteeri	Näitä infektioita hoidetaan kolmen tai viiden päivän lääkekuurilla, ja päivittäin otettava <Kauppanimi>-valmisteen määrä kunkin kuurin aikana on ilmoitettu jäljempänä.
Nenän sivuonteloiden bakteeri-infektiot (sinuiitti)	
Välikorvan bakteeri-infektiot (välikorvatulehdus)	<i>Kolmen päivän lääkekuuri</i> 12,5 ml (500 mg) kerran päivässä kolmen päivän ajan
Bakteeri-infektiot potilailla, joilla on pitkäaikainen keuhkotulehdus (<i>krooninen bronkiitti</i>)*	<i>Viiden päivän lääkekuuri</i> 12,5 ml (500 mg) hoidon ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 6,25 ml (250 mg) kerran päivässä neljän seuraavan päivän ajan
Keuhkokuume (avosyntyinen keuhkokuume, muualta kuin sairaalasta saatu) [#]	
Ihon ja ihonalaisten kudosten bakteeri-infektiot	
Ikenien bakteeri-infektiot (parodontiitti) tai paise ikenissä (hampaanvieruspaise)	
Varhaisvaiheen paikallinen Lymen tauti (erythema migrans, jonka pääasiallinen aiheuttaja on puutiaisen purema)	25 ml (1000 mg) hoidon ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 12,5 ml (500 mg) kerran päivässä yhdeksän seuraavan päivän ajan
Virtsaputken ja kohdunkaulan infektiot, joiden aiheuttaja on <i>Chlamydia trachomatis</i> -bakteeri	25 ml (1000 mg) kerta-annoksena
Virtsaputken ja kohdunkaulan infektiot, joiden aiheuttaja on <i>Neisseria gonorrhoeae</i> -bakteeri. <Kauppanimi>-valmistetta käytetään yhdistelmänä lääkärin tai apteekkihenkilökunnan valitseman toisen antibiootin kanssa.	25 ml (1000 mg) tai 50 ml* (2000 mg) kerta-annoksena
Krooninen eturauhastulehdus, jonka aiheuttaja on <i>Chlamydia trachomatis</i> -bakteeri	12,5 ml/vrk (500 mg) kolmena peräkkäisenä päivänä viikossa kolmen viikon ajan
Sukupuolielinten bakteeri-infektiot, joihin liittyy kivuliaita haavoja (pehmeä sankkeri)	25 ml (1000 mg) kerta-annoksena
<i>Mycobacterium avium</i> -kompleksiin (MAC) kuuluvien bakteerien aiheuttamat infektiot henkilöillä, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio. <Kauppanimi>-valmistetta käytetään yhdistelmänä toisen antibiootin, etambutolin, kanssa.	15 ml (600 mg) kerran päivässä
<i>Mycobacterium avium</i> -kompleksiin (MAC) kuuluvien bakteerien aiheuttamien infektioiden ennaltaehkäisy henkilöillä, joilla on HIV-infektio	30 ml (1200 mg) kerran viikossa
Kohdun, munanjohtimien ja munasarjojen bakteeri-infektiot (<i>sisäsynnytintulehdus</i>); yhdistelmänä lääkärin tai apteekkihenkilökunnan valitseman toisen	Vain jos hoito on aloitettu laskimoon annettavalla atsitromysiinillä: 6,25 ml (250 mg) kerran päivässä siten, että lääkekuurin kokonaiskesto 7 päivää

antibiootin (valitsemien toisten antibioottien) kanssa*	
---	--

* vain aikuispotilaille

aikuispotilaille voidaan antaa laskimoon annettavan aloitushoidon jälkeen suun kautta annettavaa hoitoa

[Jauhe oraalisuspensiota varten, annospussit]

Vähintään 6 kk:n ikäiset lapset ja 16 kg – 45 kg painavat nuoret

Infektio	Atsitromysiini-kuuri
Nenän sivuonteloiden bakteeri-infektiot (sinuiitti)	
Keuhkokuume (avosyntyinen keuhkokuume, muualta kuin sairaalasta saatu)	Näitä infektioita hoidetaan kolmen tai viiden päivän lääkekuurilla <i>Kolmen päivän lääkekuuri</i> 10 mg/kg/vrk kolmen päivän ajan
Ihon ja ihonalaisten kudosten bakteeri-infektiot	<i>Viiden päivän lääkekuuri</i> 10 mg/kg hoidon ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 5 mg/kg kerran päivässä neljän seuraavan päivän ajan
Ikenien bakteeri-infektiot (parodontiitti) tai paise ikenissä (hampaanvieruspaise)	
Välikorvan bakteeri-infektiot (välikorvatulehdus)	Näitä infektioita hoidetaan yhden päivän, kolmen päivän tai viiden päivän lääkekuurilla <i>Yhden päivän lääkekuuri</i> Kerta-annos 30 mg/kg <i>Kolmen päivän lääkekuuri</i> 10 mg/kg/vrk kolmen päivän ajan <i>Viiden päivän lääkekuuri</i> 10 mg/kg hoidon ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 5 mg/kg kerran päivässä neljän seuraavan päivän ajan
Nielurisainfektiot (tonsilliitti) tai nielutulehdus (faryngiitti), joiden aiheuttaja on streptokokkibakteeri	Näitä infektioita hoidetaan kolmen tai viiden päivän lääkekuurilla <i>Kolmen päivän lääkekuuri</i> 20 mg/kg/vrk kolmen päivän ajan <i>Viiden päivän lääkekuuri</i> 12 mg/kg/vrk viiden päivän ajan
Varhaisvaiheen paikallinen Lymen tauti (erythema migrans, jonka pääasiallinen aiheuttaja on puutiaisen purema)	20 mg/kg hoidon ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 10 mg/kg kerran päivässä yhdeksän seuraavan päivän ajan

On tärkeää varmistaa, että käytät <Kauppanimi>-valmistetta jäljempänä olevassa taulukossa esitetyn määrän, joka määräytyy potilaan painon, hoidettavan infektion sekä lääkärin määräämän tai apteekkihenkilökunnan neuvoman lääkekuurin (yhden, kolmen, viiden tai kymmenen päivän kuuri) mukaan.

Paino (kg)	Suurin päivittäinen atsitromysiiniannos Jauhe oraalisuspensiota varten, annospussit				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
16–25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26–35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg [#]	900 mg
36 – < 45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg [#]	1200 mg

[#] ei saa ylittää aikuisten päivittäistä 500 mg:n annosta

Jos lapsesi painaa alle 16 kg, tämä lääke jauheena oraalisuspensiota varten (pullossa) sopii hänelle paremmin; kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Vähintään 45 kg painavat aikuiset ja nuoret potilaat, joilla on nielemisvaikeuksia

Suosittelut annokset ja hoidon kesto on esitetty jäljempänä.

Infektio	Atsitromysiinikuuri
Nielurisainfektiot (tonsilliitti) tai nielutulehdus (faryngiitti), joiden aiheuttaja on streptokokkibakteeri	Näitä infektioita hoidetaan kolmen tai viiden päivän lääkekuurilla, ja päivittäin otettava <Kauppanimi>-valmisteen määrä kunkin kuurin aikana on ilmoitettu jäljempänä. <i>Kolmen päivän lääkekuuri</i> 500 mg kerran päivässä kolmen päivän ajan <i>Viiden päivän lääkekuuri</i> 500 mg hoidon ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 250 mg kerran päivässä neljän seuraavan päivän ajan
Nenän sivuonteloiden bakteeri-infektiot (sinuiitti)	
Välikorvan bakteeri-infektiot (välikorvatulehdus)	
Bakteeri-infektiot potilailla, joilla on pitkäaikainen keuhkotulehdus (<i>krooninen bronkiitti</i>)*	
Keuhkokuume (avosyntynen keuhkokuume, muualta kuin sairaalasta saatu) [#]	
Ihon ja ihonalaisten kudosten bakteeri-infektiot	1000 mg hoidon ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 500 mg kerran päivässä yhdeksän seuraavan päivän ajan
Ikenien bakteeri-infektiot (parodontiitti) tai paise ikenissä (hampaanvieruspaise)	
Varhaisvaiheen paikallinen Lymen tauti (erythema migrans, jonka pääasiallinen aiheuttaja on puutiaisen purema)	1000 mg kerta-annoksena
Virtsaputken ja kohdunkaulan infektiot, joiden aiheuttaja on <i>Chlamydia trachomatis</i> -bakteeri	

Virtsaputken ja kohdunkaulan infektiot, joiden aiheuttaja on <i>Neisseria gonorrhoeae</i> -bakteeri. <Kauppanimi>-valmistetta käytetään yhdistelmänä lääkärin tai apteekkihenkilökunnan valitseman toisen antibiootin kanssa.	1000 mg tai 2000 mg* kerta-annoksena
Krooninen eturauhastulehdus, jonka aiheuttaja on <i>Chlamydia trachomatis</i> -bakteeri	500 mg/vrk kolmena peräkkäisenä päivänä viikossa kolmen viikon ajan
Sukupuolielinten bakteeri-infektiot, joihin liittyy kivuliaita haavoja (pehmeä sankkeri)	1000 mg kerta-annoksena
<i>Mycobacterium avium</i> -kompleksiin (MAC) kuuluvien bakteerien aiheuttamat infektiot henkilöillä, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio. <Kauppanimi>-valmistetta käytetään yhdistelmänä toisen antibiootin, etambutolin, kanssa.	600 mg kerran päivässä
<i>Mycobacterium avium</i> -kompleksiin (MAC) kuuluvien bakteerien aiheuttamien infektioiden ennaltaehkäisy henkilöillä, joilla on HIV-infektio	1200 mg kerran viikossa
Kohdun, munanjohtimien ja munasarjojen bakteeri-infektiot (sisäsynnytintulehdus); yhdistelmänä lääkärin tai apteekkihenkilökunnan valitseman toisen antibiootin (valitsemien toisten antibioottien) kanssa*	Vain jos hoito on aloitettu laskimoon annettavalla atsitromysiinillä: 250 mg kerran päivässä siten, että lääkekuurin kokonaiskesto 7 päivää

* vain aikuispotilaille

aikuispotilaille voidaan antaa laskimoon annettavan aloitushoidon jälkeen suun kautta annettavaa hoitoa

Käyttö lapsille ja nuorille

[Kaikki nesteinä otettavat lääke muodot]

Atsitromysiinin turvallisuutta ja tehoa minkään kohdassa 1 mainittujen käyttöaiheiden osalta alle 6 kk:n ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Suun kautta käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

[Jauhe oraalisuspensiota varten 20 mg/ml, 40 mg/ml]

<Kauppanimi> otetaan päivittäin suun kautta kerta-annoksena. Oraalisuspension voi ottaa joko ruuan kanssa tai ilman sitä. Lääkkeen ottaminen juuri ennen ruokaa voi vähentää mahdollisia mahavaivoja.

[Lisää paikallisen käytännön mukaan tietoja siitä, miten valmiste on saatettava käyttökuntoon ja miten terveydenhuollon ammattilaisten ja/tai potilaiden on käsiteltävä annosteluvälineitä, jos tarpeen. Ohjeiden selventämiseksi on ehdotettava lisättäväksi kuvia.]

Jos lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta saamasi <Kauppanimi>-pullo sisältää vain jauhetta eikä nestettä, sinun on lisättävä pulloon tietty määrä vettä ennen kuin lääke on käyttövalmis. Jos lääkäri tai apteekkihenkilökunta on jo liuottanut jauheen puolestasi, voit jatkaa suoraan jäljempänä olevaan kohtaan ”Ohjeet päivittäisen <Kauppanimi>-oraalisuspensioannoksen ottamiseen”.

Jos otat enemmän <Kauppanimi>-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän <Kauppanimi>-valmistetta kuin sinun pitäisi, saatat tuntea olosi huonovointiseksi. Tavanomaisia yliannostuksen oireita ovat oksentelu, ripuli, mahakipu ja pahoinvointi. Kerro asiasta välittömästi lääkärille tai ota yhteyttä lähimmän sairaalan päivystykseen.

Jos unohdat ottaa <Kauppanimi>-valmistetta

Jos unohdat ottaa <Kauppanimi>-valmistetta, ota se heti kun voit, mutta viimeistään 12 tuntia ennen kuin on aika ottaa seuraava annos. Jos seuraavan annoksen ottamisajankohtaan on alle 12 tuntia, jätä unohtunut annos välistä ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat <Kauppanimi>-valmisteen oton

Jos lopetat <Kauppanimi>-valmisteen oton liian aikaisin, infektio voi uusiutua. Ota <Kauppanimi>-valmistetta lääkekuurin loppuun asti, vaikka tuntisit olosi jo paremmaksi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Lopeta <Kauppanimi>-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärinhoitoon, jos huomaat jonkin seuraavista oireista:

- äkillinen hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet, silmäluomien, kasvojen tai huulten turpoaminen, ihottuma tai kutina erityisesti koko kehon alueella (*anafylaktinen reaktio*, esiintyvyys tuntematon)
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke (*sydämen rytmihäiriö* tai *kääntyvien kärkien takykardia*, esiintyvyys tuntematon)
- tumma virtsa, ruokahaluttomuus tai ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, jotka ovat maksan toimintahäiriöiden oireita (*maksan vajaatoiminta* tai *maksakuolio* [esiintyvyys tuntematon], *maksatulehdus** [melko harvinainen: saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta])
- vaikea ripuli, johon liittyy vatsakramppeja, verisiä ulosteita ja/tai kuumetta, voi olla merkki paksusuolen tulehduksesta (*antibioottikoliitti*, esiintyvyys tuntematon). Älä ota ripulilääkkeitä, jotka voivat estää suoliston supistusaaltoja (*antiperistalttisia lääkkeitä*).
- vartalolla olevat punoittavat, maalitaulua muistuttavat tai rengasmaiset läiskät, jotka eivät ole koholla ja joiden keskiosassa on usein vesikello, ihon kuoriutuminen, haavat suussa, kurkussa, nenässä, sukupuolielimissä ja silmissä. Ennen näitä vakavia ihottumia voi esiintyä kuumetta ja flunssan kaltaisia oireita (*Stevens–Johnsonin oireyhtymä*[#] tai *toksinen epidermaalinen nekrolyysi*, esiintyvyys tuntematon).
- laajalle levinnyt ihottuma, kuume ja suurentuneet imusolmukkeet (*DRESS-oireyhtymä* tai *lääkeyliherkkysoireyhtymä*, harvinaiset [saattavat esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta]).
- punainen, hilseilevä, laajalle levinnyt ihottuma, jonka yhteydessä esiintyy patteja ihon alla ja vesikelloja sekä kuumetta. Yleensä oireet ilmenevät, kun hoito aloitetaan (*akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi*, harvinainen [saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta]).

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- ripuli
- epämukavat tuntemukset vatsassa*.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- päänsärky
- oksentelu, mahakipu[#], huonovointisuus (*oksettaminen*)[#]
- muutokset verikoetuloksissa (*lymfosyyttimäärän pieneneminen, eosinofiilimäärän suureneminen, basofiilimäärän suureneminen, monosyyttimäärän suureneminen, neutrofiilimäärän suureneminen, veren bikarbonaattipitoisuuden pieneneminen*).

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta)

- sammas (*kandidiaasi*) – suussa ja emättimessä esiintyvä sieni-infektio, muut sieni-infektiot
- keuhkokuume, nielun bakteeri-infektio, maha-suolikanavan tulehdus, hengityselinsairaus, nenän sisäpinnan limakalvon tulehdus, emätininfektio
- veren valkosolujen määrän muutokset (*leukopenia, neutropenia, eosinofilia*)
- verihiutalemäärän suureneminen
- kaikkien verisolujen suhteellisen osuuden veren kokonaistilavuudesta pieneneminen (hematokriittiarvon pieneneminen)
- allergiset reaktiot, käsien, jalkaterien ja kasvojen turpoaminen (*angioedeema*)
- ruokahaluttomuus[#]
- hermostuneisuus, univaikeudet (*unettomuus*)
- huimaus[#], uneliaisuus, makuaistin muutokset (*makuhäiriö*)[#], pistelyn tunne tai tunnottomuus (*parestesia*)
- näön heikkeneminen[#]
- korvasairaus
- pyörimisen tunne (*kiertohuimaus*)
- sydämen sykkeen tunteminen (*sydämentykytykset*)
- kuumat aallot
- äkillinen hengityksen vinkuminen, nenäverenvuoto
- ummetus, ilmavaivat[#], heikentynyt ruoansulatus (*dyspepsia*), mahalaukun limakalvon tulehdus (*gastriitti*), nielemisvaikeudet, mahan turpoaminen, suun kuivuminen, röyhtäily, suun haavaumat, lisääntynyt syljeneritys
- ihottuma[#], kutina[#], nokkosihottuma[#], ihotulehdus, ihon kuivuminen, epätavallisen voimakas hikoilu (*liikahikoilu*)
- nivelten turpoaminen ja kipu (*nivelrikko*), lihaskipu, selkäkipu, niskakipu
- kipu virtsatessa (*dysuria*), munuaiskipu
- epäsäännölliset kuukautiset, kivessairaus
- nesteen kertymisestä johtuva turvotus, erityisesti kasvoissa, nilkoissa ja jalkaterissä (*turvotus, kasvojen turvotus, ääreisalueiden turvotus*)
- heikotus, väsymys[#], yleinen huonovointisuus, kuume
- rintakipu, kipu
- poikkeavuudet laboratoriokoetuloksissa (esim. veri- tai maksakokeissa)
- toimenpiteen jälkeinen komplikaatio.

Harvinaiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 1 000:sta)

- ärtyisyys
- maksaongelmat, ihon ja silmien keltaisuus
- lisääntynyt herkkyys auringonvalolle[#].

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- veren punasolujen määrän pieneneminen solujen hajoamisen kiihtymisen seurauksena, mistä voi aiheutua väsymystä ja ihon kalpeutta (*hemolyytinen anemia*)
- verihiutaleiden määrän pieneneminen, mistä voi aiheutua verenvuotoa ja mustelmia (*trombosytopenia*)

- vihaisuus, aggressiivisuus, pelon ja huolen tunteet (*ahdistuneisuus*), äkillinen sekavuustila
- aistiharhat
- pyörtyminen
- kohtaukset (*kouristuskohtaukset*)
- heikentynyt kyky aistia kosketusta, kipua ja lämpötiloja (*hypestesia*)[#]
- ylivilkkauden tunne
- hajuaistin muutos
- täydellinen makuaistin menetys
- lihasheikkous (*myasthenia gravis*)
- poikkeavuudet sydänsähkökäyrässä (EKG-tutkimuksessa) (*QT-ajan pidentyminen*)
- kuurous[#], kuulonalenema[#] tai korvien soiminen (*tinnitus*)[#]
- matala verenpaine
- haimatulehdus, joka aiheuttaa voimakasta vatsa- ja selkäkipua
- kielen värimuutos
- nivelkipu[#]
- munuaistulehdus (*interstitiaalinen nefriitti*) ja munuaisten vajaatoiminta.

[tiedot *Mycobacterium avium* -kompleksin aiheuttamien infektioiden hoitoon ja/tai estohoitoon liittyvistä haittavaikutuksista pitää sisällyttää vain, jos valmiste on tarkoitettu käytettäväksi näihin hoitoihin]

* Näitä haittavaikutuksia havaittiin vain, kun atsitromysiiniä annettiin *Mycobacterium avium* -kompleksin aiheuttamien infektioiden estohoitona ja/tai hoitona henkilöille, joilla on HIV-infektio ja joilla immuniteetin elpyminen on puutteellista.

Nämä haittavaikutukset olivat yleisempiä, kun atsitromysiiniä annettiin *Mycobacterium avium* -kompleksin aiheuttamien infektioiden estohoitona ja/tai hoitona henkilöille, joilla on HIV-infektio ja joilla immuniteetin elpyminen on puutteellista.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

VALMISTEYHTEENVETO

Laskimoon annettavat lääke­muodot (500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos)

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

<Kauppanimi> on tarkoitettu aikuisille seuraavien infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- avosyntyinen keuhkokuume
- sisäsynnyntulehdus; aina yhdistelmänä muiden sopivien bakteerilääkkeiden (kuten metronidatsolin) kanssa.

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

Annostus

Atsitromysiini annetaan päivittäin kerta-annoksena. Annossuositukset aikuispotilaille ovat taulukossa 1. Taulukko 1: Annossuositukset annettaessa atsitromysiini laskimoon

Käyttöaihe	Atsitromysiinihoito-ohjelma
Avosyntyinen keuhkokuume	500 mg kerran päivässä vähintään kahden päivän ajan, minkä jälkeen suun kautta 500 mg:n annos päivittäin siten, että lääkekuurin kokonaiskesto on 7–10 päivää.
Sisäsynnyntulehdus; yhdistelmänä muiden sopivien bakteerilääkkeiden (kuten metronidatsolin) kanssa	500 mg kerran päivässä 1–2 päivän ajan, minkä jälkeen suun kautta 250 mg:n annos kerran päivässä siten, että lääkekuurin kokonaiskesto on 7 päivää.
Hoito-ohjelman, annoksen ja hoidon keston suhteen on huomioitava kutakin käyttöaihetta koskevien päivitettyjen hoito-ohjeiden suositukset. Lääkäri päättää kliinisen vasteen perusteella, milloin on vaihdettava suun kautta otettavaan valmisteeseen.	

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 kärkeiden takykardian kehittymisriskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Laskimoon annettavan <Kauppanimi>-valmisteen turvallisuutta ja tehoa pediatrien potilaiden avohoitosyntysisen keuhkokuumeen hoidossa ei ole varmistettu.

Ei ole asianmukaista käyttää <Kauppanimi>-valmistetta alle 12 vuoden ikäisille lapsille sisäsyntytulehduksen hoitoon. Valmisteen turvallisuutta ja tehoa teini-ikäisten tyttöjen hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

Ainoa suositeltu antoreitti on infuusio laskimoon. Ei saa antaa boluksena laskimoon eikä injektiona lihakseen. Liuoksen pitoisuuden ja infuusionopeuden on oltava joko 1 mg/ml kolmen tunnin aikana tai 2 mg/ml 1 tunnin aikana. 500 mg:n atsitromysiini-infuusion keston on oltava vähintään yksi tunti.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

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 nekrolyysiä, 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 kärkeiden takykardian kehittymisriski (ks. kohta 4.8). Koska jäljempänä mainitut tilat voivat johtaa kammiorytmihäiriöiden riskin lisääntymiseen (kääntyvien kärkeiden 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 hypomagneesemia
- 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 lievistä 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 laboratoriokokeilla. Jos infektiota ei hoideta tai se hoidetaan suboptimaalisesti, se voi johtaa myöhäsyntyisiin komplikaatioihin, kuten lapsettomuuteen tai kohdunulkoiseen raskauteen.

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 infektoita, on aloitettava asianmukainen bakteerilääkehoito ja mikrobiologiset seurantakokeet.

Myasthenia gravis

Atsitromysiinihoitoa 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.

<Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan>

[QRD-templaatin mukaisesti tähän kohtaan pitää lisätä varoitus apuaineista, joilla voi olla ei-toivottuja haittavaikutuksia esimerkiksi potilaille, joilla on tiettyjä aineenvaihduntahäiriöitä (kuten fenyyliketonuria, fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, sakkaroosi-isomaltasasiin puutos) tai allergioita. Kunkin myyntiluvan haltijan pitää mainita asianmukainen apuaine (asianmukaiset apuaineet) ja kyseistä lääkeainetta (kyseisiä lääkeainetta) koskeva varoitus (koskevat varoitukset).]

<Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.>

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

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 terapeuttinen 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 terapeuttinen 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.

Yhteenveto 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 raskauden komplikaatioita a potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti atsitromysiiniä ja statiineja.
Siklosporiini	Atsitromysiini: –	Siklosporiini on	Kliinistä ja

(immunosuppressantti) 500 mg atsitromysiiniä suun kautta kerran päivässä kolmen päivän ajan. 10 mg/kg siklosporiinia suun kautta kerta-annoksena.	Siklosporiini: ↔ AUC ↑C _{max} 24 %	CYP3A4:n ja P-gp:n substraatti, jolla on kapea terapeutinen indeksi ja/tai joka kilpailee erittymisestä sapen kautta.	lääkeainepitoisuuksien seuranta on tehtävä 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 terapeutinen indeksi.	Kliininen seuranta on tarpeen atsitromysiinihoidon aikana ja sen jälkeen.
Dabigatraani (suun kautta otettava antikoagulantti)	– <i>Oletus:</i> ↑ Dabigatraani	Dabigatraani on P-gp:n substraatti, jolla on kapea terapeutinen indeksi.	Varovaisuutta on noudatettava, sillä markkinoille tulon jälkeen saadut tiedot viittaavat suurentuneeseen verenvuotojen riskiin potilailla, jotka saavat atsitromysiiniä samanaikaisesti dabigatranin kanssa.
Digoksiini (sydänglykosidit)	– <i>Oletus:</i> ↑ Digoksiini	Digoksiini on P-gp:n substraatti, jolla on kapea terapeutinen 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 kumariinityyppisten antikoagulanttien samanaikaisen käytön yhteydessä on markkinoille tulon jälkeen raportoitu antikoagulaation voimistumista.	Tuntematon.	On harkittava protrombiiniajan tiheämpää seuranta 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 atsitromysiiniin tai samanaikaisesti annetuille lääkeaineille ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia kliinisissä tutkimuksissa, joissa arvioitiin mahdollisia lääkeyhteisvaikutuksia atsitromysiinin ja karbamatsepiinin, setiritsiinin, efavirensin, flukonatsolin, metyyliiprednisolonin, midatsolaamin, rifabutiinin, sildenafilin, teofylliinin, triatsolaamin, trimetopriimin/sulfametoksatsolin tai tsidovudiinin välillä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

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 atsitromysiiniin raskausaikana (yli 7 000:sta atsitromysiiniin 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 sieninfektioita 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

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

<Kauppanimi>-valmisteella 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

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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 kärkeiden 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			Kandidainfekti o Keuhkokuume Sieni-infektio Bakteeri-infektio Emätininfektio Nielutulehdus Gastroenteriitti Nuha Sammas		
Veri ja imukudos		Lymfosyyttimäärän pieneneminen Eosinofiilimäärän suureneminen Basofiilimäärän suureneminen Monosyyttimäärän suureneminen Neutrofiilimäärän suureneminen	Leukopenia Neutropenia Eosinofilia Verihiutalemäärän suureneminen Hematokriittiarvon pieneneminen		Trombosytopenia Hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä			Angioedeema Yliherkkyys (ks. kohta 4.4)		Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Ruokahalun heikkeneminen		
Psyykkiset häiriöt			Hermostuneisuus Unettomuus	Agitaatio	Ahdistuneisuus Sekavuustila Hallusinaatio Aggressio

Hermosto		Päänsärky	Heitehuimaus Makuhäiriö Parestesiat Uneliaisuus		Myasthenia gravis (ks. kohta 4.4) Kouristus- kohtaus Hajuaistittom uus Maistamis- kyvyttömyys Hypestesia Psykomotori nen yliaktiivisuus Hajuharha Pyörtyminen
Silmät			Näköhäiriöt		
Kuulo ja tasapainoelin			Korvasairaus Kiertohuimaus		Kuurous, Huono- kuuloisuus Tinnitus
Sydän			Sydämen- tykytykset		Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4) Rytmihäiriö, mukaan lukien kammio- takykardia (ks. kohta 4.4) Sydänsähkök äyrässä pidentynyt QT-aika (ks. kohta 4.4)
Verisuonisto			Kuumat aallot		Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengenahdistu s Hengityselin- sairaus Nenäverenvuo to		
Ruoansulatus- elimistö	Ripuli Epämukavat tuntemukset vatsassa	Oksentelu Vatsakipu Pahoinvointi	Gastriitti Ummetus Dyspepsia Nielemishäiriö Vatsan turvotus Suun kuivuminen Suun haavaumat		Haimatulehd us Pseudomemb ranoottinen koliitti (ks. kohta 4.4) Kielen värimuutokse t

			Syljen liikaeritys Röyhtäily Ilmavaivat		
Maksa ja sappi			Maksatulehdus Aspartaatti- aminotransfera asiarvon suureneminen Alaniini- aminotransfera asiarvon suureneminen Veren bilirubiiniarvo n suureneminen Veren alkalisen fosfataasiarvo n suureneminen	Poikkeava maksan toiminta Kolestaatti nen keltaisuus	Maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4) Fulminantti maksatulehd us Maksanekroo si
Iho ja ihonalainen kudos			Ihottuma Kutina Nokkosihottu ma Ihotulehdus Ihon kuivuminen Liikahikoilu	Akuutti yleistynyt eksantemat oottinen pustuloosi (AGEP) Lääkkeeseen liittyvä yleisoireine n eosinofiilin en yliherkkyys oireyhtymä (DRESS) Valoherkky ysreaktio	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Stevens– Johnsonin oireyhtymä Erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos			Nivelrikko Lihaskipu Selkäkipu Niskakipu		Nivelkipu
Munuaiset ja virtsatiet			Dysuria Munuaiskipu Veren ureapitoisuude n suureneminen Veren kreatiniini- pitoisuuden suureneminen		Akuutti munuaisvauri o Tubulointerst itiaalinen nefriitti
Sukupuolielimet ja rinnat			Välivuoto Kivessairaus		

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Pistoskohdan kipu Pistoskohdan tulehdus	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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

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 vitalitoimintoja tukevat toimenpiteet 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

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset 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 epäonnistuessa on pyrittävä tekemään mikrobiologinen diagnoosi sekä tunnistamaan taudinaiheuttaja ja määrittämään sen herkkyys atsitromysiinille.

Taulukko 4: Hankitun resistenssin vallitsevuus

Yleisesti herkät lajit
<i>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> [°]
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Muut mikro-organismit</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> [°]
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°]
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
Lajit, joiden kohdalla hankittu resistenssi saattaa olla ongelma
<i>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺
<i>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
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.

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

5.2 Farmakokinetiikka

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

Sairaalahoitoon otetuilla avosyntyistä keuhkokuumetta sairastavilla potilailla, jotka saivat 500 mg atsitromysiiniä laskimoon yhden tunnin kestoisena infuusiona (pitoisuus 2 mg/ml) kerran päivässä 2–5 päivän ajan, keskimääräinen $C_{\max}$ $\pm$ keskihajonta oli $3,63 \pm 1,60$ mikrog/ml, keskimääräinen C_{trough} (C_{24}) viimeisen infuusion aloittamisen jälkeen oli 0,2 mikrog/ml ja keskimääräinen AUC_{0-24} oli $9,6 \pm 4,8$ mikrog·h/ml.

Terveillä vapaaehtoisilla, jotka saivat 500 mg atsitromysiiniä laskimoon kolmen tunnin kestoisena infuusiona (pitoisuus 1 mg/ml), keskimääräinen $C_{\max}$ oli $1,14 \pm 0,14$ mikrog/ml, keskimääräinen C_{trough} (C_{24}) oli $0,18 \pm 0,02$ mikrog/ml ja keskimääräinen AUC_{0-24} oli $8,03 \pm 0,86$ mikrog·h/ml.

Plasman farmakokineettisten parametrien vertailussa ensimmäisen ja viidennen päivittäin laskimoon annetun 500 mg:n atsitromysiiniannoksen jälkeen terveillä vapaaehtoisilla ei havaittu lähes lainkaan $C_{\max}$ -arvon muutoksia, mutta AUC_{0-24} -arvo suureni 40–61 % ja C_{trough} (C_{24}) -pitoisuudet suurensivat 2,2–3-kertaisiksi.

Jakautuminen

Atsitromysiini jakautuu laajasti ja nopeasti plasmasta ekstravaskulaaritilaan, mukaan lukien kudoksiin, kuten nielurisoiden 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). Intrasellulaaritilasta 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 eliminoituu 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 lääkeainetta, 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 eliminoitumismekanisminsa 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.

Iäkkäät

Iäkkäillä 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.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

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 jälkeenhäjäneisyyttä, kun niille oli annettu atsitromysiiniä annoksina 200 mg/kg/vrk (kolminkertaisia annoksia verrattuna aikuisille suositeltuun päivittäiseen enimmäisannokseen 500 mg kehon pinta-alan perusteella).

PAKKAUSSELOSTE

**Laskimoon annettavat lääke­muodot (500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten,
liuos)**

1. Mitä <Kauppanimi> on ja mihin sitä käytetään

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

<Kauppanimi>-valmisteen sisältämä vaikuttava aine on atsitromysiini. Atsitromysiini on makrolidien ryhmään kuuluva antibiootti, joka estää sille herkkien bakteerien kasvua.

<Kauppanimi>-valmistetta käytetään aikuisille seuraavien infektioiden hoitoon:

- keuhkokuume (avosyntyyinen keuhkokuume, muualta kuin sairaalasta saatu)
- kohdun, munanjohtimien ja munasarjojen bakteeri-infektiot (sisäsynnytintulehdus); aina yhdistelmänä lääkärin tai apteekkihenkilökunnan valitseman toisen antibiootin (valitsemien toisten antibioottien) kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan <Kauppanimi>-valmistetta

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

Älä käytä <Kauppanimi>-valmistetta

- jos olet allerginen atsitromysiinille, erytromysiinille, mille tahansa makrolidien tai ketolidien ryhmään kuuluvalla antibiootilla tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät <Kauppanimi>-valmistetta, jos sinulla on tai on ollut jokin seuraavista sairauksista:

- sydänvaivat (kuten sydämen rytmihäiriöt tai sydämen vajaatoiminta) tai veren pieni kalium- tai magnesiumpitoisuus: nämä tilat voivat edesauttaa atsitromysiiniin liittyvien vakavien sydämeen kohdistuvien haittavaikutusten ilmaantumista
- maksaongelmat: lääkärin voi olla tarpeen seurata maksasi toimintaa tai lopettaa hoitosi
- vaikea ripuli muiden antibioottien antamisen jälkeen
- paikallinen lihasheikkous (myasthenia gravis), koska tämän sairauden oireet voivat pahentua hoidon aikana
- tai jos käytät torajyväjohdoksia, kuten ergotamiinia (käytetään migreenin hoitoon), koska näitä lääkkeitä ei saa käyttää yhdessä <Kauppanimi>-valmisteen kanssa.

Lopeta tämän lääkkeen käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin (ks. myös kohta 4 Vakavat haittavaikutukset)

- jos sinusta tuntuu, että sinulla on allerginen reaktio (esim. hengitysvaikeuksia, kasvojen tai kurkun turpoamista, ihottumaa, rakkulointia)
- jos havaitset mitä tahansa kohdassa 4 kuvattuja oireita, jotka liittyvät vakaviin ihoreaktioihin (mm. Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen yliherkkyysoireyhtymä [DRESS] ja akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi [AGEP]), joita on raportoitu atsitromysiinihoidon yhteydessä
- jos sinusta tuntuu, että sinulla on epänormaali sydämen syke tai sydämentykytyksiä, tunnet huimausta tai pyörryt saadessasi <Kauppanimi>-valmistetta
- jos sinulle ilmaantuu maksaongelmien oireita (esim. tummaa virtsaa, ruokahaluttomuutta tai ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuutta)
- jos sinulle kehittyy vaikea ripuli hoidon aikana tai sen jälkeen. Älä ota mitään ripulilääkettä kysymättä ensin neuvoa lääkäriltä. Jos ripuli jatkuu tai alkaa uudelleen ensimmäisten hoidon jälkeisten viikkojen aikana, kerro asiasta lääkärille.

Superinfektio

Lääkäri voi tarkkailla sinua sellaisten muiden bakteeri- tai sieni-infektioiden oireiden varalta, joita ei voida hoitaa <Kauppanimi>-valmisteella (superinfektio).

Sukupuoliteitse tarttuvat infektiot

Lääkäri voi teettää kokeita sulkeakseen pois mahdollisen kuppainfektion. Kuppa on sukupuoliteitse tarttuva tauti, ja jos sitä ei tunnisteta, tauti voi edetä ja taudin toteaminen viivästyä. Lisäksi jos sinulla todetaan sukupuoliteitse tarttuva bakteeri-infektio, lääkäri aloittaa seurannan laboratoriokokeilla, jotta hoidon onnistumista voidaan seurata.

Lapset ja nuoret

Jos lapsesi on alle 12-vuotias tai nuori (12- – < 18-vuotias), hänelle ei saa käyttää tätä lääkevalmistetta, koska sen tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja <Kauppanimi>

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

<Kauppanimi>-valmisteen käyttämisestä samanaikaisesti joidenkin muiden lääkkeiden kanssa saattaa aiheutua haittavaikutuksia. Siksi on erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- atorvastatiini ja muut statiinien ryhmään kuuluvat lääkkeet (veren kolesterolipitoisuuden alentamiseen ja sydänsairauden, kuten sydänkohtauksen ja aivohaverin, ehkäisemiseen)
- siklosporiini (elimistön hylkimisreaktion ehkäisemiseen elinsiirron jälkeen)
- kolkisiini (kihdin ja perinnöllisen Välimeren kuumeen hoitoon)
- dabigatraani (veritulppien ennaltaehkäisyyn ja hoitoon [antikoagulantti])
- digoksiini (sydänsairauksien hoitoon)
- varfariini tai vastaavat veren ohentamiseen käytettävät lääkkeet (antikoagulantit)
- lääkkeitä, jotka voivat saada sydänlihaksen supistumaan ja rentoutumaan tavallista hitaammin (QT-ajan pidentyminen), kuten seuraavat:
 - kinidiini, prokaiiniamidi, dofetilidi, amiodaroni ja sotaloli (epäsäännöllisen sydämen sykkeen, kuten liian nopean tai hitaan lyöntitiheyden, hoitoon – sydämen rytmihäiriö)
 - pimotsidi (mielenterveyden häiriöiden hoitoon)
 - sitalopraami (masennuksen hoitoon)
 - moksifloksasiini ja levofloksasiini (antibiootteja)
 - sisapridi (maha-suolikanavan häiriöiden hoitoon)
 - hydroksiklorokiini tai klorokiini (autoimmuunisairauksien, kuten nivelreuman, hoitoon tai malarian hoitoon tai ennaltaehkäisyyn).

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Lääkäri päättää, tuleeko sinun käyttää tätä lääkettä raskauden aikana, vasta varmistettuaan, että hoidon hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit.

Imetys

<Kauppanimi> erittyy äidinmaitoon. Tämän vuoksi lääkäri päättää, pitääkö sinun lopettaa imetys vai pidättäytyä <Kauppanimi>-hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt sinulle.

Ajaminen ja koneiden käyttö

<Kauppanimi>-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

<Kauppanimi>-valmisteen on raportoitu aiheuttaneen joillekin ihmisille heitehuimausta, uneliaisuutta ja kouristuskohauksia sekä näkö- ja kuulo-ongelmia. Nämä mahdolliset haittavaikutukset voivat vaikuttaa kykyysi ajaa ajoneuvoja ja käyttää koneita.

<<Kauppanimi> sisältää {apuaineen/apuaineiden nimi/nimet}>

[QRD-templaatin mukaisesti tähän kohtaan pitää lisätä varoitus apuaineista, joilla voi olla ei-toivottuja haittavaikutuksia esimerkiksi potilaille, joilla on tiettyjä aineenvaihduntahäiriöitä (kuten fenyyliketonuria, fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, sakkaroosi-isomaltiaasin puutos) tai allergioita. Kunkin myyntiluvan haltijan pitää mainita asianmukainen apuaine (asianmukaiset apuaineet) ja kyseistä lääkemuo- toa (kyseisiä lääkemuitoja) koskeva varoitus (koskevat varoitukset).]

3. Miten <Kauppanimi>-valmistetta käytetään

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

Tätä lääketä annetaan kerran päivässä. Terveydenhuollon ammattilainen antaa sen kolmen tai yhden tunnin kestoisena infuusiona laskimoon. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

Aikuispotilaille suositellut hoito-ohjelmat on esitetty jäljempänä olevassa taulukossa.

Infektio	Lääkekuuri
Keuhkokuume (avosyntyinen keuhkokuume, muualta kuin sairaalasta saatu)	500 mg kerran päivässä vähintään kahden päivän ajan, minkä jälkeen suun kautta 500 mg:n annos kerran päivässä siten, että lääkekuurin kokonaiskesto on 7–10 päivää
Kohdun, munanjohtimien ja munasarjojen bakteeri-infektiot (sisäsynnytintulehdus). <Kauppanimi>-valmistetta käytetään yhdistelmänä lääkärin tai apteekkihenkilökunnan valitseman toisen antibiootin kanssa.	500 mg kerran päivässä 1–2 päivän ajan, minkä jälkeen suun kautta 250 mg:n annos kerran päivässä siten, että lääkekuurin kokonaiskesto on 7 päivää

Antotapa

[Antotapaa koskevat tiedot ja EDQM:n standard term -termi on lisättävä tähän kohtaan valmisteyhteenvedon kohdan 4.2 mukaisesti.]

Jos sinulle annetaan enemmän <Kauppanimi>-valmistetta kuin pitäisi

Lääkäri päättää hoidostasi, myös hoidon lopettamisesta ja haittavaikutusten merkkien seuraamisesta. Yleisimpiä <Kauppanimi>-valmisteen yliannostuksen haittavaikutuksia ovat oksentelu, ripuli, mahakipu ja pahoinvointi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavasti:]

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Lopeta <Kauppanimi>-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärinhoitoon, jos huomaat jonkin seuraavista oireista:

- äkillinen hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet, silmäluomien, kasvojen tai huulten turpoaminen, ihottuma tai kutina erityisesti koko kehon alueella (*anafylaktinen reaktio*, esiintyvyys tuntematon)
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke (*sydämen rytmihäiriö* tai *kääntyvien kärkien takykardia*, esiintyvyys tuntematon)
- tumma virtsa, ruokahaluttomuus tai ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, jotka ovat maksan toimintahäiriöiden oireita (*maksan vajaatoiminta* tai *maksakuolio* [esiintyvyys tuntematon], *maksatulehdus* [melko harvinainen: saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta])
- vaikea ripuli, johon liittyy vatsakrampeja, verisiä ulosteita ja/tai kuumetta, voi olla merkki paksusuolen tulehduksesta (*antibioottikoliitti*, esiintyvyys tuntematon). Älä ota ripulilääkkeitä, jotka voivat estää suoliston supistusaaltoja (*antiperistalttisia lääkkeitä*).
- vartalolla olevat punoittavat, maalitaulua muistuttavat tai rengasmaiset läiskät, jotka eivät ole koholla ja joiden keskiosassa on usein vesikello, ihon kuoriutuminen, haavat suussa, kurkussa, nenässä, sukupuolielimissä ja silmissä. Ennen näitä vakavia ihottumia voi esiintyä kuumetta ja flunssan kaltaisia oireita (*Stevens–Johnsonin oireyhtymä* tai *toksinen epidermaalinen nekrolyysi*, esiintyvyys tuntematon).
- laajalle levinnyt ihottuma, kuume ja suurentuneet imusolmukkeet (*DRESS-oireyhtymä* tai *lääkeyliherkkyysoireyhtymä*, harvinaiset [saattavat esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta]).
- punainen, hilseilevä, laajalle levinnyt ihottuma, jonka yhteydessä esiintyy patteja ihon alla ja vesikelloja sekä kuumetta. Yleensä oireet ilmenevät, kun hoito aloitetaan (*akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi*, harvinainen [saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta]).

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- ripuli
- epämukavat tuntemukset vatsassa.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- päänsärky
- oksentelu, mahakipu, huonovointisuus (*oksettaminen*)
- muutokset verikoetuloksissa (*lymfosyyttimäärän pieneneminen, eosinofiilimäärän suureneminen, basofiilimäärän suureneminen, monosyyttimäärän suureneminen, neutrofiilimäärän suureneminen, veren bikarbonaattipitoisuuden pieneneminen*)
- pistoskohdan kipu
- pistoskohdan tulehdus.

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta)

- sammas (*kandidiaasi*) – suussa ja emättimessä esiintyvä sieni-infektio, muut sieni-infektiot
- keuhkokuume, nielun bakteeri-infektio, maha-suolikanavan tulehdus, hengityselinsairaus, nenän sisäpinnan limakalvon tulehdus, emätininfektio
- veren valkosolujen määrän muutokset (*leukopenia, neutropenia, eosinofilia*)
- verihiutalemäärän suureneminen
- kaikkien verisolujen suhteellisen osuuden veren kokonaistilavuudesta pieneneminen (*hematokriittiarvon pieneneminen*)
- allergiset reaktiot, käsien, jalkaterien ja kasvojen turpoaminen (*angioedeema*)
- ruokahaluttomuus
- hermostuneisuus, univaikeudet (*unettomuus*)
- huimaus, uneliaisuus, makuaistin muutokset (*makuhäiriö*), pistelyn tunne tai tunnottomuus (*parestesia*)
- näön heikkeneminen
- korvasairaus
- pyörimisen tunne (*kiertohuimaus*)
- sydämen sykkeen tunteminen (*sydämentykytykset*)

- kuumat aallot
- äkillinen hengityksen vinkuminen, nenäverenvuoto
- ummetus, ilmavaivat, heikentynyt ruoansulatus (*dyspepsia*), mahalaukun limakalvon tulehdus (*gastriitti*), nielemisvaikeudet, mahan turpoaminen, suun kuivuminen, röyhtäily, suun haava, lisääntynyt syljeneritys
- ihottuma, kutina, nokkosihottuma, ihotulehdus, ihon kuivuminen, epätavallisen voimakas hikoilu (*liikahikoilu*)
- niveltien turpoaminen ja kipu (nivelrikko), lihaskipu, selkäkipu, niskakipu
- kipu virtsatessa (*dysuria*), munuaiskipu
- epäsäännölliset kuukautiset, kivessairaus
- nesteen kertymisestä johtuva turvotus, erityisesti kasvoissa, nilkoissa ja jalkaterissä (*turvotus, kasvojen turvotus, ääreisalueiden turvotus*)
- heikotus, väsymys, yleinen huonovointisuus, kuume
- rintakipu, kipu
- poikkeavuudet laboratorioetutuksissa (esim. veri- tai maksakokeissa)
- toimenpiteen jälkeinen komplikaatio.

Harvinaiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 1 000:sta)

- ärtyisyys
- maksaongelmat, ihon ja silmien keltaisuus
- lisääntynyt herkkyys auringonvalolle.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- veren punasolujen määrän pieneneminen solujen hajoamisen kiihtymisen seurauksena, mistä voi aiheutua väsymystä ja ihon kalpeutta (*hemolyttinen anemia*)
- verihiutaleiden määrän pieneneminen, mistä voi aiheutua verenvuotoa ja mustelmia (*trombosytopenia*)
- vihaisuus, aggressiivisuus, pelon ja huolen tunteet (*ahdistuneisuus*), äkillinen sekavuustila
- aistiharhat
- pyörtyminen
- kohtaukset (*kouristuskohdaukset*)
- heikentynyt kyky aistia kosketusta, kipua ja lämpötiloja (*hypestesia*)
- ylivilkkauden tunne
- hajuaistin muutos
- täydellinen makuaistin menetys
- lihasheikkous (*myasthenia gravis*)
- poikkeavuudet sydänsähkökäyrässä (EKG-tutkimuksessa) (*QT-ajan pidentyminen*)
- kuurous, kuulonalenema tai korvien soiminen (*tinnitus*)
- matala verenpaine
- haimatulehdus, joka aiheuttaa voimakasta vatsa- ja selkäkipua
- kielen värimuutos
- nivelkipu
- munuaistulehdus (*interstitiaalinen nefriitti*) ja munuaisten vajaatoiminta.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.