

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AZITROX 500 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

AZITROX 500 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 524,052 mg mg asitromütsiindihüdraati, mis vastab 500 mg asitromütsiinile.

INN: *Azithromycinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valget või kollakat värvi, kujult piklikud tabletid, mõõtmetega ligikaudu 17,1 x 10,1 mm.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Asitromütsiinile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga üle 50 kg:

- ülemiste hingamisteede infektsioonid: sinusiit, tonsillofarüngiit (vt lõik 4.4),
- äge keskkõrvapõletik,
- alumiste hingamisteede infektsioonid: kroonilise bronhiidi ägenemine ning kerge kuni mõõduka raskusega keskkonnatekkene kopsupõletik,
- naha ja pehmete kudede infektsioonid (erüsiipel, impetiigo, sekundaarne püodermia),
- *Chlamydia trachomatis*'e poolt põhjustatud komplitseerumata kusiti- ja emakakaelapõletik (vt lõik 4.4).
- mükoplasmoos.

**Kliiniliselt oluline toimespekter.** *Chlamydia*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium minutissimum*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma*, *Staphylococcus aureus* (esineb resistentsid tüvesid), *Streptococcus pneumoniae* (v.a penitsilliinresistentne *Streptococcus pneumoniae*), *Streptococcus pyogenes* (esineb resistentsid tüvesid), *Ureaplasma urealyticum*.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

*Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga üle 50 kg*

Hingamiselundite, naha ja pehmete kudede infektsioonide korral on annuseks 1500 mg, mis manustatakse kolme järjestikuse päeva jooksul - 500 mg ööpäevas. 500 mg tablett ei sobi alternatiivina kasutatavaks raviskeemiks, kus sama annus (1500 mg) manustatakse viie päeva jooksul - esimesel ravipäeval manustatakse 500 mg ning teisest kuni viienda ravipäevani 250 mg ööpäevas. Sugulisel teel ülekantavad haigused (klamüdioos, mükoplasmoos): 1 g üksikannusena (kaks 500 mg tabletti).

*Lapsed ja noorukid kehakaaluga alla 50 kg.* 500 mg tablett ei sobi toimeaine suure sisalduse tõttu alla 50 kg kaaluvatele lastele ja noorukitele (vt lõik 4.3).

## Patsientide erirühmad

### *Eakad patsiendid:*

Eakatel kasutatakse sama annust, mis täiskasvanud patsientidel. Kuna eakatel võivad olla kaasvalt proarütmilised seisundid, on soovitatav eriline ettevaatus südame arütmia ja *torsades de pointes*'i tekkeriski tõttu (vt lõik 4.4).

### *Neerupuudulikkusega patsiendid*

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus 10...80 ml/min) ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 4.4).

### *Maksakahjustusega patsiendid*

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 4.4).

### *Manustamisviis*

Azitrox'i tabletid neelatakse alla tervelt. Tablette võib võtta sõltumata söögiajast.

## **4.3 Vastunäidustused**

AZITROX on vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb ülitundlikkus asitromütsiini või mõne teise makroliidantibiootikumi suhtes; maksapuudulikkus.

*Lapsed ja noorukid kehakaaluga alla 50 kg.* 500 mg tablett ei sobi toimeaine suure sisalduse tõttu alla 50 kg kaaluvatele lastele ja noorukitele.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### *Allergilised reaktsioonid*

Nagu erütromütsiini ja teiste makroliidantibiootikumide korral, on harva teatatud tõsistest allergilistest reaktsioonidest, sh angioödemist ja (harva surmaga lõppenud) anafülaksiast. Mõned neist reaktsioonidest asitromütsiini põhjustasid korduvaid sümptomeid, mis nõudsid pikemat jälgimisperioodi ja ravi.

### *Maksafunktsiooni häired*

Kuna asitromütsiini peamine eliminatsioonitee on maks, tuleb olulise maksahaigusega patsientidel asitromütsiini kasutada ettevaatusega. Asitromütsiini korral on teatatud potentsiaalselt eluohtlikku maksapuudulikkust põhjustava fulminantse hepatiidi juhtudest (vt lõik 4.8).

Mõnedel patsientidel võis eelnevalt esineda maksahaigus või nad kasutasid teisi hepatotoksilisi ravimeid.

Kui tekivad maksafunktsiooni kahjustuse nähud ja sümptomid nagu kiiresti arenev ikterusega seostatud asteenia, tume uriin, kalduvus verejooksudele või hepaatiline entsefalopaatia, tuleb otsekohe teostada maksafunktsiooni analüüsid/uuringud. Maksafunktsiooni häirete tekkimisel tuleb asitromütsiini manustamine lõpetada.

### *Tungalteraalkaloidid*

Patsientidel, kes saavad tungalteraalkaloidi (ergotamiini) derivaate, on mõnede makroliidantibiootikumide samaaegsel manustamisel kujunenud ergotism. Puuduvad andmed ergotamiini ja asitromütsiini koostoimete võimaluse kohta. Siiski ei tohi asitromütsiini manustada koos ergotamiini derivaatidega, kuna esineb teoreetiline võimalus ergotismi tekkeks.

### *Streptokokkinfektsioonid*

*Streptococcus pyogenes*'e poolt põhjustatud farüngiidi/tonsilliidi ja samuti ägeda reumaatilise palaviku ennetamisel on esmavaliku ravimiks tavaliselt penitsilliin. Asitromütsiin on üldiselt efektiivne streptokokkide vastu suus ja neelus, kuid puuduvad andmed, mis tõestaksid asitromütsiini efektiivsust ägeda reumaatilise palaviku ennetamisel.

### *Superinfektsioonid*

Nagu kõigi antibiootiliste ravimitega, on soovitatav jälgimine mittetundlike organismide, sh seente poolt põhjustatud superinfektsiooni nähtude suhtes.

Peaaegu kõigi antibiootiliste ainete, sh asitromütsiini kasutamisel on teatatud *Clostridium difficile* poolt põhjustatud kõhulahtisusest (*Clostridium difficile* associated diarrhea - CDAD), mille raskusaste võib ulatuda kergest kõhulahtisusest fataalse koliidini. Ravi antibakteriaalsete ainete muudab käärsoole normaalset mikrofloorat, mis põhjustab *C. difficile* ülekasvu.

*C. difficile* toodab toksiine A ja B, mis aitavad kaasa CDAD arenemisele. Hüpertoksiin C-d tootvad *C. difficile* tüved põhjustavad suurenenud haigestumust ja suremust, kuna need infektsioonid võivad olla antibiootilise ravi suhtes resistentsed ja nõuda kolektoomiat. Kõigil patsientidel, kellel esineb pärast antibiootikumide kasutamist kõhulahtisus, tuleb arvestada CDAD võimalusega. Vajalik on hoolikas meditsiiniline anamnees, kuna CDAD tekkest on teatatud rohkem kui kaks kuud pärast antibakteriaalsete ainete manustamist.

### *Neerufunktsiooni kahjustus*

Azitrox'i tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on kreatiniini kliirens <40 ml/min (vt lõik 4.2). Raske neerukahjustusega patsientidel (GFR <10 ml/min) on täheldatud asitromütsiini süsteemse ekspositsiooni 33%-list suurenemist.

### *Südame repolarisatsioon ja QT-intervalli pikenemine*

Südame repolarisatsioon ja QT-intervalli pikenemine on esinenud ravi korral teiste makroliididega, sh asitromütsiiniga, mis annavad märku riskist südame rütmihäire ja *torsades de pointes*'i tekkeks (vt lõik 4.8). Kuna järgmised situatsioonid võivad viia ventrikulaarsete arütmiate tekkeni (sh *torsade de pointes*), mille tagajärjel võib tekkida südameseiskus, tuleb kaasuvate proarütmiliste seisunditega patsientidel (eriti naistel ja vanematel inimestel) kasutada asitromütsiini ettevaatusega:

- kaasasündinud või dokumenteeritud QT-intervalli pikenemine
- samaaegne ravi teiste toimeainetega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli, nt IA klassi antiarütmikumid (kinidiin ja prokaiinamiid) ja III klassi antiarütmikumid (dofetiliid, amiodaroon ja sotalool), tsisapriid ja terfenadiin, antipsühhootilised ained, nt pimosiid; antidepressandid, nt tsitalopraam; ja fluorokinoloonid, nt moksifloksatsiin ja levofloksatsiin;
- elektrolüütide tasakaalu häire, eriti hüpokaleemia ja hüpomagneseemia korral
- kliiniliselt oluline bradükardia, südame rütmihäire või raske südamepuudulikkus

### *Myasthenia gravis*

Asitromütsiini ravi saaval patsientidel on teatatud *myasthenia gravis*'e sümptomite süvenemisest ja müasteenilise sündroomi tekkest (vt lõik 4.8).

Ohutust ja efektiivsust *Mycobacterium Avium Complex*'i profülaktikas ja ravis lastel ei ole tõestatud.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Asitromütsiini manustamisel patsientidele, kes saavad teisi ravimeid, mis võivad pikendada QT-intervalli, tuleb rakendada ettevaatust (vt lõik 4.4).

### *Antatsiidid:*

Farmakokineetilises uuringus, kus uuriti antatsiidide ja asitromütsiini samaaegse manustamise mõju, ei täheldatud toimet üldisele biosaadavusele, kuigi maksimaalne kontsentratsioon seerumis vähenes ligikaudu 25% võrra. Antatsiide ja asitromütsiini saavad patsiendid ei tohi neid ravimeid korraga võtta. Asitromütsiini tuleks võtta vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast antatsiidi kasutamist.

### *Tsetirisiin:*

Asitromütsiini ja 20 mg tsetirisiini samaaegne manustamine tervetele vabatahtlikele tasakaaluseisundis 5-päevase skeemi järgi ei põhjustanud farmakokineetilisi koostoimeid ega QT-intervalli olulisi muutusi.

*Didanosiin (Dideoksüinosiin):*

Asitromütsiini manustamine annuses 1200 mg ööpäevas samaaegselt 400 mg didanosiiniga kuuetele HIV positiivsele isikule, ei paistnud mõjutavat didanosiooni tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetikat võrreldes platseeboga.

*Digoksiin (P-gp substraat):*

Makroliidantibootikumide, sh asitromütsiini manustamise tagajärjel koos P-glükoproteiini substraatidega, nt digoksiiniga, on teatatud P-glükoproteiini substraadi seerumitaseme tõusust. Seetõttu tuleb asitromütsiini ja P-glükoproteiini substraatide, nt digoksiini koosmanustamisel arvestada substraadi kontsentratsiooni tõusu võimalusega seerumis.

*Zidovudiin:* Asitromütsiini ühekordsed (1000 mg) ja korduvad (1200 mg või 600 mg) annused mõjutavad vähesel määral zidovudiini ja tema glükuroniidmetaboliidi farmakokineetikat plasmas ja eritumist neerude kaudu. Siiski suurendas asitromütsiini manustamine fosforüleeritud zidovudiini, kliiniliselt aktiivse metaboliidi, kontsentratsiooni perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes. Selle nähtuse kliiniline tähtsus on ebaselge, kuid see võib tuua patsientidele kasu.

Asitromütsiinil ei ole olulist koostoimet maksa tsütokroom P450 süsteemiga. Sellel ei ole tõenäoliselt neid farmakokineetilisi ravimi koostoimeid, milliseid on täheldatud erütromütsiini ja teiste makroliididega. Asitromütsiini korral ei esine maksa tsütokroom P450 indutseerimist või inaktiveerimist tsütokroom-metaboliitide kompleksi kaudu.

*Ergotamiin:* Teoreetilise võimaluse tõttu ergotismi tekkeks ei ole soovitatav kasutada samaaegselt asitromütsiini ja ergotamiini derivaate (vt lõik 4.4).

On läbi viidud farmakokineetilised uuringud asitromütsiini ja järgmiste teadaolevalt olulisel määral tsütokroom P450 poolt vahendatud metabolismi läbivate ravimitega.

*Atorvastatiin:* Atorvastatiini (10 mg ööpäevas) ja asitromütsiini (500 mg ööpäevas) samaaegne manustamine ei muutnud atorvastatiini kontsentratsiooni plasmas (HMG CoA-reduktaasi inhibeerimise analüüsi alusel). Siiski on turuletuleku järgselt teatatud rabdomüolüüsi juhtudest asitromütsiini koos statiinidega saavatel patsientidel.

*Karbamasepiin:* Tervetel vabatahtlikel läbi viidud farmakokineetilise koostoime uuringus ei omanud asitromütsiin olulist toimet karbamasepiini või selle aktiivse metaboliidi tasemele plasmas.

*Tsimetidiin:* Farmakokineetilises uuringus, kus uuriti 2 tundi enne asitromütsiini manustatud tsimetidiini ühekordse annuse toimet asitromütsiini farmakokineetikale, ei täheldatud muutusi asitromütsiini farmakokineetikas.

*Kumariini tüüpi suukaudsed antikoagulandid:* Farmakokineetilises koostoimete uuringus tervetel vabatahtlikel ei muutnud asitromütsiin varfariini ühekordse 15 mg annuse antikoaguleerivat toimet. Turustamisjärgsel perioodil on saadud teateid antikoaguleeriva toime tugevnemisest pärast asitromütsiini samaaegset manustamist koos kumariini tüüpi suukaudsete antikoagulantidega. Kuigi põhjuslikku seost ei ole tõestatud, tuleks kaaluda protrombiini aja jälgimise sagedust, kui asitromütsiini kasutatakse patsientidel, kes saavad kumariini tüüpi suukaudseid antikoagulante.

*Tsüklosporiin:* Farmakokineetilises uuringus tervetel vabatahtlikel manustati suukaudselt asitromütsiini 500 mg/ööpäevas 3 päeva jooksul ja seejärel ühekordse suukaudse annusena tsüklosporiini 10 mg/kg, mille tulemusena leiti, et tsüklosporiini  $C_{max}$  ja AUC<sub>0-5</sub> suurenesid oluliselt. Seetõttu tuleb rakendada ettevaatust, enne kui kaaluda nende ravimite samaaegset manustamist. Kui nende ravimite samaaegne manustamine on vajalik, tuleb jälgida tsüklosporiini taset ja vastavalt annust kohandada.

*Efavirens:* 600 mg asitromütsiini ühekordse annuse samaaegne manustamine efavirensiga (400 mg ööpäevas 7 päeva jooksul) ei põhjustanud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid.

*Flukonasool:* 1200 mg asitromütsiini ühekordse annuse samaaegne manustamine ei muutnud 800 mg flukonasooli ühekordse annuse farmakokineetikat. Samaaegsel manustamisel flukonasooliga ei muutunud asitromütsiini üldekspositsioon ega poolväärtusaeg, siiski täheldati kliiniliselt ebaolulist asitromütsiini  $C_{\max}$  vähenemist (18%).

*Indinaviir:* 1200 mg asitromütsiini ühekordse annuse samaaegne manustamine ei mõjutanud statistiliselt olulisel määral indinaviiri (manustatuna annuses 800 mg kolm korda ööpäevas 5 päeva jooksul) farmakokineetikat.

*Metüülprednisoloon:* Farmakokineetilise koostoime uuringus tervetel vabatahtlikel ei olnud asitromütsiini olulist toimet metüülprednisolooni farmakokineetikale.

*Midasolaam:* Tervetel vabatahtlikel ei põhjustanud asitromütsiini samaaegne manustamine 500 mg ööpäevas 3 päeva jooksul kliiniliselt olulisi muutusi 15 mg midasolaami ühekordse annuse farmakokineetikas ja farmakodünaamikas.

*Nelfinaviir:* 1200 mg asitromütsiini samaaegsel manustamisel nelfinaviiriga tasakaaluseisundis (750 mg kolm korda ööpäevas) suurenes asitromütsiini kontsentratsioon. Kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid ei täheldatud ja annuse kohandamine ei ole vajalik.

*Rifabutiin:* Asitromütsiini ja rifabutiini samaaegne manustamine ei muutnud kummagi ravimi kontsentratsiooni seerumis.

Isikutel, kes said samaaegselt asitromütsiini ja rifabutiini, täheldati neutropeeniat. Kuigi neutropeeniat seostatakse rifabutiini kasutamisega, ei ole põhjuslikku seost asitromütsiini kombinatsiooniga tõestatud (vt lõik 4.8).

*Sildenafil:* Tavalistel tervetel meessoost vabatahtlikel ei leitud tõendeid asitromütsiini (500 mg ööpäevas 3 päeva jooksul) toimest sildenafili või selle peamise tsirkuleeriva metaboliidi AUC-le või  $C_{\max}$ -le.

*Terfenadiin:* Farmakokineetilistes uuringutes ei ole leitud tõendeid asitromütsiini ja terfenadiini koostoimetest. Harva on teatatud juhtudest, kus sellise koostoime võimalust ei saa täielikult välistada; siiski puudus spetsiifiline tõestus sellise koostoime tekkest.

*Teofülliin:* Puuduvad tõendid kliiniliselt olulistest farmakokineetilistest koostoimetest asitromütsiini ja teofülliiniga samaaegsel manustamisel tervetele vabatahtlikele.

*Triasolaam:* 14 tervel vabatahtlikul ei mõjutanud asitromütsiini (500 mg 1. päeval ja 250 mg 2. päeval) ja triasolaami (0,125 mg 2. päeval) samaaegne manustamine oluliselt triasolaami farmakokineetilisi omadusi võrreldes triasolaami ja platseeboga.

*Trimetoprim/sulfametoksasool:* Trimetoprim/sulfametoksasooli topeltannuse (160 mg/800 mg) manustamisel 7 ööpäeva jooksul koos 1200 mg asitromütsiiniga 7. päeval, ei avaldunud olulist toimet trimetoprimi ega sulfametoksasooli maksimaalsele kontsentratsioonile, üldekspositsioonile ega uriiniga eritumisele. Asitromütsiini kontsentratsioon seerumis oli sarnane teistes uuringutes täheldatuga.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### *Rasedus:*

Puuduvad piisavad andmed asitromütsiini kasutamise kohta raseduse ajal. Loomadega läbi viidud reproduktsioonitoksilisuse uuringus näidati, et asitromütsiin läbib platsentaarbarjääri, kuid teratogeenset toimet ei täheldatud. Asitromütsiini kasutamise ohutust raseduse ajal ei ole kinnitatud. Seetõttu tohib asitromütsiini raseduse ajal kasutada ainult siis, kui ravist oodatav kasu ületab kaasuvad riskid.

### Imetamine:

On teatatud, et asitromütsiin eritub inimese rinnapiima, kuid puuduvad adekvaatsed ja kontrollitud kliinilised uuringud imetavate naistega, mis iseloomustaksid asitromütsiini farmakokineetikat rinnapiima eritumisel.

### Fertiilsus

Rottidel läbi viidud fertiilsusuuringutes täheldati asitromütsiini manustamise järgselt tiinuste arvu langust. Selle leiu olulisus inimesele ei ole teada.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Puuduvad tõendid, mis näitaksid, et asitromütsiin võiks omada toimet patsiendi võimele juhtida või käsitseda masinaid.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Alljärgnevas tabelis on toodud kokkuvõtte asitromütsiini kõrvaltoimetest, mis on ilmnenud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse järelvalve käigus.

Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100 \dots < 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000 \dots < 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10000 \dots < 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10000$ ), ei ole teada (lähtuvalt olemasolevatest andmetest ei saa esinemissagedust hinnata).

Kõrvaltoimed, mis on kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse järelvalve käigus arvatavasti või tõenäoliselt asitromütsiini kasutamisega seotud:

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	Kandidiaas, vaginaalne infektsioon, pneumoonia, seeninfektsioon, bakteriaalne infektsioon, farüngiit, gastroenteriit, riniit, suu kandidiaas
	Teadmata	Pseudomembranoosne koliit (vt lõik 4.4)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Leukopeenia, neutropeenia, eosinofiilia
	Teadmata	Trombotsütopeenia, hemolüütiline aneemia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Angioödeem, ülitundlikkus
	Teadmata	Anafülaktilised reaktsioonid (vt lõik 4.4)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Anoreksia
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Närvilisus, unetus,
	Harv	Agiteeritus
	Teadmata	Agressiivsus, ärevus, deliirium, hallutsinatsioonid
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Pearinglus, unisus, düsgeusia, paresteesia
	Teadmata	Hüpesteesia, minestus, krambid, psühhomotoorne hüperaktiivsus, anosmia, ageusia, parosmia, Myasthenia gravis (vt lõik 4.4)
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Nägemishäired
Kõrva ja labürindi kahjustused		
	Aeg-ajalt	Kõrvahäired, vertiigo
	Teadmata	Kuulmiskahjustus, sh kurtus ja/või tinnitus
Südame häired	Aeg-ajalt	Palpitatsioonid
	Teadmata	<i>Torsades de pointes</i> (vt lõik 4.4), arütmiaid (vt lõik 4.4) sh ventrikulaarne tahhükardia
Vaskulaarsed häired	Aeg-ajalt	Kuumahood
	Teadmata	Hüpotensioon

<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	Aeg-ajalt	Respiratoorsed häired, düspnoe, ninaverejooks
<b>Seedetrakti häired</b>	Väga sage	Kõhulahtisus
	Sage	Oksendamine, kõhuvalu, iiveldus
	Aeg-ajalt	Gastriit, kõhukinnisus, kõhupuhitus, düspepsia, düsfaagia, kõhuseina pingsus, suukuivus, röhitsused, suuhaavandid, hüpersalivatsioon
	Teadmata	Pankreatiit, keele värvuse muutus
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>		
	Harv	Maksafunktsiooni kõrvalekalded, kolestaatiline ikterus
	Teadmata	Maksapuudulikkus (vt lõik 4.4)*, fulminantne hepatiit, maksanekroos
<b>Naha ja nahaaluskoehaigused</b>		
	Aeg-ajalt	Nahalööve, kihelus, urtikaaria, dermatiit, nahakuivus, hüperhidroos
	Harv	Valgustundlikkusreaktsioonid
	Teadmata	Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem
<b>Lihaskoe ja sidekoehaigused</b>	Aeg-ajalt	Osteoartriit, müalgia, seljavalu, kaelavalu
	Teadmata	Artralgia
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	Aeg-ajalt	Düsuuria, neeruvälu
	Teadmata	Äge neerupuudulikkus, interstitsiaalne nefriit
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	Aeg-ajalt	Metrorraagia, munandite häired
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Aeg-ajalt	Valu rinnus, tursed, üldine halb enesetunne, astenia, väsimus, näoturse, palavik, perifeersed tursed
	Sage	Lümfotsüütide arvu langus, eosinofiilide arvu tõus, vere bikarbonaatide sisalduse langus, basofiilide, monotsüütide ja neutrofiilide arvu tõus
<b>Uuringud</b>	Aeg-ajalt	Aspartaataminotransferaasi aktiivsuse tõus,alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus, bilirubiini sisalduse tõus veres, urea sisalduse tõus veres, kreatiniini sisalduse tõus veres, kaaliumi kõrvalekalded veres, alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus, kloriidide sisalduse tõus, glükoosisisalduse tõus, trombotsüütide arvu tõus, hematokriti vähenemine, bikarbonaatide taseme tõus, normist kõrvalekalded naatriumi sisalduses
	Teadmata	Q-intervalli pikenemine elektrokardiogrammis (vt lõik 4.4)
	Aeg-ajalt	Protseduurijärgsed komplikatsioonid
<b>Vigastused ja mürgistused</b>		

\*mis on harvadel juhtudel lõppenud surmaga.

Kõrvaltoimed, mis arvatavasti või tõenäoliselt on seotud *Mycobacterium Avium Complex*'i profülaktika ja raviga, põhinevad kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgsel kogemusel. Need kõrvaltoimed erinevad ülaltoodud tabelis toodud kõrvaltoimetest kas tüübi või esinemissageduse poolest:

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<b>Ainevahetus ja toitumishäired</b>	Sage	Anoreksia
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Sage	Pearinglus peavalu, paresteesia, düsgeusia
	Aeg-ajalt	Hüpesteesia
<b>Silma kahjustused</b>	Sage	Nägemishäired
<b>Kõrva ja labürindi häired</b>	Sage	Kurtus
	Aeg-ajalt	Kuulmishäired, tinnitus
<b>Südame häired</b>	Aeg-ajalt	Palpitatsioonid
<b>Seedetrakti häired</b>	Väga sage	Diarröa, kõhuvalu, iiveldus, kõhupuhitus ebamugavustunne kõhus
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	Aeg-ajalt	Hepatiit
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Sage	Nahalööve, kihelus
	Aeg-ajalt	Stevensi-Johnsoni sündroom Valgustundlikkusreaktsioonid
<b>Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused</b>	Sage	Artralgia
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Sage	Väsimus
	Aeg-ajalt	Jõuetus, üldine halb enesetunne

#### **Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine**

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.raviamet.ee](http://www.raviamet.ee) kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

Soovitatust suuremate annuste kasutamisel tekkinud kõrvaltoimed sarnanesid tavaliste annuste kasutamisel tekkinud kõrvaltoimetega. Tüüpilised makroliidantibiootikumide üleannustamise sümptomid on pöörduv kuulmiskadu, tugev iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Üleannustamise korral on vajadusel näidustatud meditsiinilise söe manustamine ja üldine sümptomaatiline ravi, aga ka elulisi funktsioone toetavad meetmed.

### **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

#### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: makroliidid, ATC-kood: J01FA10.

##### *Toimemehhanism*

Asitromütsiin on makroliidantibiootikum ning kuulub asaliidide rühma. Molekul on saadud lämmastiku aatomi lisamise teel erütromütsiin A laktooni ringi. Asitromütsiini keemiline nimetus on 9-deoksü-9a-asa-9a-metüül-9a-homoerütromütsiin A. Molekulmass on 749,0.

Asitromütsiini toimemehhanism seisneb seondumises ribosoomi 50S-alahikuga ja peptiidide translokatsiooni ärahoidmises, mille kaudu ta pärsib bakterite valgusünteesi.

##### *Resistentsuse mehhanism:*

Resistentsus asitromütsiini suhtes võib olla loomulik või omandatud. Bakteritel esineb kolm peamist resistentsuse mehhanismi: sihtmärgi muutumine, antibiootikumi transpordi muutumine ja



antibiootikumi modifitseerimine.

*Streptococcus pneumoniae*, A-grupi beeta-hemolüütilisel streptokokil, *Enterococcus faecalis*'el ja *Staphylococcus aureus*'el, sh metitsilliin-resistentsel *S. aureus*'el (MRSA) esineb täielik ristuv resistentsus erütromütsiini, asitromütsiini, teiste makroliidide ja linkosamiidide suhtes.

### Murdepunktid

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - Euroopa Antimikroobse Tundlikkuse Testimise Komitee) kliinilised MIK tundlikkuse piirid (versioon 1.4, 2009):

Patogeen	Tundlikkuse piirid vastavalt liigile (T ≤ /R >) <sup>1</sup>	
	Tundlik	Resistentne
<i>Staphylococcus</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup>	≤ 0,12 mg/l	> 4 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

<sup>1</sup> Erütromütsiini saab kasutada loetletud bakterite tundlikkuse määramiseks teiste makroliidide (asitromütsiini, klaritromütsiini ja roksitromütsiini) suhtes. *Legionella pneumophila* on tundlik intravenoosselt manustatud makroliidide suhtes (erütromütsiini MIK ≤1 mg/l metsikut tüüpi isolaatidele). Makroliide on kasutatud *Campylobacter jejuni* infektsioonide ravis (erütromütsiini MIK ≤4 mg/l metsikut tüüpi isolaatidele). Asitromütsiini on kasutatud *S. typhi* (MIK ≤16 mg/l metsikut tüüpi isolaatidele) ja Shigella liikide poolt põhjustatud infektsioonide ravis.

<sup>2</sup> *H. influenzae* makroliidide MIK-de ja kliinilise tulemuse vaheline seos on nõrk. Makroliidide ja sarnaste antibiootikumide tundlikkuse piir on määratud nii, et selle järgi liigitub *H. Influenzae* metsiku tüübi tundlikkus keskmiseks.

### Tundlikkus

Teatud liikide omandatud resistentsuse levimus võib geograafiliselt ja ajaliselt varieeruda, seetõttu on soovitatav informatsioon kohaliku resistentsuse kohta, eeskätt raskete infektsioonide ravimisel. Kui kohaliku resistentsuse esinemine muudab küsitavaks kasutatava ravimi efektiivsuse vähemalt mõnda tüüpi infektsioonide puhul, tuleb vajadusel paluda ekspertarvamust.

Asitromütsiini antibakteriaalne spekter:

<b>Sageli tundlikud liigid</b>
<b>Gram-positiivsed aeroobsed mikroorganismid</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> metitsilliin-tundlik
<i>Streptococcus pneumoniae</i> penitsilliin-tundlik
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<b>Gram-negatiivsed aeroobsed mikroorganismid</b>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<b>Anaeroobsed mikroorganismid</b>
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyriomonas spp.</i>
<b>Teised mikroorganismid</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i>

<b>Liigid, mille puhul omandatud resistentsus võib osutada probleemiks</b>
<b>Gram-positiivsed aeroobsed mikroorganismid</b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> penitsilliinile keskmiselt tundlik penitsilliin-resistentne
<b>Loomuliku resistentsusega organismid</b>
<b>Gram-positiivsed aeroobsed mikroorganismid</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<b>Metitsilliin-resistentsed stafülokokid (MRSA, MRSE*)</b>
<b>Anaeroobsed mikroorganismid</b>
<i>Bacteroides fragilis</i>

\*metitsilliin-resistentsete stafülokokkide omandatud resistentsus makroliidide suhtes on väga laialt levinud ja nad on siia paigutatud põhjusel, et on harva tundlikud asitromütsiini suhtes.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

*Imendumine.* Ravimi biosaadavus on umbes 37%. Plasmakontsentratsiooni maksimum saabub 2...3 tundi pärast ravimi võtmist.

*Jaotumine.* Suukaudselt manustatud asitromütsiini jaotub laialdaselt kogu organismis. Farmakokineetilistes uuringutes on näidatud, et asitromütsiini kontsentratsioon on kudedes määratuna märgatavalt suurem (50 korda) kui plasmas määratuna. Ravim seondub olulisel määral kudedega (keskmine jaotusruumala on ligikaudu 31,1 l/kg). Asitromütsiini jaotub enamikes kudedes kiiresti ning sõltuvalt koest saavutab kõrgeid kontsentratsioone (vahemikus 1...9 mg/kg). Seandumine seerumi valkudega varieerub vastavalt kontsentratsioonile plasmas ja kõigub 12%-st kuni 52%-ni vastavate kontsentratsioonide korral seerumis 0,5 mikrogrammi/ml ja 0,05 mikrogrammi/ml. Jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni tingimustes ( $VV_{ss}$ ) on 31,1 l/kg.

Loomkatsetes on tuvastatud asitromütsiini suur kontsentratsioon fagotsüütides. Samuti on tõestatud, et aktiivse fagotsütoosi jooksul vabaneb suurem asitromütsiini kontsentratsioon kui inaktiivsetest fagotsüütidest. Seetõttu oli loomkatsetes põletikukolletes mõõdetud asitromütsiini kontsentratsioon kõrge.

### *Biotransformatsioon ja eritumine*

Terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas peegeldab täpselt eliminatsiooni poolväärtusaega kudedes – 2...4 päeva. Ligikaudu 12 % intravenoosselt manustatud asitromütsiini annusest eritub uriiniga järgneva 3 päeva jooksul. Muutumatu asitromütsiini kõrgeid kontsentratsioone on leitud peamiselt sapis. Sapis määratud metaboliidid pärinesid N- ja O-demetülatatsioonist, desoksamiini ja laktoontuumade hüdroksüülimisest ning kladinosooni konjugeerimisest. Võrreldes HPLC ja mikrobioloogilise määramise tulemusi võib eeldada, et metaboliidid asitromütsiini mikrobioloogilises toime avaldamises rolli ei mängi.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes, kus annused ületasid kuni 40 korda kliinilist raviannust, põhjustas asitromütsiini pöörduvat fosfolipidoosi, kuid reeglina ei täheldatud seoses sellega tõelisi toksikoloogilisi tagajärgi. Ei leitud, et asitromütsiini põhjustaks patsientidel toksilisi reaktsioone, kui seda manustatakse vastavalt soovitudele.

### Reproduktsioonitoksilisus:

Loomkatsetes ravimi embrüotoksilise toime määramiseks ei täheldatud hiirtel ja rottidel teratogeenset toimet. Rottidel viisid asitromütsiini annused 100 ja 200 mg kehamassi kg kohta ööpäevas loote luustumise ja emaslooma kehamassi juurdekasvu kerge peetuseni. Rottidel täheldati peri- ja postnataalsetes uuringutes kergelt arengupeatust pärast ravi 50 mg/kg/ööpäevas ja eelnimetatud annustega.

Kartsinogeenne potentsiaal:

Kartsinogeensuse hindamiseks ei ole läbi viidud pikaajalisi loomkatseid, kuna see ravim on näidustatud ainult lühiajaliseks raviks ja puuduvad kantserogeensele toimele viitavad nähud.

Mutageenne potentsiaal:

*In vivo* ja *in vitro* katsemudelites ei leidnud tõestust võimalus geneetiliste ja kromosoomimutatsioonide tekkeks.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

*Tableti sisu:*

tärklis, eelželatiniseeritud,  
naatriumkroskarmelloos,  
kaltsiumvesinikfosfaat, veevaba,  
magneesiumstearaat,  
naatriumlaaurüülsulfaat.

*Tableti kate:*

hüpromelloos 2910/5,  
titaandioksiid,  
makrogool 6000,  
talk,  
simetikooniemulsioon SE 4,  
polüsorbaat 80.

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamistingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Läbipaistev, värvitu PVC/Al blister, karp.  
3 õhukese polümeerikattega tabletti pakendis.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130,  
Dolní Měcholupy,  
102 37 Praha 10,  
Tšehhi Vabariik

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

418103

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

8.08.2003/28.06.2013

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2014