

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Azithromycin Sandoz 250 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

Azithromycin Sandoz 500 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

250 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab asitromütsiinmonohüdraati koguses, mis vastab 250 mg asitromütsiinile.

500 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab asitromütsiinmonohüdraati koguses, mis vastab 500 mg asitromütsiinile.

INN. *Azithromycinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

sojaletsitiin (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

250 mg õhukese polümeerikattega tablett: valge kuni valkjas, piklik, mõlemalt küljelt sile õhukese polümeerikattega tablett.

500 mg õhukese polümeerikattega tablett: valge kuni valkjas, piklik õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on sügav poolitusjoon ning teisel küljel poolitusjoon. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Asitromütsiinile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid (vt lõigud 4.4 ja 5.1):

- äge bakteriaalne sinusiit (adekvaatselt diagnoositud);
- äge bakteriaalne keskkõrvapõletik (adekvaatselt diagnoositud);
- farüngiit, tonsilliit;
- kroonilise bronhiidi akuutne ägenemine (adekvaatselt diagnoositud);
- kerge kuni keskmise raskusega olmetekkene kopsupõletik;
- naha ja pehmete kudede infektsioonid;
- *Chlamydia trachomatis*'e poolt põhjustatud komplitseerumata kusiti- ja emakakaelapõletik.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

### Annustamine

#### *Täiskasvanud*

*Chlamydia trachomatis*'e poolt põhjustatud komplitseerumata kusiti- ja emakakaelapõletikku ravitakse 1000 mg ühekordse suukaudse annusega.

Kõigi teiste näidustuste korral on annuseks 1500 mg, mis manustatakse kolme järjestikuse päeva jooksul - 500 mg ööpäevas. Alternatiivina võib sama annuse (1500 mg) manustada ka viie päeva jooksul - esimesel päeval manustatakse 500 mg ning teisest kuni viienda päevani 250 mg ööpäevas.

#### *Eakad patsiendid*

Eakatel patsientidel kasutatakse sama annust kui täiskasvanutel. Et eakatel patsientidel võivad esineda proarütmilised seisundid, tuleb olla eriti ettevaatlik, sest esineb risk südamerütmihäirete ja *torsade de pointes*'i tekkeks (vt lõik 4.4).

#### *Lapsed*

Azithromycin Sandoz tablette tohib manustada ainult lastele kehamassiga üle 45 kg - neile manustatakse tavalisi täiskasvanute annuseid. Alla 45 kg kehamassiga lastel võib kasutada asitromütsiini teisi ravimvorme, nt suspensiooni.

#### *Neerukahjustusega patsiendid*

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

#### *Maksakahjustusega patsiendid*

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

### Manustamisviis

Azithromycin Sandoz tuleb manustada ühekordse ööpäevase annusena. Tablette võib võtta koos toiduga.

## 4.3 Vastunäidustused

Asitromütsiini kasutamine on vastunäidustatud, kui patsiendil esineb ülitundlikkus asitromütsiini, erütromütsiini, mistahes makroliid- või ketoliidantibiootikumi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetel suhtes.

## 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Nagu erütromütsiini ja teiste makroliidide manustamisel, on harva täheldatud tõsiseid ülitundlikkusreaktsioone, sh angioneurootilist turset ja anafülaksiat (harva letaalse lõppega). Mõned neist asitromütsiini poolt põhjustatud reaktsioonidest on põhjustanud korduvaid sümptomeid ning sellistel juhtudel on olnud vajalik pikaajalisem jälgimisperiood ning ravi.

Kuna asitromütsiini peamine eliminatsioonitee on maksa kaudu, tuleb seda ravimit väljendunud maksahaigusega patsientidel kasutada ettevaatusega. Asitromütsiini kasutamisel on teatatud fulminantsest hepatiidist, mis võib viia eluohtliku maksapuudulikkuseni (vt lõik 4.8). Mõnedel patsientidel võis olla varem maksahaigus või nad võisid kasutada teisi hepatotoksilisi ravimeid.

Maksafunktsiooni häire nähtude ja sümptomite korral, nagu kiiresti arenev asteenia koos ikterusega, uriini tumenemine, kalduvus verejooksude tekkeks või hepaatiline entsefalopaatia, tuleb kohe teha maksafunktsiooni testid/uuringud. Maksahäirete tekkimisel tuleb asitromütsiini manustamine lõpetada.

Ergotamiini derivaate võtvate patsientide puhul on mõnede makroliidide kaasval manustamisel tekkinud ergotism. Puuduvad andmed ergotamiini derivaatide ja asitromütsiini vahelise võimaliku koostoime kohta. Siiski ei tohi ergotismi teoreetilise tekkevõimaluse tõttu asitromütsiini manustada koos ergotamiini derivaatidega (vt lõik 4.5).

Teiste makroliidide, sh asitromütsiini kasutamisel on täheldatud kardialse repolarisatsiooniaja ja QT-intervalli pikenemist, mis suurendavad arütmia ja *torsade de pointes* 'i tekkeohtu (vt lõik 4.8). Et järgnevad seisundid võivad suurendada ventrikulaarsete arütmiate (sh *torsade de pointes*) riski, mis võib omakorda põhjustada südameseiskust, tuleb asitromütsiini kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel esinevad proarütmilised seisundid (eriti naised ja eakad patsiendid), nagu:

- patsiendid, kellel on kaasasündinud või tõestatud omandatud QT-intervalli pikenemine;
- patsiendid, kes kasutavad ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli, nt IA (kinidiin ja prokaiinamiid) ja III klassi (dofetiliid, amiodaroon ja sotalool) antiarütmikumid, tsisapriid ning terfenadiin, antipsühhootikumid (nt pimosiid), antidepressandid (nt tsitalopraam) ja fluorokinoloonid (nt moksifloksatsiin ja levofloksatsiin);
- patsiendid, kellel on elektrolüütide tasakaalu häire (eelkõige hüpokaleemia ja hüpomagneseemia korral);
- patsiendid, kellel on kliiniliselt oluline bradükardia, arütmia või raske südamepuudulikkus.

*Clostridium difficile* 'ga seotud kõhulahtisusest (*Clostridium difficile associated diarrhoea – CDAD*) on teatud peaaegu kõigi antibakteriaalsete ainete kasutamisel, sh asitromütsiini puhul. Raskusaste võib ulatuda kergest kõhulahtisusest kuni eluohtliku koliidini. Ravi antibakteriaalsete ainetega muudab käärsoole normaalset mikrofloorat, mis viib *C. difficile* ülemäärase kasvuni.

*C. difficile* toodab A- ja B-toksiine, mis aitavad kaasa CDAD tekkimisele. Hüpertoksiini tootvad *C. difficile* tüved põhjustavad suurenenud haigestumust ja suremust, sest need infektsioonid võivad olla resistentsed antimikroobsele ravile ja võivad vajada kolektoomiat. CDAD-ile tuleb mõelda kõigi patsientide puhul, kellel esineb pärast antibiootikumide kasutamist kõhulahtisus. Vajalik on hoolikas anamneesi võtmine, sest on teatatud CDAD esinemisest enam kui kaks kuud pärast antibakteriaalsete ainete kasutamist. CDAD-i korral on peristaltikat pärssivad ravimid vastunäidustatud.

Asitromütsiiniga ravitavatel patsientidel on teatatud *myasthenia gravis* 'e sümptomite ägenemisest ja müasteenia sündroomi uuest avaldumisest (vt lõik 4.8).

Lastel ei ole *Mycobacterium avium complex* 'i (MAC-i) profülaktika ega ravi ohutust ja efektiivsust tõestatud.

### **Enne asitromütsiini väljakirjutamist tuleb kaaluda järgmist**

Asitromütsiini õhukese polümeerikattega tabletid ei sobi raskete infektsioonide raviks, kui vajatakse kiiresti antibiootikumi suurt kontsentratsiooni veres.

Asitromütsiin ei ole infektsioonide empiirilises ravis esmavalik piirkondades, kus resistentsete isolaatide esinemissagedus on 10% või kõrgem (vt lõik 5.1).

Piirkondades, kus esineb sageli resistentsust erütromütsiin A suhtes, on eriti tähtis võtta arvesse muuski tundlikkuse arenemisest asitromütsiini ja teiste antibiootikumide suhtes.

Nagu teiste makroliidide puhul, on mõnedes Euroopa riikides teatatud asitromütsiini suhtes resistentse *Streptococcus pneumoniae* suurest esinemissagedusest (> 30%) (vt lõik 5.1). Sellega tuleb arvestada, kui ravitakse *Streptococcus pneumoniae* poolt põhjustatud infektsioone.

#### Farüngiit/tonsilliit

Asitromütsiin ei ole esmavaliku ravim *Streptococcus pyogenes*'e poolt põhjustatud farüngiidi ja tonsilliidi raviks. Nendel näidustustel ning ka akuutse reumaatilise palaviku ärahoidmiseks on esmavaliku ravim penitsilliin.

#### Sinusiit

Asitromütsiin ei ole tihti esmavaliku ravim sinusiidi raviks.

#### Äge keskkõrvapõletik

Asitromütsiin ei ole tihti esmavaliku ravim ägeda keskkõrvapõletiku raviks.

#### Naha ja pehmete kudede infektsioonid

Peamine pehmete kudede infektsioonide tekitaja, *Staphylococcus aureus*, on sageli asitromütsiini suhtes resistentne. Seetõttu loetakse pehmete kudede infektsioonide korral asitromütsiinravi eeltingimuseks tundlikkuse testimist.

#### Infitseerunud põletushaavad

Asitromütsiin ei ole näidustatud infitseerunud põletushaavade raviks.

#### Sugulisel teel levivad haigused

Sugulisel teel levivate haiguste ravi korral tuleb välistada samaaegne *T. palladium* infektsioon.

#### Neuroloogilised või psühhiaatrilised haigused

Neuroloogiliste või psühhiaatriliste häiretega patsientidele tuleb asitromütsiini manustada ettevaatusega.

Nagu kõigi antibiootiliste ravimitega, on soovitatav jälgida mittetundlike organismide, sh seente, superinfektsiooni nähtude suhtes.

Raske neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus <10 ml/min) on täheldatud asitromütsiini süsteemse ekspositsiooni 33%-list suurenemist (vt lõik 5.2).

Azithromycin Sandoze tabletid sisaldavad sojaletsitiini, mis võib olla sojaavalgu allikaks; seetõttu ei tohi seda võtta patsiendid, kes on allergilised soja või maapähklite suhtes, sest esineb risk ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks.

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

### **Teiste ravimite toime asitromütsiinile**

#### *Antatsiidid*

Antatsiidide ja asitromütsiini samaaegse manustamise farmakokineetilises uuringus ei täheldatud toimet üldisele biosaadavusele, kuigi maksimaalne kontsentratsioon seerumis vähenes ligikaudu 25% võrra. Patsiendid, kes saavad nii asitromütsiini kui ka antatsiide, ei tohi neid ravimeid võtta samal ajal. Asitromütsiini peab võtma vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast antatsiidi kasutamist. Asitromütsiini koheselt vabastavate suspensioonigraanulite manustamine koos ühekordse 20 ml ko-magaldroksi (alumiinium- ja magneesiumhüdroksiid) annusega ei mõjutanud asitromütsiini imendumise määra ega ulatust.

### *Flukonasool*

Asitromütsiini 1200 mg ühekordse annuse samaaegne manustamine ei mõjutanud flukonasooli 800 mg ühekordse annuse farmakokineetikat. Flukonasooli ja asitromütsiini samaaegsel manustamisel ei muutunud viimase üldine eksponeeritus ega poolväärtusaeg. Siiski täheldati kliiniliselt ebaolulist asitromütsiini  $C_{\max}$  vähenemist (18%).

### *Nelfinaviir*

1200 mg asitromütsiini samaaegsel manustamisel nelfinaviiriga tasakaaluseisundis (750 mg kolm korda ööpäevas) suurenes asitromütsiini kontsentratsioon. Kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid ei täheldatud ja annust ei ole vaja kohendada.

### *Rifabutiin*

Asitromütsiini ja rifabutiini samaaegne manustamine ei mõjutanud kummagi toimeaine kontsentratsiooni seerumis.

Patsientidel, kes said samaaegset ravi asitromütsiini ja rifabutiiniga, täheldati neutropeeniat. Kuigi neutropeeniat on seostatud rifabutiini kasutamisega, ei ole põhjuslikku seost rifabutiini ja asitromütsiini kombinatsiooniga tõestatud (vt lõik 4.8).

### *Terfenadiin*

Farmakokineetilistes uuringutes ei ole leidnud tõendamist koostoimed asitromütsiini ja terfenadiini vahel. Harva on teatatud juhtudest, kus sellise koostoime võimalust ei saanud täielikult välistada; siiski puudusid spetsiifilised tõendid, et selline koostoime oli esinenud.

### *Tsimetidiin*

Asitromütsiini farmakokineetilises uuringus tsimetidiini üksikannusega, mis manustati kaks tundi enne asitromütsiini, jäi asitromütsiini farmakokineetika muutumatuks.

## **Asitromütsiini toime teistele ravimitele**

### *Ergotamiini derivaadid*

Teoreetilise võimaluse tõttu ergotismi tekkeks ei ole soovitatav koos kasutada asitromütsiini ja ergotamiini derivaate (vt lõik 4.4).

### *Digoksiin (P-gp substraadid)*

On teatatud, et makroliidantibootikumide, sh asitromütsiini manustamine koos P-glükoproteiini substraatidega, nagu digoksiin, suurendab P-glükoproteiini substraatide sisaldust seerumis. Seetõttu, kui asitromütsiini manustatakse koos P-gp substraadiga, nagu digoksiin, tuleb arvestada võimalusega, et substraadi seerumikontsentratsioon suureneb.

### *Suukaudselt manustatavad kumariini tüüpi antikoagulandid*

Ühes farmakokineetilise koostoime uuringus tervetel vabatahtlikel ei muutnud asitromütsiini varfariini 15 mg üksikannuse antikoagulaatiivset toimet. Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud juhtudest, kus asitromütsiini ja suukaudsete kumariinitüüpi antikoagulantide samaaegse manustamise tagajärjel on antikoaguleeriv toime tugevnenud. Kuigi põhjuslikku seost ei ole tuvastatud, tuleb kaaluda protrombiinaja kontrollimise sagedust, kui asitromütsiini kasutatakse patsientidel, kes saavad kumariinitüüpi suukaudseid antikoagulante.

### *Tsüklosporiin*

Ühes farmakokineetilises uuringus, kus tervetele vabatahtlikele manustati suukaudselt 500 mg asitromütsiini ööpäevas kolme päeva jooksul ning seejärel tsüklosporiini suukaudne üksikannus 10 mg/kg, leiti, et lõpptulemusena suurenesid oluliselt tsüklosporiini  $C_{\max}$  ja  $AUC_{0-5}$ . Sellest tulenevalt tuleb rakendada ettevaatust, enne kui kaalutakse nende ravimite samaaegset manustamist. Kui nende

ravimite samaaegne manustamine on vajalik, tuleb jälgida tsüklosporiini sisaldust ja annust vastavalt kohandada.

#### *Teofülliin*

Asitromütsiini ja teofüllüüni samaaegsel manustamisel tervetele vabatahtlikel ei ilmnenud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid. Kuna on teatatud koostoimetest teiste makroliidide ja teofüllüüni vahel, on soovitatav olla tähelepanelik nähtude suhtes, mis viitavad teofüllüüni taseme tõusule.

#### *Trimetoprim/sulfametoksasool*

Trimetoprimi/sulfametoksasooli (160 mg / 800 mg) samaaegsel manustamisel seitsme ööpäeva jooksul ning 1200 mg asitromütsiini manustamisel 7. päeval, ei täheldatud märkimisväärset toimet trimetoprimi ega sulfametoksasooli maksimaalsetele kontsentratsioonidele, üldisele eksponeeritusele ega eritumisele uriiniga. Asitromütsiini kontsentratsioon seerumis oli sarnane teistes uuringutes täheldatuga.

#### *Zidovudiin*

Asitromütsiini ühekordne (annuses 1000 mg) ja korduv manustamine (annustes 600 või 1200 mg) mõjutas vähesel määral zidovudiini või selle glükuroniid metaboliidi farmakokineetikat plasmas või eritumist neerude kaudu. Siiski tõstis asitromütsiini manustamine fosforüleeritud zidovudiini (kliiniliselt aktiivne metaboliit) kontsentratsiooni perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes. Selle nähtuse kliiniline tähtsus on ebaselge, kuid see võib olla patsientidele kliiniliselt kasulik.

Asitromütsiini puudub oluline koostoime hepaatilise tsütokroom P450 süsteemiga. Arvatakse, et asitromütsiini puuduvad need farmakokineetilised ravimitevahelised koostoimeid, mida on täheldatud erütromütsiini ja teistel makroliididel. Asitromütsiini puhul ei esine maksa tsütokroom P450 induktsiooni ega inaktiveerimist tsütokroom-metaboliit kompleksi kaudu.

#### *Astemisool, alfentanüül*

Puuduvad andmed koostoimete kohta astemisooli või alfentanüüliga. Nende ravimite ja asitromütsiini samaaegsel manustamisel on soovitatav ettevaatus, kuna on teada, et nende ainete toime tugevneb makroliidantibiootikumi erütromütsiini samaaegsel manustamisel.

#### *Atorvastatiin*

Atorvastatiini (10 mg ööpäevas) samaaegne manustamine asitromütsiiniga (500 mg ööpäevas) ei muutnud atorvastatiini kontsentratsiooni plasmas (HMG CoA-reduktaasi inhibeerimise testi põhjal). Kuid turuletulekujärgselt on asitromütsiini ja statiine koos saavatel patsientidel teatatud rabdomüolüüsist.

#### *Karbamasepiin*

Farmakokineetilise koostoime uuringus tervetel vabatahtlikel ei täheldatud olulist toimet karbamasepiini või selle aktiivse metaboliidi tasemele plasmas, kui patsiendid said samaaegselt asitromütsiini.

#### *Tsisapriid*

Tsisapriid metaboliseerub maksas ensüüm CYP3A4 vahendusel. Kuna makroliidid pärsvad seda ensüümi, võib tsisapriidi samaaegne manustamine põhjustada QT-intervalli pikenemist, ventrikulaarseid arütmiaid ja *torsade de pointes*'t.

#### *Tsetiriisin*

Asitromütsiini 5-päevane ravikuur koos 20 mg tsetiriisiga tasakaaluseisundis ei põhjustanud tervetel vabatahtlikel farmakokineetilisi koostoimeid ega olulisi QT-intervalli muutusi.

#### *Didanosiinid (dideoksüünosiin)*

Asitromütsiini (1200 mg ööpäevas) manustamine koos didanosiiniga (400 mg ööpäevas) 6-le HIV positiivsele patsiendile ei mõjutanud didanosiooni tasakaaluseisundi farmakokineetikat platseeboga võrreldes.

#### *Efavirens*

600 mg asitromütsiini üksikannuse ja efavirensi (400 mg ööpäevas 7 päeva jooksul) samaaegne manustamine ei põhjustanud mingeid kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid.

#### *Indinaviir*

Asitromütsiini (1200 mg ühekordse annusena) samaaegne manustamine ei mõjutanud statistiliselt olulisel määral indinaviiri (manustatuna annuses 800 mg kolm korda ööpäevas 5 ööpäeva jooksul) farmakokineetikat.

#### *Metüülprednisoloon*

Tervetel vabatahtlikel farmakokineetilise koostoime uuringus ei olnud asitromütsiinil olulist toimet metüülprednisolooni farmakokineetikale.

#### *Midasolaam*

500 mg asitromütsiini manustamine üks kord ööpäevas kolme päeva jooksul ei põhjustanud tervetel vabatahtlikel olulisi muutusi midasolaami üksikannuse (15 mg) farmakokineetikas ega farmakodünaamikas.

#### *Sildenafil*

Tavalistel tervetel meessoost vabatahtlikel ei leitud tõendeid asitromütsiini (500 mg ööpäevas kolme päeva jooksul) toimest sildenafili ega selle peamise ringleva metaboliidi AUC ja  $C_{max}$  väärtustele.

#### *Triasolaam*

Asitromütsiini (500 mg 1.päeval ja 250 mg 2.päeval) samaaegne manustamine triasolaamiga (0,125 mg 2.päeval) 14-le tervele vabatahtlikule ei põhjustanud olulist toimet triasolaami mistahes farmakokineetilisele muutujale võrreldes triasolaami ja platseeboga.

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

### Rasedus

Puuduvad adekvaatsed andmed asitromütsiini kasutamise kohta rasedatel naistel. Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes loomadel on näidatud, et asitromütsiin läbib platsenta, kuid teratogeenseid toimeid ei ole täheldatud (vt lõik 5.3). Asitromütsiini kui toimeaine kasutamise ohutus raseduse ajal ei ole kinnitust leidnud. Seetõttu tohib asitromütsiini raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui võimalik kasulikkus ületab võimaliku riski.

### Imetamine

On teatatud, et asitromütsiin eritub rinnapiima, kuid puuduvad adekvaatsed ja hästi kontrollitud kliinilised uuringud imetavatel emadel, mis kirjeldaksid asitromütsiini rinnapiima imendumise farmakokineetikat. Ravi ajal asitromütsiiniga tuleb rinnaga toitmine katkestada, sest ei ole teada, kas asitromütsiinil võib esineda kõrvaltoimeid rinnaga toidetud imikule. Teiste nähtude kõrval võivad rinnaga toidetud imikul esineda kõhulahtisus, limaskestade seeninfektsioon ning sensibilisatsioon. Imetamisest on soovitatav loobuda kogu ravi ajaks ning kuni kaheks päevaks pärast ravi lõppu. Pärast seda võib imetamisega jätkata.

### Fertiilsus

Rottidel tehtud fertiilsusuuringutes täheldati asitromütsiini manustamise järel väiksemat tiinestumise määra. Selle tulemuse tähtsus inimesele ei ole teada.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Alljärgnevas tabelis on organsüsteemi klasside ja esinemissageduse alusel loetletud kõrvaltoimed, mis on kindlaks tehtud kliinilise kogemus ja turuletulekujärgse kogemuse käigus. Turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimed on lisatud kaldkirjas.

Esinemissagedused on liigitatud järgmiselt: Väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ); teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed loetletud raskuse vähenemise järjekorras.

**Asitromütsiiniga võimalikult või tõenäoliselt seotud kõrvaltoimed kliiniliste uuringute kogemuse ja turuletulekujärgse kogemuse põhjal.**

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	Kandidiaas Vaginaalne infektsioon Pneumoonia Seeninfektsioon Bakteriaalne infektsioon Farüingiit Gastroenteriit Respiratoorsed häired Nohu Oraalne kandidiaas
	Teadmata	<i>Pseudomembranoosne koliit</i> (vt lõik 4.4)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Leukopeenia Neutropeenია Eosinofiilia
	Teadmata	Trombotsütopeenია Hemolüütiline aneemia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Angioödem Ülitundlikkus
	Teadmata	<i>Anafülaktilised reaktsioonid</i> (vt lõik 4.4)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Anoreksia
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Närvilisus Unetus
	Harv	Agiteeritus Depersonalisatsioon
	Teadmata	<i>Agressioon</i> <i>Ärevus</i> Deliirium Hallutsinatsioonid
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Pearinglus Unisus Düsgeusia



Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
		Paresteesia
	Teadmata	<i>Sünkkoop, krambid</i> Hüpoesteesia <i>Psühhomotoorne hüperaktiivsus</i> <i>Anosmia</i> <i>Ageusia</i> <i>Parosmia</i> <i>Myasthenia gravis</i> (vt lõik 4.4)
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Nägemishäired
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Kuulmishäired Vertigo
	Teadmata	Kuulmiskahjustus, sh kurtus ja/või tinnitus
Südame häired	Aeg-ajalt	Südamepekslemine
	Teadmata	<i>Torsade de pointes</i> (vt lõik 4.4) <i>Arütmia</i> (vt lõik 4.4) <i>sh ventrikulaarne tahhükardia</i> <i>QT-intervalli pikenemine</i> <i>elektriokardiogrammil</i> (vt lõik 4.4)
Vaskulaarsed häired	Aeg-ajalt	Kuumahood
	Teadmata	<i>Hüpotensioon</i>
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Düspnoe Ninaverejooks
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus
	Sage	Oksendamine Kõhuvalu Iiveldus
	Aeg-ajalt	Kõhukinnisus Kõhupuhitus Düspepsia Gastriit Düsfaagia Pingetunne kõhus Suukuivus Rõhitud Suu haavandid Liigne süljeeritus
	Teadmata	<i>Pankreatiit</i> <i>Keele värvuse muutus</i>
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Hepatiit
	Harv	Ebanormaalne maksafunktsioon Kolestaatiline ikterus
	Teadmata	<i>Maksapuudulikkus</i> (mis harva lõpeb surmaga) (vt lõik 4.4)* <i>Fulminantne hepatiit</i> <i>Maksanekroos</i>
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lööve Sügelus Urtikaaria Dermatiit Naha kuivus

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
		Hüperhidroos
	Harv	Valgustundlikkusreaktsioonid
	Teadmata	Stevensi-Johnsoni sündroom <i>Toksiline epidermaalne nekroliis</i> <i>Multiformne erüteem</i>
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Osteoartriit Müalgia Seljavalu Kaelavalu
	Teadmata	Artralgia
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Düsuuria Neeruvähi
	Teadmata	Äge neerupuudulikkus Interstitsiaalne nefriit
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Metroorraagia Munandite häired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Aeg-ajalt	Turse Asteenia Üldine halb enesetunne Väsimus Näo turse Valu rinnus Palavik Valu Perifeerne turse
Uuringud	Sage	Lümfotsüütide arvu vähenemine Eosinofiilide arvu suurenemine Vere bikarbonaadisisalduse vähenemine Basofiilide arvu suurenemine Monotsüütide arvu suurenemine Neutrofiilide arvu suurenemine
	Aeg-ajalt	Aspartaaminotransferaasi sisalduse suurenemine Alaniinaminotransferaasi sisalduse suurenemine Vere bilirubiinisalduse suurenemine Vere ureasisalduse suurenemine Vere kreatiniinisalduse suurenemine Ebanormaalne vere kaaliumisisaldus Vere aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine Kloriidisisalduse suurenemine Glükoosisalduse suurenemine Vereliistakute arvu suurenemine Hematokriti vähenemine Bikarbonaadisisalduse suurenemine Ebanormaalne vere naatriumisaldus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Aeg-ajalt	Protseduurijärgsed tüsistused

\* mis on harva lõppenud surmaga

Kõrvaltoimed, mis on tõenäoliselt seotud *Mycobacterium Avium Complex*'i profülaktika ja raviga ning mis põhinevad kliinilistel uuringutel ja turuletulekujärgsel jälgimisel. Need kõrvaltoimed erinevad nendest, mida on teatatud koheselt või prolungeeritult toimeainet vabastavate ravimvormidega, olemuse või esinemissageduse poolest.

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Esinemissagedus</b>	<b>Kõrvaltoime</b>
Ainevahetus ja toitumishäired	Sage	Anoreksia
Närvisüsteemi häired	Sage	Pearinglus Peavalu Paresteesia Düsgeusia
	Aeg-ajalt	Hüpoesteesia
Silma kahjustused	Sage	Nägemise kahjustus
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Kurtus
	Aeg-ajalt	Kuulmiskahjustus Tinnitus
Südame häired	Aeg-ajalt	Südamepekslemine
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus Kõhuvalu Iiveldus Kõhupuhitus Ebamugavustunne kõhus Vedel väljaheide
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve Sügelus
	Aeg-ajalt	Stevensi-Johnsoni sündroom Valgustundlikkusreaktsioonid
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Sage	Artralgia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus
	Aeg-ajalt	Asteenia Üldine halb enesetunne

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

#### **4.9 Üleannustamine**

Kõrvaltoimed, mis ilmnesid ravimi manustamisel soovitatutest suuremates annustes, olid sarnased tavaliste annuste kasutamisel tekkinud kõrvaltoimetelega. Üleannustamise korral on näidustatud üldised sümptomaatilised ja üldised toetavad meetmed vastavalt vajadusele.

### **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

#### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks; makroliidid; asitromütsiin, ATC-kood: J01FA10

#### Toimemehhanism

Asitromütsiin on makroliidantibiootikumide gruppi kuuluv asaliid. Seondudes ribosoomi 50S-alaühikuga, hoiab asitromütsiin ära peptiidiahelate translokatsiooni ribosoomi ühelt küljelt teisele. Selle tulemusena hoitakse tundlikes organismides ära RNA-sõltuv valgusüntees.

#### FK/FD suhe

AUC/MIC on asitromütsiini peamine FK/FD parameeter, mis korreleerub kõige paremini asitromütsiini efektiivsusega.

#### Resistentsuse mehhanism

Resistentsus asitromütsiini suhtes võib olla loomulik või omandatud. Bakterite resistentsusel on kolm peamist mehhanismi: sihtkoha muutmine, antibiootikumi transpordi muutmine ja antibiootikumi modifitseerimine.

*Streptococcus pneumoniae*, A-grupi beetahemolüütilise streptokoki, *Enterococcus faecalis*'e ja *Staphylococcus aureus*'e, sh metitsilliinresistentse *S. aureus*'e (MRSA) puhul esineb täielik ristuv resistentsus erütromütsiini, asitromütsiini, teiste makroliidide ja linkosamiidide suhtes.

#### **Kriitilised kontsentratsioonid**

EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* - Antimikroobse Tundlikkuse Euroopa Analüüsikomitee)

<b>Patogeenid</b>	<b>tundlik (mg/l)</b>	<b>resistentne (mg/l)</b>
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (Grupp A, B, C, G)	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

#### **Tundlikkus**

Teatud mikroobiliikide omandatud resistentsus võib varieeruda sõltuvalt geograafilisest asukohast ja ajast; väga vajalik on informatsioon kohaliku resistentsuse kohta, eriti raskete infektsioonide ravis. Kui kohaliku resistentsuse esinemine muudab küsitavaks kasutatava ravimi efektiivsuse (vähemalt teatud tüüpi infektsioonide puhul), tuleb vajadusel paluda ekspertarvamust.

Patogeenid, mille korral resistentsus võib osutada probleemiks: vähemalt ühes Euroopa Liidu riigis on resistentsuse esinemine võrdne või suurem kui 10%.

#### **Tundlikkuse tabel**

<b>Tavapärased tundlikud liigid</b>
Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> *
Teised mikroorganismid <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i>

<i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycoplasma pneumonia*</i>
<b>Liigid, mille puhul omandatud resistentsus võib osutada probleemiks</b>
Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid <i>Staphylococcus aureus*</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae*</i> <i>Streptococcus pyogenes*</i> Teised mikroorganismid <i>Ureaplasma urealyticum</i>
<b>Loomupäraselt resistentsed mikroorganismid</b>
Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid <i>Staphylococcus aureus</i> – metitsilliini- ja erütromütsiiniresistentsed tüved <i>Streptococcus pneumoniae</i> – penitsilliini suhtes resistentsed tüved Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> spp. Anaeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid <i>Bacteroides fragilis</i> 'e grupp

\* Kliiniline efektiivsus on tõestatud tundlikel isoleeritud organismidel kinnitatud kliiniliste näidustuste korral.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist on asitromütsiini biosaadavus ligikaudu 37%. Maksimaalne tase plasmas saabub 2...3 tundi pärast manustamist (pärast 500 mg ravimi ühekordset suukaudset manustamist oli  $C_{max}$  ligikaudu 0,4 mg/l).

### Jaotumine

Farmakokineetilised uuringud on näidanud, et asitromütsiini kontsentratsioon kudedes on märkimisväärselt suurem kui plasmas (maksimaalsest registreeritud plasmakontsentratsioonist kuni 50 korda suurem), mis viitab sellele, et toimeaine tungib hästi kudedesse (jaotusruumala on tasakaaluseisundis ligikaudu 31 l/kg). Pärast 500 mg ravimi ühekordset manustamist ületab ravimi kontsentratsioon sihtkudedes nagu kopsus, mandlites ja eesnäärmes tõenäoliste patogeeni puhul MIK90 väärtusi.

*In vitro* ja *in vivo* eksperimentaalsetes uuringutes akumuleerub asitromütsiini fagotsüütidesse ning selle vabanemist stimuleerib aktiivne fagotsütoos. Loomkatsetes ilmnes, et see protsess aitab kaasa asitromütsiini akumuleerumisele kudedesse.

Asitromütsiini seondumine plasmaproteiinidega on varieeruv ja sõltub ravimi kontsentratsioonist vereseerumis - varieerudes 50%-st (0,05 mg/l) kuni 12%-ni (0,5 mg/l).

### Eritumine

Terminaalne eritumise poolväärtusaeg plasmas peegeldab täpselt eritumise poolväärtusaega kudedes, mis on 2 kuni 4 päeva. Ligikaudu 12% intravenoosselt manustatud annusest eritub muutumatul kujul uriiniga kolme päeva jooksul – enamik sellest eritub esimese 24 tunni jooksul. Asitromütsiini ülekaalukalt peamiseks eritumisteks muutumatu vormina on eritumine sapiga.

Tuvastatud metaboliidid, mis tekivad N- ja O-demetüleerimise, desosamiin- ja aglükoonringide hüdroksüülimise ning kladinoosi konjugaadi lõhustumise teel, on mikrobioloogiliselt inaktiivsed.

Eakatel vabatahtlikel (> 65-aastastel) täheldati pärast 5 päeva kestnud ravikuuri *AUC* väärtuste kergest suurenemist (29% võrra) võrreldes nooremate vabatahtlikega (<45-aaastastega). Siiski ei ole tegemist kliiniliselt olulise erinevusega ning annust ei ole seetõttu vaja kohandada.

### Farmakokineetika patsientide erirühmades

#### *Neerupuudulikkus*

Pärast asitromüsiini ühekordse annuse (1g) suukaudset manustamist suurenesid keskmine  $C_{\max}$  ja  $AUC_{0...120}$  kerge kuni keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus 10...80 ml/min) vastavalt 5,1% ja 4,2% võrra, võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus > 80 ml/min). Raske neerukahjustusega patsientidel suurenesid keskmine  $C_{\max}$  ja  $AUC_{0...120}$  vastavalt 61% ja 35% võrra, võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega.

#### *Maksapuudulikkus*

Puuduvad tõendid selle kohta, et kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustusega patsientidel esineks märkimisväärseid muutusi asitromüsiini farmakokineetilistes parameetrites seerumis, võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Nende patsientide uriinis tundub asitromüsiini kontsentratsioon olevat suurenenud - arvatavasti kompenseerimaks vähenenud maksakliirensit.

#### *Eakad*

Eakatel patsientidel on asitromüsiini farmakokineetika sarnane noorematel täiskasvanutel täheldatuga. Kuigi eakatel naistel täheldati kõrgemaid maksimaalseid (30...50% võrra suurenenud) plasmakontsentratsioone, ei esinenud neil siiski ravimi märkimisväärset akumuleerumist.

#### *Imikud, väikelapsed, lapsed ja noorukid*

Ravimi farmakokineetikat on uuritud lastel vanuses 4 kuud kuni 15 aastat, kes võtsid kapsleid, graanuleid või suspensiooni. Annustamisskeemi puhul, kus esimesel päeval manustati ravimit 10 mg/kg kehakaalu kohta ning 2...5 järgneval päeval annuses 5 mg/kg kehakaalu kohta, oli saavutatud  $C_{\max}$  pisut madalam kui täiskasvanutel - 224 mikrogrammi/l lastel vanuses 0,6...5 aastat (pärast kolmepäevast manustamist) ning 383 mikrogrammi/l lastel vanuses 6...15 aastat. Vanematel lastel täheldatud poolväärtusaeg (36 tundi) jääb täiskasvanute puhul oodatud piiridesse.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Loomkatsetes, kus kasutati suuri annuseid, mis ületasid kuni 40 korda kliinilist annust, põhjustas asitromüsiin pöörduvat fosfolipidoosi, millega üldiselt märgatavaid toksikoloogilisi tagajärgi ei kaasnud. Puuduvad tõendid selle kohta, et nimetatud toime oleks inimestel oluline asitromüsiini normaalse kasutamise korral.

#### Kartsinogeenne toime

Kartsinogeenne potentsiaali hindamiseks ei ole pikaajalisi loomkatseid läbi viidud.

#### Mutageenne toime

Standardsetes laboriuuringutes: hiire lümfoomi test, inimese lümfotsüütide klastogeensuse test ja hiire luuüdi klastogeensuse test, ei ole asitromüsiinil mutageenset potentsiaali täheldatud.

#### Reproduktsioonitoksilisus

Embrüotoksilisuse loomkatsetes hiirtel ja rottidel ei täheldatud mingeid teratogeenseid toimeid. Rottidel viis asitromüsiini manustamine annustes 100 ja 200 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas kergete luustumishäirete tekkeni lootel ning kehakaalu suurenemiseni emasloomal. Rottidel, kes said asitromüsiini annuses 50 mg/kg ööpäevas ja rohkem, täheldati sünnieelsetes ja -järgsetes uuringutes kergelt arengupeatust.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

Mikrokristalne tselluloos  
Eelželatiniseeritud maisitärklis  
Naatriumitärklisglükolaat tüüp A  
Kolloidne ränidioksiid, veevaba  
Naatriumlaaurüülsulfaat  
Magneesiumstearaat

#### Tableti kate:

Polüvinüülalkohol  
Titaandioksiid (E 171)  
Talk  
Sojaletsitiin  
Ksantaankummi

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

PVC/PVdC/alumiinium blister

#### Pakendi suurused:

250 mg: 4, 6, 12, 24, 50 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti  
500 mg: 2, 3, 6, 12, 24, 30, 50 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitsemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10

6250 Kundl  
Austria

#### **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Azithromycin Sandoz 250 mg: 495005  
Azithromycin Sandoz 500 mg: 495105

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.09.2005  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.08.2010

#### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud** oktoobris 2013