

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zitraval, 2 g suukaudse suspensiooni toimeainet prolongeeritult vabastavad graanulid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Suukaudse suspensiooni toimeainet prolongeeritult vabastavad graanulid 2 g: sisaldab asitromütsiindihüdraati, mis on ekvivalentne 2 g asitromütsiiniga.

INN. *Azithromycinum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks pudel suukaudse suspensiooni toimeainet prolongeeritult vabastavaid graanuleid sisaldab 19,36 g sahharoosi ja 148 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudse suspensiooni toimeainet prolongeeritult vabastavad graanulid.

Valge kuni kahvatuvalge pulber / kirsi- ja banaanimaitseline mikstuur.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Asitromütsiinile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud kerge või mõõduka raskusega infektsioonide ravi täiskasvanutel:

- Kroonilise bronhiidi bakteriaalne ägenemine, kui tavaliselt soovitatava esmavaliku antibakteriaalse preparaadi kasutamist ei peeta põhjendatuks või nende kasutamine ei ole andnud soovitud ravitulemust.
- Äge bakteriaalne sinusiit, kui tavaliselt soovitatava antibakteriaalse preparaadi kasutamist ei peeta põhjendatuks või nende kasutamine ei ole andnud soovitud ravitulemust.
- Olmetekkene kopsupõletik, kui tavaliselt soovitatava antibakteriaalse preparaadi kasutamist ei peeta põhjendatuks.
- *Streptococcus pyogenes*'e poolt põhjustatud farüngiit/tonsilliit beetalaktaamantibiootikumide talumatusega patsientidel.

Asitromütsiin ei pruugi sobida infektsioonide raviks piirkondades, kus makroliidide suhtes resistentsete tekitajate levimus on 10% või enam.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Patsientidel soovitatakse võtta asitromütsiini suukaudse suspensiooni toimeainet prolongeeritult vabastavaid graanuleid tühja kõhuga (vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast söömist) (vt lõik 5.2).

Soovitav annus täiskasvanutele on üks 2 g annus asitromütsiini suukaudse suspensiooni toimeainet prolongeeritult vabastavaid graanuleid.

Kui patsient oksendab 5 minuti jooksul pärast manustamist, tuleb võtta teine annus või pakkuda alternatiivset antibiootikumravi. Et puuduvad piisavad andmed asitromütsiini imendumise kohta, kui patsient oksendab 5...60 minutit pärast manustamist, tuleb kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi. Teine asitromütsiini suukaudse suspensiooni toimeainet prolongeeritult vabastavate graanulite annus ei ole vajalik, kui oksendamine toimub ≥ 60 minutit pärast manustamist normaalse mao tühjenemisega patsientidel.

Lapsed

Asitromütsiini suukaudse suspensiooni toimeainet prolongeeritult vabastavad graanulid ei ole mõeldud kasutamiseks alla 18-aastastele lastele ohutuse ja efektiivsuse ebapiisavate andmete tõttu.

Eakad patsiendid

Ravimi kasutamise kogemus üle 75-aastastel patsientidel on piiratud (vt lõik 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus 10...80 ml/min) patsientidel ei soovitata annust kohandada. Ettevaatlik tuleb olla asitromütsiini suukaudse suspensiooni toimeainet prolongeeritud vabastavate graanulite manustamisel raske neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus <10 ml/min) patsientidele.

Maksakahjustusega patsiendid

Asitromütsiini farmakokineetika maksakahjustusega patsientidel ei ole asitromütsiini suukaudse suspensiooni toimeainet prolongeeritult vabastavate graanulite korral kindlaks tehtud. Toimeainet kiirelt vabastavate ravimvormide uuringute alusel ei ole kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel annust vaja kohandada. Asitromütsiini tuleb raske maksakahjustusega patsientidel kasutada ettevaatlikult.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, erütromütsiini, mõne muu makroliidantibiootikumi või ketoliidantibiootikumi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Nagu erütromütsiini ja muude makroliidide puhul, on teatatud harvaesinevatest tõsistest allergilistest reaktsioonidest, sealhulgas angioödeemist ja anafülaksiast (harva fataalne). Mõned neist reaktsioonidest on põhjustanud retsidiiveeruvaid sümptomeid ja vajanud pikemat jälgimis- ning raviperioodi.

Et maks on peamine asitromütsiini eliminatsioonitee, peavad raske maksahaigusega patsiendid kasutama asitromütsiini ettevaatlikult. Asitromütsiini puhul on teatatud fulminantse hepatiidi juhtudest, mis võivad potentsiaalselt viia eluohtliku maksapuudulikkuse tekkimiseni (vt lõik 4.8). Mõnedel patsientidel võis olla eelnev maksahaigus või nad võisid võtta teisi hepatotoksilisi ravimeid. Maksatalitlushäirete tunnuste ja sümptomite esinemisel, nagu kiiresti arenev asteenia, mis on seotud kollatõvega, tumenenud uriin,

kalduvus veritsusteks või hepaatiline entsefalopaatia, tuleb viivitamatult läbi viia maksafunktsiooni testid / uuringud. Asitromütsiini manustamine tuleb lõpetada kui on tekkinud maksatalitlushäired.

Tungaltera derivaate saavatel patsientidel on mõnede makroliidantibiootikumide samaaegsel manustamisel tekkinud ergotism. Tungaltera derivaatide ja asitromütsiini koostoime võimaluse kohta puuduvad andmed. Siiski ei tohi ergotismi tekkimise teoreetilise võimaluse tõttu manustada koos asitromütsiini ja tungaltera derivaate.

Nagu kõikide antibiootikumide puhul, on soovitatav patsienti jälgida mittetundlike organismide, sealhulgas seente poolt põhjustatud superinfektsiooni nähtude suhtes.

Clostridium difficile 'ga seotud kõhulahtisusest (*Clostridium difficile* associated diarrhea - CDAD) on teatatud peaaegu kõigi antibakteriaalsete ainete, sealhulgas asitromütsiini kasutamisel, ja selle raskusaste võib ulatuda kergest kõhulahtisusest kuni surmaga lõppeva koliidini. Ravi antibakteriaalsete ainetega mõjutab käärsoole normaalset mikrofloorat, viies *C. difficile* ülemäärase kasvuni.

C. difficile toodab A- ja B-toksiine, mis aitavad kaasa CDAD tekkimisele. Hüpertoksiini tootvate *C. difficile* tüvede korral on haigestumus ja suremus suurenenud, sest *C. difficile* tüved on sageli resistentsed antimikroobsele ravile, mistõttu nende infektsioonide raviks võib vajalikuks osutuda kolektomia. CDAD-ile tuleb mõelda kõigi patsientide puhul, kellel esineb pärast antibiootikumide kasutamist kõhulahtisus. Vajalik on hoolikas anamneesi võtmine, sest CDAD esinemisest on teatatud enam kui kaks kuud pärast antibakteriaalsete ravimite kasutamist.

Raske neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus <10 ml/min) täheldati asitromütsiini süsteemse ekspositsiooni suurenemist 33% võrra (vt lõik 5.2).

Ravi korral teiste makroliididega on täheldatud südame pikenenud repolarisatsiooniaega ja QT-intervalli, mis viib südamearütmia ja *torsades de pointes*'i tekkimise riskini. Samasugust toimet asitromütsiiniga ei saa pikenenud südame repolarisatsiooniaja suurenenud riskiga patsientidel täielikult välistada (vt lõik 4.8), seetõttu tuleb olla ettevaatlik järgmiste seisunditega patsientide ravis:

- kaasasündinud või dokumenteeritud QT-intervalli pikenemine;
- samaaegne ravi teiste ravimitega, mis pikendavad teadaolevalt QT-intervalli, nagu IA ja III klassi antiarütmikumid, tsisapriid ja terfenadiin;
- elektrolüütide tasakaalu häired, eriti hüpokaleemia ja hüpomagneseemia juhud;
- kliiniliselt oluline bradükardia, südame rütmihäired või raske südamepuudulikkus.

Asitromütsiinnravi saavatel patsientidel on teatatud *myasthenia gravis*'e sümptomite ägenemisest ja müasteenia sündroomi uuest tekkimisest (vt lõik 4.8).

Asitromütsiini suukaudse suspensiooni toimeainet prolungeeritult vabastavad graanulid sisaldavad 19,36 g sahharoosi. Päriliku fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni või sahharoos-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Asitromütsiini suukaudse suspensiooni toimeainet prolungeeritult vabastavad graanulid sisaldavad 148 mg naatriumi.

Lapsed

Vt lõik 4.2.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Antatsiidid: Farmakokineetilises uuringus, milles asitromütsiini manustati samal ajal koos antatsiidiga, ei täheldatud muutusi asitromütsiini üldises biosaadavuses, ehkki maksimaalne plasmakontsentratsioon vähenes ligikaudu 25% võrra. Patsiendid, kes kasutavad samal ajal asitromütsiini ja antatsiide, ei tohi neid ravimeid võtta korraga.

Tsetirisiin: Tervetel vabatahtlikel ei põhjustanud 5-päevane asitromütsiini kuur koos 20 mg tsetirisiiniga tasakaaluseisundis mingeid farmakokineetilisi koostoimeid ega olulisi QT-intervalli muutusi.

Didanosiin: Asitromütsiini manustamine annuses 1200 mg päevas koos didanosiiniga annuses 400 mg päevas kuuele HIV-positiivsele patsiendile ei mõjutanud didanosiini farmakokineetikat tasakaaluseisundis võrreldes platseeboga.

Digoksiin: On teatatud, et mõned makroliidantibiootikumid häirivad mõnedel patsientidel digoksiini mikrobiaalset metabolismi soolestikus. Patsiendid, kes saavad samaaegselt asitromütsiini, sarnast asaliidantibiootikumi ja digoksiini, peavad meeles pidama digoksiini kontsentratsiooni suurenemise võimalust.

Zidovudiin: Asitromütsiini ühekordsed 1000 mg ja korduvad 1200 mg või 600 mg annused mõjutasid vähe zidovudiini või selle glükuroniidmetaboliidi plasma farmakokineetikat või eritumist neerude kaudu. Siiski suurendas asitromütsiini manustamine kliiniliselt aktiivse metaboliidi fosforüülitud zidovudiini kontsentratsioone perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole selge aga patsientidel võib sellest kasu olla.

Asitromütsiini ei esine olulist koostoimet maksa tsütokroom P450 süsteemiga. Arvatakse, et tal ei esine farmakoloogilisi koostoimeid, nagu on täheldatud erütromütsiini ja teistel makroliididel. Asitromütsiini kasutamisel ei teki maksa tsütokroom P450 indutseerimist ega inaktiveerimist tsütokroomi-metaboliidi kompleksi poolt.

Tungaltera derivaadid: Teoreetilise ergotismi tekkimise võimaluse tõttu ei soovitata asitromütsiini kasutada koos tungaltera derivaatidega (vt lõik 4.4).

Farmakokineetilised uuringud on läbi viidud asitromütsiini ja järgnevate ravimite vahel, mis teadaolevalt metaboliseeritakse ulatuslikult tsütokroom P450 vahendusel.

Atorvastatiin: Samaaegne atorvastatiini (10 mg ööpäevas) ja asitromütsiini (500 mg ööpäevas) manustamine ei muutnud atorvastatiini plasmakontsentratsiooni (HMG CoA reduktaasi inhibeerimise analüüsi alusel).

Karbamasepiin: Tervetel vabatahtlikel läbi viidud farmakokineetiliste koostoimete uuringu käigus ei täheldatud samaaegselt asitromütsiini saavatel patsientidel karbamasepiini ega tema aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsiooni märkimisväärset muutumist.

Tsimetidiin: Farmakokineetilises uuringus, mis uuris ühekordse tsimetidiini annuse mõju asitromütsiini farmakokineetikale manustamisel 2 tundi enne asitromütsiini, ei täheldatud asitromütsiini farmakokineetika muutust.

Kumariini tüüpi suukaudsed antikoagulandid: Farmakokineetiliste koostoimete uuringus ei muutnud asitromütsiini tervetele vabatahtlikele manustatud ühekordse 15 mg varfariini annuse koagulatsioonivastast toimet. Turuletulekujärgsel perioodil on saadud teateid tugevnenud antikoagulatsiooni kohta pärast asitromütsiini ja kumariini tüüpi suukaudsete antikoagulantide koosmanustamist. Kuigi põhjuslikku seost ei ole kindlaks tehtud, tuleb mõelda protrombiiniaja jälgimise sagedusele, kui patsiendid lisaks kumariini tüüpi suukaudsetele antikoagulantidele kasutavad ka asitromütsiini.

Tsüklosporiin: Farmakokineetika uuringus tervetel vabatahtlikel, kellele manustati 500 mg asitromütsiini päevas suukaudu 3 päeva jooksul ja seejärel ühekordne 10 mg/kg suukaudne annus tsüklosporiini, leiti tsüklosporiini $C_{\max}$ ja AUC olevat oluliselt tõusnud. Sellest lähtuvalt tuleb nende ravimite koosmanustamisel olla ettevaatlik. Kui nende ravimite koosmanustamine on vajalik, tuleb jälgida tsüklosporiini tasemeid ja vastavalt annust kohandada.

Efavirens: Asitromütsiini 600 mg üksikannuse ja efavirensi 400 mg ööpäevase annuse koosmanustamisel 7 päeva jooksul ei tekkinud mingeid kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid.

Flukonasool: Asitromütsiini 1200 mg ühekordse annuse koosmanustamine ei muutnud flukonasooli 800 mg ühekordse annuse farmakokineetikat. Asitromütsiini koguekspositsioon ja poolväärtusaeg ei muutunud manustamisel koos flukonasooliga, kuid täheldati kliiniliselt ebaolulist asitromütsiini $C_{\max}$ -i väärtuse vähenemist (18%).

Indinaviir: Ühekordse 1200 mg asitromütsiini annuse koosmanustamisel puudus statistiliselt oluline mõju annuses 800 mg kolm korda ööpäevas 5 päeva jooksul manustatava indinaviiri farmakokineetikale.

Metüülprednisoloon: Farmakokineetiliste koostoitete uuringus tervetel vabatahtlikel ei olnud asitromütsiini olulist toimet metüülprednisolooni farmakokineetikale.

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

Nelfinaviir: Asitromütsiini (1200 mg) ja nelfinaviiri koosmanustamine tasakaaluseisundis (750 mg kolm korda ööpäevas) põhjustas asitromütsiini kontsentratsiooni suurenemist. Kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid ei täheldatud ja annust polnud vaja kohandada.

Rifabutiin: Asitromütsiini ja rifabutiini koosmanustamine ei mõjutanud kummagi ravimi kontsentratsiooni seerumis.

Samaaegset ravi asitromütsiini ja rifabutiiniga saavatel patsientidel täheldati neutropeeniat. Kuigi neutropeeniat on seostatud rifabutiini kasutamisega, ei ole selle põhjuslik seos asitromütsiiniga kombineerituna kindlaks tehtud (vt lõik 4.8).

Sildenafil: Normaalsel tervetel meessoost vabatahtlikel ei esinenud tõendeid asitromütsiini (500 mg ööpäevas 3 päeva jooksul) toime kohta sildenafili või selle peamise tsirkuleeriva metaboliidi AUC-le ja $C_{\max}$ -ile.

Terfenadiin: Farmakokineetika uuringud ei ole näidanud tõendeid asitromütsiini ja terfenadiini koostoitete kohta. Harva on teatatud juhtudest, kui sellise koostoime võimalust ei saa täielikult välistada, siiski puudusid konkreetseid tõendeid sellise koostoime esinemise kohta.

Teofülliin: Puuduvad tõendid kliiniliselt olulise farmakokineetilise koostoime kohta, kui asitromütsiini ja teofüllini manustatakse koos tervetele vabatahtlikele.

Triasolaam: 14-l tervel vabatahtlikul ei avaldanud asitromütsiini manustamine annuses 500 mg 1. päeval ja 250 mg 2. päeval koos triasolaamiga annuses 0,125 mg 2. päeval mingit olulist mõju triasolaami farmakokineetilistele parameetritele võrreldes triasolaami ja platseebo koosmanustamisega.

Trimetoprim/sulfametoksasool: Trimetoprimi/sulfametoksasooli koosmanustamine (160 mg/800 mg) 7 päeva jooksul asitromütsiiniga annuses 1200 mg 7. päeval ei mõjutanud oluliselt trimetoprimi ega sulfametoksasooli maksimaalseid kontsentratsioone, koguekspositsiooni ega eritumist uriiniga. Asitromütsiini seerumikontsentratsioonid sarnanesid teistes uuringutes esinenutega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Reproduktsooniuringute käigus loomadega manustati emasloomale mõõdukalt toksiline annus. Neis uuringuis ei leitud asitromütsiini kahjulikku mõju lootele (vt lõik 5.3). Rasedate kohta ei ole siiski piisavaid ja hästi kontrollitud uuringuid tehtud. Kuna loomade reproduktsooniuringud ei ennusta alati ette inimeste ravivastust, tohib asitromütsiini raseduse ajal kasutada ainult hädavajadusel.

Puuduvad andmed eritumise kohta rinnapiima. Kuna paljud ravimid erituvad rinnapiima, ei tohi asitromütsiini kasutada imetavate emade raviks, välja arvatud juhul, kui arst leiab, et potentsiaalne kasu õigustab potentsiaalseid riske lapsele.

Fertiilsus

Rottidel läbi viidud fertiilsusuuringutes ei täheldatud pärast asitromütsiini manustamist vähenenud tiinust. Selle leiu tähtsus inimestele ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Puuduvad tõendid, et asitromütsiin mõjutab patsiendi autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Alltoodud tabelis on organsüsteemide klasside ja esinemissageduse kaupa toodud kõrvaltoimed, mida täheldati kliinilises uuringus ja turuletulekujärgse jälgimise käigus. Turuletulekujärgse jälgimise käigus leitud kõrvaltoimed on lisatud kaldkirjas. Kõrvaltoimed on liigitatud järgmise kokkuleppe alusel: 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 ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse jälgimise käigus täheldatud kõrvaltoimed, mis on võimalikult või tõenäoliselt seotud asitromütsiiniga.

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kandidiaas, oraalne kandidiaas, vaginaalne infektsioon	Aeg-ajalt
	<i>Pseudomembranoosne koliit</i> (vt lõik 4.4)	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	Leukopeenia, neutropeenia	Aeg-ajalt
	<i>Trombotsütopeenia, hemolüütiline aneemia</i>	Teadmata
Immuunsüsteemi häired	Angioödeem, ülitundlikkus	Aeg-ajalt
	<i>Anafülaktiline reaktsioon</i> (vt lõik 4.4)	Teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia	Sage
Psühhiaatrilised häired	Närvilisus	Aeg-ajalt
	Agiteeritus	Harv
	<i>Agressiivsus, ärevus</i>	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Pearinglus, peavalu, paresteesia, düsgeusia	Sage
	Hüpoesteesia, unisus, unetus	Aeg-ajalt

	<i>Minestamine, krambid, psühhomotoorne hüperaktiivsus, anosmia, ageusia, parosmia, myasthenia gravis (vt lõik 4.4)</i>	Teadmata
Silma kahjustused	Nägemishäired	Sage
Kõrva ja labürindi kahjustused	Kurtus	Sage
	Kuulmiskahjustus, tinnitus	Aeg-ajalt
	Peapööritus	Harv
Südame häired	Südamepekslemine	Aeg-ajalt
	<i>Torsade de pointes (vt lõik 4.4), arütmia (vt lõik 4.4), sh ventrikulaarne tahhükardia</i>	Teadmata
Vaskulaarsed häired	<i>Hüpotensioon</i>	Teadmata
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus, meteorism	Väga sage
	Oksendamine, düspepsia	Sage
	Gastriit, kõhukinnisus	Aeg-ajalt
	<i>Pankreatiit, keele värvuse muutus</i>	Teadmata
Maksa ja sapiteede häired	Hepatiit	Aeg-ajalt
	Maksatalitluse häire	Harv
	<i>Maksapuudulikkus (vt lõik 4.4)**, fulminantne hepatiit, maksane kroos, kolestaatiline ikterus</i>	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve, sügelus	Sage
	Stevensi-Johnsoni sündroom, valgustundlikkusreaktsioon, urtikaaria	Aeg-ajalt
	<i>Epidermise toksiline nekroolüüs (vt lõik 4.4), multiformne erüteem</i>	Teadmata
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Liigesvalu	Sage
Neerude ja kuseteede häired	<i>Äge neerupuudulikkus, interstitsiaalne nefriit</i>	Teadmata
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Valu süstekohal,* põletik süstekohal,* väsimus	Sage
	Valu rinnus, turse, haiglane tunne, astenia	Aeg-ajalt
Uuringud	Lümfotsüütide vähenenud arv, eosinofiilide suurenenud arv, vere bikarbonaatide sisalduse vähenemine	Sage
	Aspartaaminotransferaasi sisalduse suurenemine,alaniinaminotransferaasi sisalduse suurenemine, suurenenud bilirubiinisaldus veres, suurenenud ureasisaldus veres, suurenenud kreatiniinisaldus veres, muutused vere kaaliumisisalduses	Aeg-ajalt
	<i>QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammis (vt lõik 4.4)</i>	Teadmata

* ainult infusioonilahuse pulbri puhul

** mis on harva lõppenud surmaga.

4.9 Üleannustamine

Soovitavatest suuremate annuste manustamisel tekkivad kõrvaltoimed on samad nagu tavaannuste korral. Üleannustamise korral on vastavalt vajadusele näidustatud üldised sümptomaatilised ja toetavad meetmed.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Asitromütsiin kuulub asaliidideks nimetatud makroliidantibiootikumide alamklassi ja on keemiliselt erütromütsiinist erinev. Keemiliselt saadakse see lämmastiku aatomi lisamisega erütromütsiin A laktooni ringi. Tema keemiline nimetus on 9-deoksü-9a-asa-9a-metüül-9a-homoerütromütsiin A. Molekulkaal on 749,0.

Asitromütsiini toimemehhanism on bakteriaalse valgusünteesi inhibeerimine, seondudes 50s ribosomaalsete alaühikutega, ja peptiidide translokatsiooni ärahoidmine polünukleotiidide sünteesi mõjutamata.

Resistentsuse mehhanism

Streptococcus pneumoniae ja *Streptococcus pyogenes*'e kliinilistes isolaatides esineb kaks peamist resistentsuse determinanti: *mef* ja *erm*. *Mef* kodeerib väljavoolupumpa, mis vahendab resistentsust ainult 14- ja 15-liikmeliste makroliidide suhtes. *Mef*-i on samuti kirjeldatud erinevatel teistel liikidel. *Erm*-geen kodeerib 23S-rRNA metüültransferaasi, mis lisab metüülrühmi 23S rRNA (*E. coli* rRNA nummerdussüsteem) adeniin 2058-le. Metüleeritud nukleotiid on domeenis V ja interakteerub lisaks makroliididele linkosamiidide ja streptogramiin B-ga, andes tulemuseks fenotüübi, mida tuntakse MLSB resistentsuse nime all. *Erm*(B) ja *erm*(A) on leitud *S. pneumoniae* ja *S. pyogenes*'e kliinilistes isolaatides.

AcrAB-TolC pump *Haemophilus influenzae*'s vastutab loomupäraste suuremate makroliidide minimaalsete inhibeerivate kontsentratsioonide (MIK) eest.

Kliinilistes isolaatides on mutatsioonid 23S rRNA-s harvad: konkreetselt nukleotiidides 2057...2059 või 2611 domeenis V või ribosomaalsetes valkudes L4 või L22.

Murdepunktid

Minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) väärtuste saamiseks tuleb kasutada standardseid laboratoorseid meetodeid, näiteks neid, mille on määratlenud CLSI (ingl k *Clinical and Laboratory Standards Institute*, eesti k kliiniliste ja laboratoorsete standardite instituut), DIN (sks k *Deutsches Institut für Normung*, eesti k Saksa standardismiinstituut) või BSAC (ingl k *British Society for Antimicrobial Chemotherapy*, eesti k Briti antimikroobse kemoteeraapia ühing). Euroopa antimikroobse tundlikkuse testimise komitee (EUCAST) kindlaks määratud MIK piirpunktid on:

Haemophilus spp.: tundlik $\leq 0,12$ mg/l ja resistentne > 4 mg/l;

M. catarrhalis: tundlik $\leq 0,5$ mg/l ja resistentne $> 0,5$ mg/l;

streptokokid (sealhulgas *S. pneumoniae* ja *S. pyogenes*): tundlik $\leq 0,25$ mg/l ja resistentne $> 0,5$ mg/l.

Antibakteriaalne toimespekter

Asitromütsiinile tundlikud bakteriliigid on toodud allolevas tabelis.

Omandatud resistentsuse esinemine võib varieeruda geograafiliselt ja ajaliselt valitud liigi jaoks ning kohalik teave resistentsuse kohta on soovitatav eriti raskete infektsioonide ravimisel. Vajadusel tuleb otsida ekspertide abi, kui resistentsuse lokaalne esinemissagedus on selline, et ravimi kasutamine on vähemalt teatud tüüpi infektsioonide korral küsitav.

Tavaliselt tundlikud liigid	Resistentsuse tasemed ¹
Aeroobsed grampositiivsed bakterid	
<i>Streptococcus agalactiae</i> , streptokokid (rühmad C, F, G) ja <i>Viridans</i> 'i rühma streptokokid.	
Aeroobsed gramnegatiivsed bakterid	
<i>Bordetella pertussis</i> , <i>Haemophilus ducreyi</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> **, <i>Haemophilus parainfluenzae</i> *, <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> * ja <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
Muud	
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> *, <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> * ja <i>Ureaplasma urealyticum</i>	
Liigid, mille puhul võib olla probleemiks omandatud resistentsus.	
Aeroobsed grampositiivsed bakterid	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *	13%
<i>Streptococcus pyogenes</i> *	10...14%
<i>Staphylococcus aureus</i>	28%
Loomupäraselt resistentsed organismid	
<i>Enterobacteriaceae</i>	
<i>Pseudomonas</i> spp.	

¹ Resistentsuse tasemed näitavad viimasel ajal avaldatud ülevaadete väärtusi.

Märkus. Asitromütsiin näitab ristiresistentsust erütromütsiiniresistentsete grampositiivsete tüvedega.

* Liigid, mille tõhusust on näidatud kliinilistes uuringutes.

** Liigid loomuliku vahepealse tundlikkusega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Asitromütsiini suukaudse suspensiooni toimeainet prolungeeritult vabastavad graanulid on toimeainet modifitseeritult vabastav ravimvorm, mis annab kogu antibakteriaalse ravikuuri ühe suukaudse annusega. Tervetel täiskasvanud inimestel läbi viidud erinevate farmakokineetiliste uuringute tulemused näitavad, et asitromütsiini suurem maksimaalne seerumikontsentratsioon (C_{max}) ja suurem süsteemne ekspositsioon (AUC) saavutatakse annustamise päeval pärast asitromütsiini suukaudse suspensiooni toimeainet prolungeeritult vabastavate graanulite manustamist võrreldes tavapäraste toimeainet kohe vabastavate ravimvormidega.

Imendumine

Asitromütsiini suukaudse suspensiooni toimeainet prolungeeritult vabastavad graanulid on valmistatud selliselt, et vabastada asitromütsiini aeglaselt peensooles.

Asitromütsiini suukaudse suspensiooni toimeainet prolungeeritult vabastavate graanulite biosaadavus võrreldes asitromütsiini pakivormiga on 83%. Maksimaalne seerumikontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 2,5 tundi hiljem.

Samaaegne toidu manustamine

Asitromütsiini suukaudse suspensiooni toimeainet prolungeeritult vabastavate graanulite 2 g annuse manustamisel tervetele katseisikutele pärast suure rasvasisaldusega toidu söömist suurenesid maksimaalne seerumikontsentratsioon ja süsteemne ekspositsioon (vastavalt 115% ja 23%). Pärast tavalist einet suurenes tervetel katseisikutel maksimaalne seerumikontsentratsioon 119% võrra, kuid see ei mõjutanud süsteemset ekspositsiooni.

Kliiniliste uuringute andmed viitavad sellele, et asitromütsiini suukaudse suspensiooni toimeainet prolongeeritult vabastavad graanulid on paremini talutavad kui neid manustada tühja kõhuga.

Jaotumine

Asitromütsiini seondumine seerumi valkudega sõltub kontsentratsioonist, vähenedes 51%-st 0,02 mikrogrammi/ml puhul kuni 7%-ni 2,0 mikrogrammi/ml puhul. Suukaudse manustamise järgselt jaotub asitromütsiini organismis laialdaselt, stabiilses seisundis on tema jaotusruumala 31,1 l/kg. Asitromütsiini kontsentratsioonid kudedes on suuremad kui plasmas ja seerumis. Ravimi ulatuslik jaotumine kudedesse võib olla oluline kliinilise aktiivsuse jaoks. Asitromütsiini antimikrobiaalne aktiivsus on seotud pH-ga ja väheneb pH langedes. Seetõttu ei saa suuri kontsentratsioone kudedes tõlgendada kvantitatiivselt kliinilise tõhususega seotud olevatena.

Biotransformatsioon

Enamus süsteemselt saadaolevast asitromütsiinist eritub muutumatult sapiga. *In vitro* ja *in vivo* uuringuid asitromütsiini metabolismi hindamiseks ei ole läbi viidud.

Eritumine

Pärast asitromütsiini suukaudse suspensiooni toimeainet prolongeeritult vabastavate graanulite ühekordse 2 g annuse manustamist vähenevad seerumi asitromütsiini kontsentratsioonid polüfaasiliselt terminaalsete eliminatsiooniajaga 59 tundi. Pikenenud terminaalne poolväärtusaeg on arvatavasti põhjustatud suurenenud jaotusruumalast.

Biliaarne asitromütsiini ekskretsioon peamiselt muutumatul kujul on peamine eliminatsioonitee. Ühe nädala jooksul eritub ligikaudu 6% manustatud annusest uriini kaudu muutumatul kujul.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Neerukahjustus

Asitromütsiini farmakokineetika kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus 10...80 ml/min) patsientidel pärast 1 g toimeainet kohe vabastava asitromütsiini ravimvormi manustamist ei muutunud. Statistiliselt olulised AUC 0...120 (8,8 mg × h/ml vs. 11,7 mg × h/ml), C_{max} (1,0 mg/ml vs. 1,6 mg/ml) ja CL_r (renaalne kliirens) (2,3 ml/min/kg vs. 0,2 ml/min/kg) muutused esinesid vastavalt raske neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus <10 ml/min) ja normaalse neerufunktsiooniga rühmade vahel.

Maksakahjustus

Kerge (klass A) kuni mõõduka (klass B) maksakahjustusega patsientidel puuduvad tõendid väljendunud muutustest asitromütsiini seerumi farmakokineetikas võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Asitromütsiini reaalne kliirens tundub neil patsientidel suurenevat. See toimub arvatavasti vähenenud maksakliirensi kompenseerimiseks.

Eakad patsiendid

Eakatel vabatahtlikel (>65 aasta) olid pärast 5-päevast ravikuuri veidi kõrgemad AUC väärtused kui noortel vabatahtlikel (<40 aasta), kuid neid ei peeta kliiniliselt olulisteks ja seetõttu ei soovitata annust kohandada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduva asitromütsiini annuseid saanud rottide ja koerte mitmetes kudedes (nt silm, dorsaalsete juurte ganglionid, maks, sapipõis, neer, põrn ja/või pankreas) on täheldatud fosfolipidoosi (intratsellulaarne fosfolipiidide akumulatsioon). Samas ulatuses on fosfolipidoosi täheldatud vastündinud rottide ja koerte kudedes. On näidatud, et see efekt on pöörduv pärast asitromütsiini ravi katkestamist. Selle leiu olulisus inimeste jaoks ei ole teada.

Elektrofüsioloogilised uuringud on näidanud nõrka potentsiaali QT pikendamiseks.

Asitromütsiin ei olnud genotoksiline *in vitro* ega *in vivo* testides.

Kartsinogeensuse uuringuid ei ole läbi viidud.

Rottide, hiirte ja küülikutega tehtud katsetes teratogeenseid toimeid ei täheldatud. Loote luustumise kerget aeglustumist ja postnataalse arengu pidurdumist täheldati ainult emasloomale toksilise annuse juures.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Glütseroolidibehenaat

Poloksameerid

Sahharoos

Veevaba trinaatriumfosfaat

Magneesiumhüdroksiid

Hüdroksüpropüülselluloos

Ksantaankummi

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Titaanoksiid (E171)

Kunstlik kirsimaitseaine (nr 11929)

Kunstlik banaanimaitseaine (nr 15223)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Kuivad graanulid: 3 aastat.

Pärast suspensiooni valmistamist: 12 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Täiskasvanutele mõeldud Zitral on pudelis, mis sisaldab 2 g asitromütsiini (dihüdraadina), suspensioon valmistatakse 60 ml vee lisamisel.

Ravim on lastekindla korgiga (polüpropüleen (PP) suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelites.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi kasutamiseks ja käsitlemiseks

Suspensiooni valmistamiseks lisage vett kuni pudeli etiketil oleva täitmisjooneni (jäme must joon kahe kitsama joone vahel) ja keerake kork tagasi peale. Kasutage valmistatud suspensioon ära 12 tunni jooksul. Enne kasutamist loksutada. Jooge ära kogu pudeli sisu.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER

625809

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.03.2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.09.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud septembris 2013