

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SUMAMED, 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg asitromütsiini (asitromütsiindihüdraadina).  
INN. *Azitromycinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Kahvatusinised piklikud kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on trükitud „PLIVA“ ja teisele „500“.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Asitromütsiini tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga üle 45 kg: tonsillofarüngiit, otitiit, sinusiit, kroonilise bronhiidi ägenemine, naha- ja pehmete kudede infektsioon (erüsiipel, impetiigo, sekundaarne püoderma), pneumoonia, klamüdioos, mükoplasmoos.

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke ravijuhiseid.

**Kliiniliselt oluline toimespekter.** *Bordetella*, *Chlamydia*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium minutissimum*, *Haemophilus influenzae* (esineb resistentsid tüvesid), *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma*, *Staphylococcus aureus* (esineb resistentsid tüvesid), *Streptococcus pneumoniae* (välja arvatud penitsilliinresistentne *Streptococcus pneumoniae*), *Streptococcus pyogenes* (esineb resistentsid tüvesid), *Ureaplasma urealyticum*.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud, sealhulgas eakad patsiendid ja lapsed kehakaaluga üle 50 kg

Ülemiste ja alumiste hingamisteede infektsioonide ja naha ning pehmete kudede infektsioonide (erandiks on migreeruv erüteem) ravis on asitromütsiini koguannus 1500 mg, mis tuleb manustada kolme ööpäeva jooksul (500 mg üks kord ööpäevas).

Migreeruva erüteemi ravis on asitromütsiini koguannus 3 g, mis tuleb manustada järgnevalt: 1 g (kaks 500 mg tabletti ühekordse annusena) esimesel päeval ja seejärel teisest kuni viienda päevani 500 mg üks kord ööpäevas.

*Chlamydia trachomatis*'e poolt põhjustatud tüsistumata genitaalinfektsioonide ravis on annus 1000 mg ühekordse suukaudse annusena.

Asitromütsiini 500 mg tabletid sobivad ainult vähemalt 45 kg kehakaaluga lastele, kellel tohib kasutada täiskasvanute annust.

## Patsientide erirühmad

### *Kasutamine eakatel*

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

### *Neerupuudulikkus*

Kerge neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens >40 ml/min) ei ole annuse kohandamine vajalik. Ettevaatust tuleb rakendada asitromüsiini kasutamisel patsientidel, kelle kreatiini kliirens on <40 ml/min.

### *Maksapuudulikkus*

Kuna asitromüsiin metaboliseerub maksas ja eritub sapiga, ei tohi ravimit manustada raske maksahaigusega patsientidele. Selliste patsientide ravi kohta asitromüsiiniga ei ole uuringuid läbi viidud.

### Manustamisviis

Sumamed tablette võetakse ühekordse ööpäevase annusena. Tabletid tuleb tervelt alla neelata. Sumamed tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

## **4.3 Vastunäidustused**

Asitromüsiin on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb ülitundlikkus asitromüsiini, erütromüsiini, mistahes makroliidi või ketoliidantibiootikumi suhtes või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.

Teoreetilise võimaluse tõttu ergotismi tekkeks ei tohi asitromüsiini manustada koos ergotamiini derivaatidega (vt lõik 4.4).

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

*Allergilised reaktsioonid:* Nagu erütromüsiini ja teiste makroliidantibiootikumide korral, on harva teatud tõsisest allergilistest reaktsioonidest, sh angioödem ja anafülaksia (harva surmaga lõppenud), nahareaktsioonidest, sealhulgas äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP), Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (harva surmaga lõppenud) ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS). Mõned neist reaktsioonidest asitromüsiinile põhjustasid korduvaid sümptomeid, mis nõudsid pikemat jälgimisperioodi ja ravi.

*Maksakahjustus:* Kuna asitromüsiini peamine eliminatsioonitee on maks, tuleb olulise maksahaigusega patsientidel asitromüsiini kasutada ettevaatusega. Asitromüsiini korral on teatud 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 asitromüsiini manustamine lõpetada.

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

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

Peaaegu kõigi antibiootiliste ainete, sh asitromüsiini kasutamisel on teatud *Clostridium difficile* poolt põhjustatud kõhulahtisusest (*Clostridium difficile* associated diarrhea - CDAD), mille raskusaste

võib ulatuda kergest kõhulahtisusest fataalse koliidini. Ravi antibakteriaalsete ainetega 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.

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

*Südame repolarisatsioon ja QT-intervalli pikenemine,* mis annavad märku riskist südame rütmihäire ja *torsade de pointes*'i tekkeks, on esinenud ravi korral teiste makroliididega, sh asitromütsiiniga (vt lõik 4.8). Seetõttu, kuna järgnevad seisundid võivad viia ventrikulaarsete arütmiate (sh *torsade de pointes*) tekkeriski suurenemiseni, mis omakorda võib viia südame seiskumiseni, tuleb asitromütsiini kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on olemasolevad proarütmilised seisundid (eriti naised ja eakad), nt patsiendid, kellel on:

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

*Myasthenia gravis:* Asitromütsiinravi saavatel patsientidel on teatatud *Myasthenia gravis*'e sümptomite süvenemisest ja müasteenilise sündroomi tekkest (vt lõik 4.8).

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.

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

#### Abiained

##### *Natrium*

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

#### **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. Patsiendid, kes saavad nii asitromütsiini kui antatsiide, ei tohiks ravimeid võtta samaaegselt. 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:* Asitromütsiini manustamine annuses 1200 mg ööpäevas samaaegselt didanosiiniga kuuele isikule, ei paistnud mõjutavat didanosiooni farmakokineetikat võrreldes platseeboga.

*Digoksiin ja kolhitsiin (P-gp substraadid):* Samaaegsel makroliidantibiootikumide, sh asitromütsiin manustamisel koos P-glükoproteiini substraatidega, nagu digoksiin või kolhitsiin, on teatatud P-glükoproteiini substraatide sisalduse suurenemisest seerumis. Seetõttu tuleb asitromütsiini ja P-glükoproteiini substraatide koosmanustamisel arvestada võimaliku substraadi sisalduse suurenemisega seerumis.

*Zidovudiin:* Asitromütsiini ühekordsed (1000 mg) ja korduvad (1200 mg või 600 mg) annused mõjutasid 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 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“).

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, turuletulekujärgselt on teatatud rabdomüolüüsi juhtudest statiinidega asitromütsiini 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  $AUC_{0-5}$  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 põhjastanud 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 asitromütsiinil 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 „Kõrvaltoimed“).

*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 teofüllüüni 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.

*Hüdroksüklorokviin*: Asitromütsiini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kes saavad ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli ja võivad põhjustada südame arütmiaid, nt hüdroksüklorokviin.

## **4.6 Rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Puuduvad piisavad andmed asitromütsiini kasutamise kohta raseduse ajal. Reproduktsoonitoksilisuse loomkatsetes näidati, et asitromütsiin läbib platsentat, kuid teratogeenset toimet ei täheldatud. Asitromütsiini kasutamise ohutust raseduse ajal ei ole kinnitatud. Seetõttu tohib asitromütsiini raseduse ajal kasutada, kui oodatav kasu kaalub üles riski.

### Imetamine

On teatatud, et asitromütsiin eritub inimese rinnapiima, kuid puuduvad adekvaatsed ja kontrollitud kliinilised uuringud imetavatel naistel, mis iseloomustaksid asitromütsiini rinnapiima eritumise farmakokineetikat.

#### Fertiilsus

Rottidel läbiviidud fertiilsusuuringutes märgati asitromütsiini manustamise järgselt tiinuste arvu langust. Selle leiu olulisus inimestele 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 organsüsteemi klassi ja esinemissageduse alusel loetletud kõrvaltoimed, mis on kindlaks tehtud kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse järelevalve käigus. Kõrvaltoimed, mis on kindlaks tehtud turuletulekujärgse järelevalve käigus, on lisatud *kursiivis*. Esinemissageduste rühmad on määratletud 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.

Asitromütsiiniga võimalikult või tõenäoliselt seotud kõrvaltoimed kliinilise uuringu kogemuse ja turuletulekujärgse järelevalve alusel:

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	Kandidiaas, vaginaalne infektsioon, pneumoonia, seeninfektsioon, bakteriaalne infektsioon, farüngiit, gastroenteriit, hingamishäired, nohu, suu kandidiaas	Aeg-ajalt
	<i>Pseudomembranoosne koliit</i> (vt lõik 4.4)	Teadmata
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	Leukopeenia, neutropeenia, eosinofiilia	Aeg-ajalt
	<i>Trombotsütopeenia, hemolüütiline aneemia</i>	Teadmata
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	Angioödeem, ülitundlikkus	Aeg-ajalt
	<i>Anafülaktiline reaktsioon</i> (vt lõik 4.4)	Teadmata
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	Isutus	Aeg-ajalt
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	Närvilisus	Aeg-ajalt
	Agiteeritus	Harv
	<i>Agressioon, ärevus</i>	Teadmata
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Peavalu	Sage
	Pearinglus, unisus, düsgeusia, paresteesia	Aeg-ajalt
	<i>Minestus, krambid, hüpoesteesia, psühhomotoorne hüperaktiivsus, anosmia, ageusia, parosmia, Myasthenia gravis</i> (vt lõik 4.4)	Teadmata
<b>Silma kahjustused</b>	Nägemishäired	Aeg-ajalt
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	Kuulmishäired, vertiigo	Aeg-ajalt
	Kuulmiskahjustus, sh kurtus ja/või tinnitus	Teadmata
<b>Südame häired</b>	Palpitatsioonid	Aeg-ajalt
	<i>Torsade de pointes</i> (vt lõik 4.4), <i>arütmiaid</i> (vt lõik 4.4) <i>sh ventrikulaarne tahhükardia, QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil</i> (vt lõik 4.4)	Teadmata
<b>Vaskulaarsed häired</b>	Kuumahood	Aeg-ajalt

	<i>Hüpotensioon</i>	Teadmata
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	Düsnoe, ninaverejooks	Aeg-ajalt
<b>Seedetrakti häired</b>	Kõhulahtisus	Väga sage
	Oksendamise, kõhuvalu, iiveldus	Sage
	Kõhukinnisus, gaasid, düspepsia, gastriit, düsfaagia, kõhupuhitus, suukuivus, röhitised, haavandid suus, suurenenud süljeeritus	Aeg-ajalt
	<i>Pankreatiit, keele värvuse muutus</i>	Teadmata
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	Maksafunktsiooni kõrvalekalded, kolestaatiline ikterus	Harv
	<i>Maksapuudulikkus (mis on harva lõppenud surmaga) (vt lõik 4.4)*, fulminantne hepatiit, maksanekroos</i>	Teadmata
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Lööve, kihelus, urtikaaria, dermatiit, kuiv nahk, hüperhidroos	Aeg-ajalt
	Valgustundlikkusreaktsioon, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP)	Harv
	Stevensi-Johnsoni sündroom, <i>toksiline epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem, DRESS</i> (ravimist tingitud lööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega)	Teadmata
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	Osteoartriit, müalgia, seljavalu, kaelavalu	Aeg-ajalt
	Artralgia	Teadmata
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	Düsuuria, neerude valu	Aeg-ajalt
	<i>Äge neerupuudulikkus, interstiitsiaalne nefriit</i>	Teadmata
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	Metrorraagia, munandite kahjustus	Aeg-ajalt
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Tursed, astenia, halb enesetunne, väsimus, näo tursed, valu rinnus, püreksia, valu, perifeersed tursed	Aeg-ajalt
<b>Uuringud</b>	Lümfotsüütide arvu langus, eosinofiilide arvu tõus, vere bikarbonaatide sisalduse langus, basofiilide arvu tõus, monotsüütide arvu tõus, neutrofiilide arvu tõus	Sage
	Aspartaataminotransferaasi aktiivsuse tõus,alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus, bilirubiini sisalduse tõus veres, urea sisalduse tõus veres, kreatiniini sisalduse tõus veres, kaaliumi kõrvalekalded veres, alkaalse fosfataasi sisalduse tõus veres, kloriidi sisalduse tõus veres, glükoosisisalduse tõus veres, trombotsüütide aktiivsuse tõus, hematokriti langus, bikarbonaatide sisalduse tõus veres, ebanormaalne naatriumi tase	Aeg-ajalt
<b>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</b>	Protseduurijärgne tüsistus	Aeg-ajalt

\*mis on harvadel juhtudel lõppenud surmaga

Kõrvaltoimed, mis arvatavasti või tõenäoliselt on seotud *Mycobacterium Avium Complex*'i profülaktika ja raviga, põhinevad kliinilistel uuringutel ja turuletulekujärgsel kogemusel. Need kõrvaltoimed erinevad ülaltoodud tabelis toodud kõrvaltoimetest olemuse või esinemissageduse poolest.

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
---------------------	-------------	-----------------

<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	Anoreksia	Sage
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Peeringlus, peavalu, paresteesia, düsgeusia	Sage
	Hüpoesteesia	Aeg-ajalt
<b>Silma kahjustused</b>	Nägemise kahjustus	Sage
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	Kurtus	Sage
	Kuulmiskahjustus, tinnitus	Aeg-ajalt
<b>Südame häired</b>	Südamepekslemine	Aeg-ajalt
<b>Seedetrakti häired</b>	Kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus, kõhupuhitus, ebamugavustunne kõhus, vedel väljaheide	Väga sage
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	Hepatiit	Aeg-ajalt
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Lööve, sügelus	Sage
	Stevensi-Johnsoni sündroom, valgustundlikkusreaktsioonid	Aeg-ajalt
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	Artralgia	Sage
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Väsimus	Sage
	Asteenia, üldine halb enesetunne	Aeg-ajalt

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

#### **4.9 Üleannustamine**

Soovitatust suuremate annuste kasutamisel tekkinud kõrvaltoimed sarnanesid tavaliste annuste kasutamisel tekkinud kõrvaltoimete. 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 rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, makroliidid;  
ATC-kood: J01FA10

#### Toimemehhanism:

Asitromütsiin on makroliidantibiootikum, mis 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.

#### **Tundlikkuse piirid**



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 <sub>≤</sub> /R <sub>&gt;</sub> ) <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>Sagedasti 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> Stafülokokid <b>MRSA, MRSE*</b>
<b>Anaeroobsed mikroorganismid</b>
<i>Bacteroides fragilis</i> 'e grupp

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

Lastel läbi viidud uuringute hindamistulemuste kohaselt ei soovitata asitromütsiini kasutada malaaria raviks, ei monoterapiana ega kombineerituna klorokviinil või artemisiinil põhinevate ravimitega, sest mittehalmemust tüsistusteta malaaria raviks soovitatud malaarivastaste ainete suhtes ei ole tõestatud.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist on biosaadavus ligikaudu 37%. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas saavutatakse 2...3 tundi pärast ravimi võtmist.

### Jaotumine

Suukaudselt manustatud asitromütsiin jaotub laialdaselt kogu organismis. Farmakokineetilistes uuringutes on näidatud, et asitromütsiini kontsentratsioon on kudedes määratuna märgatavalt suurem (50 korda) kui plasmas määratuna, mis viitab sellele, et aine seondub tugevasti kudedega. Seundumine 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. Keskmiseks jaotusruumalaks tasakaaluseisundis (V<sub>Vss</sub>) on arvestatud 31,1 l/kg.

### Eritumine

Lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas kajastab täpselt eliminatsiooni poolväärtusaega kudedes, mis on 2...4 päeva.

Ligikaudu 12% intravenoosselt manustatud asitromütsiini annusest eritub muutumatuna uriiniga järgneva kolme päeva jooksul. Eriti suur muutumatu asitromütsiini kontsentratsioon on leitud inimese sapis. Sapis on tuvastatud ka kümme metaboliiti, mis on moodustunud N- ja O-demetüülimise, desosamiin- ja aglükoonringide hüdroksüleerimise ja kladiinooosi konjugaadi degradeerimise kaudu. Vedelikkromatograafia ja mikrobioloogiste analüüside tulemuste võrdlus on näidanud, et asitromütsiini metaboliidid ei ole mikrobioloogiliselt aktiivsed.

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.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

### Kartsinogeensus

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

### Mutageensus

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

#### Reproduktsioonitoksilisus

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Veevaba kaltsiumvesinikfosfaat, hüpromelloos, maisitärklis, eelželatiniseeritud tärklis, mikrokristalliline tselluloos, naatriumlaurüülsulfaat, magneesiumstearaat. Tableti kate: hüpromelloos, indigokarmiin (E132), titaandioksiid (E171), polüsorbaat 80, talk.

### **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**

500 mg tabletid, PVC/Al blisterpakend, 3 tk pakendis.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

292499

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17.12.1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.06.2010

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Mai 2022