

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AZITHROMYCIN GRINDEKS, 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg asitromütsiini (dihüdraadina).
INN: *Azithromycinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga tablett sisaldab 3 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged, piklikud, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Asitromütsiinile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonide ravi täiskasvanutel ja lastel kehakaaluga üle 45 kg (vt lõik 5.1):

- kroonilise bronhiidi ägenemine;
- olmetekkene kopsupõletik;
- bakteriaalne sinusiit;
- farüngiit, tonsilliit (vt lõik 4.4 streptokokk infektsioonid);
- äge keskkõrvapõletik;
- naha ja pehmete kudede infektsioonid;
- *Chlamydia trachomatis*'e ja mitte-multiresistentse *Neisseria gonorrhoeae* poolt põhjustatud komplitseerumata genitaalinfektsioonid.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi kestus erinevate infektsioonide korral on toodud allpool.

Annustamine

Lapsed

Lapsed kehakaaluga üle 45 kg ja täiskasvanud, sh eakad

Koguannus on 1500 mg, manustatuna 500 mg üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul.

Sama annust võib manustada ka 5 päeva jooksul, 500 mg ühekordse annusena esimesel ravipäeval ja seejärel 250 mg üks kord ööpäevas.

Chlamydia trachomatis'e poolt põhjustatud komplitseerumata genitaalinfektsioonide puhul on annustamine 1000 mg ühekordse suukaudse annusena. *Neisseria gonorrhoea* korral on soovitatav annus 1000 mg või 2000 mg asitromütsiini kombineerituna 250 mg või 500 mg tseftriaksooniga vastavalt kohalikele kliinilistele ravijuhenditele. Penitsilliini ja/või tsefalosporiinide suhtes allergiliste patsientide puhul tuleb järgida kohalikke ravijuhendeid.

Lapsed ja noorukid kehakaaluga alla 45 kg

Tabletid ei sobi kasutamiseks nendel patsientidel. Sellel patsientide rühmal tuleb kasutada asitromütsiini teisi ravimvorme, nt suspensiooni.

Neerupuudulikkus

Kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens >40 ml/min) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Vastavate uuringute puudumise tõttu tuleb olla ettevaatlik asitromütsiini manustamisel patsientidele, kellel kreatiniini kliirens on <40 ml/min.

Maksapuudulikkus

Kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik, kuid tõsiste maksahaigustega patsientidel tuleb ravimit kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

AZITHROMYCIN GRINDEKS 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid tuleb manustada ühekordse ööpäevase annusena ja võib võtta koos toiduga.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus asitromütsiini, erütromütsiini, ükskõik millise makroliid- või ketoliidantibiootikumi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Superinfektsioonid

Nagu kõigi antibakteriaalsete ravimitega, on võimalik superinfektsioonide (nt seeninfektsioon) teke. Mõned *Neisseria gonorrhoeae* tüved on osutunud asitromütsiini suhtes resistentseteks. Antibiootikumide valikul tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

Allergilised reaktsioonid

Nagu erütromütsiini ja teiste makroliidide manustamisel, on harva teatatud tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest, sh angioödeemist ja anafülaksiast (harva letaalse lõppega), nahareaktsioonidest, sealhulgas ägedast generaliseerunud eksantematoosist pustuloosist (AGEP). Mõned neist asitromütsiini poolt põhjustatud reaktsioonidest on põhjustanud korduvaid sümptomeid ning sellistel juhtudel on olnud vajalik pikaajalisem jälgimisperiod ja ravi.

Neerupuudulikkus

Kerge kuni keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus 10...80 ml/min) ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus <10 ml/min) on täheldatud asitromütsiini süsteemse ekspositsiooni 33%-list suurenemist (vt lõik 5.2).

Maksapuudulikkus

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 eelnevalt maksahaigus või nad võisid kasutada teisi hepatotoksilisi ravimeid.

Maksafunktsiooni häire nähtude ja sümptomite korral, nagu kiiresti arenev astenia koos ikterusega, uriini tumenemine, kalduvus verejooksude tekkeks või hepaatiline entsefalopaatia, tuleb teostada maksafunktsiooni analüüsid/uuringud.

Raske maksakahjustuse tekkimisel tuleb asitromütsiini manustamine lõpetada.

Tungaltera alkaloidid ja AZITHROMYCIN GRINDEKS

Ergotamiini derivaate võtvate patsientide puhul on mõnede makroliidide kaasuväl 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).

QT-intervalli pikenemine

Teiste makroliidide kasutamisel on täheldatud kardialse repolarisatsiooniaja ja QT-intervalli pikenemist, mis suurendavad arütmia ja *torsade de pointes*'i tekke riski. Sarnast toimet ei saa täielikult välistada ka asitromütsiini kasutamisel patsientidel, kellel on kardialse repolarisatsiooniaja pikenemise suurenenud risk (vt lõik 4.8). Seetõttu tuleb asitromütsiini kasutada ettevaatusega:

- patsientidel, kellel on kaasasündinud või tõestatud omandatud QT-intervalli pikenemine;
- koos ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli, nt IA ja III klassi antiarütmikumid, tsisapriid ja terfenadiin;
- patsientidel, kellel on elektrolüütide tasakaalu häired, eelkõige hüpokaleemia ja hüpomagneseemia;
- patsientidel, kellel on kliiniliselt oluline bradükardia, arütmia või raske südamepuudulikkus.

Pneumokokk infektsioonid

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

Neuroloogilised või psühhiaatrilised haigused

Neuroloogiliste või psühhiaatriliste häiretega patsientidele tuleb asitromütsiini manustada ettevaatusega.

Pseudomembranoosne koliit

Makroliidantibootikumide kasutamisel on teatatud pseudomembranoosset koliiti. Selle diagnoosi võimalusega tuleb arvestada juhul, kui pärast asitromütsiinravi alustamist tekib kõhulahtisus. Kui pseudomembranoosne koliit on põhjustatud asitromütsiinist, on sooleperistaltikat pärssivaid ravimid vastunäidustatud.

Clostridium difficile'ga seotud kõhulahtisus

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

C. difficile toodab A- ja B-toksiine, mis soodustavad CDAD tekkimist. Hüpertoksiini tootvad *C. difficile* tüved suurendavad haigestumust ja suremust, sest need infektsioonid võivad olla antimikroobsele ravile resistentsed ning vajada kolektoomiat. CDAD-le 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 manustamist.

Pikaajaline kasutamine

Puuduvad kogemused asitromütsiini pikaajalise kasutamise ohutuse ja efektiivsuse kohta ülalkirjeldatud näidustustel. Sageli korduvate infektsioonide esinemise korral tuleb kaaluda teise antibiootikumi kasutamist.

Asitromütsiin ei ole näidustatud kasutamiseks infitseerunud põletushaavade raviks.

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

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

Abiained

Laktoosmonohüdraat: Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasidetsiit või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Antatsiidid

Antatsiidide ja asitromütsiini samaaegse manustamise farmakokineetilises uuringus ei täheldatud toimet üldisele biosaadavusele, kuigi maksimaalne kontsentratsioon seerumis vähenes ligikaudu 30% võrra. Asitromütsiini peab võtma vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast antatsiidi kasutamist.

Digoksiin ja kolhitsiin (P-gp substraadid)

Samaaegsel makroliidantibiootikumide, sh asitromütsiini, manustamisel koos P-glükoproteiini substraatidega, nagu digoksiin ja kolhitsiin, on teatatud P-glükoproteiini substraatide sisalduse suurenemisest seerumis.

Seetõttu tuleb asitromütsiini ja P-glükoproteiini substraatide, nt digoksiin, koosmanustamisel arvestada võimaliku substraadi sisalduse suurenemisega seerumis. Ravi ajal asitromütsiiniga ja selle lõpetamisel on vajalik kliiniline jälgimine, seda ka seerumi digoksiinitaseme osas.

Metüülprednisoloon

Farmakokineetilise koostoime uuringus tervetel vabatahtlikel ei olnud asitromütsiinil olulist toimet metüülprednisolooni farmakokineetikale.

Zidovudiin

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

Didanosiin

Asitromütsiini manustamine annuses 1200 mg ööpäevas samaaegselt didanosiiniga kuuele isikule ei paistnud mõjutavat didanosiooni farmakokineetikat võrreldes platseeboga.

Tsetirisiin

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

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).

Ergotamiin

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

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.

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).

Karbamasepiin

Tervetel vabatahtlikel läbi viidud farmakokineetilise koostoime uuringus ei omanud patsientidele samaaegselt manustatud asitromütsiini 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 asitromütsiini varfariini ühekordse 15 mg annuse antikoaguleerivat toimet. Turuletulekujärgsel 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 põhjustanud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid.

Flukonasool

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

Indinaviir

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

Metüülprednisoloon

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

Midasolaam

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

Nelfinaviir

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

Rifabutiin

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

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

Sildenafil

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

Terfenadiin

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

Teofülliin

Asitromütsiini ja teofüllini samaaegsel manustamisel tervetele vabatahtlikel ei ilmnenud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid.

Triasolaam

14 tervet 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.

CYP3A4 substraadid

Isegi kui asitromütsiin ei inhibeeri CYP3A4 ensüümi, tuleb olla ettevaatlik ravimi kombineerimisel kinidiini, tsüklosporiini, tsisapriidi, astemisooli, terfenadiini, tungaltera alkaloidide, pimosiidi või teiste kitsa terapeutilise indeksiga, valdavalt CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate ravimitega.

Tsisapriid

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

Astemisool ja alfentanüül

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes loomadel on näidatud, et asitromütsiin läbib platsenta, kuid teratogeenseid toimeid ei ole täheldatud (vt lõik 5.3). Puuduvad adekvaatsed ja hästi kontrollitud uuringud asitromütsiini kasutamise kohta rasedatel. Kuna loomade reproduktsooniuuringud ei ennusta

alati ette inimeste ravivastust, tohib asitromütsiini raseduse ajal kasutada ainult hädavajadusel, piisavate alternatiivide puudumisel.

Imetamine

Puuduvad andmed asitromütsiini eritumise kohta rinnapiima. Seetõttu tohib rinnaga toitmise ajal asitromütsiini kasutada ainult hädavajadusel, piisavate alternatiivide puudumisel.

Fertiilsus

Loomkatsetest pärit andmed ei viita asitromütsiinravi toimele isas- ja emasloomade fertiilsusele. Inimeste kohta andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Teateid on peeringlusest, mis võib mõjutada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

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

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kogemuse käigus täheldatud kõrvaltoimed, mis on võimalikult või tõenäoliselt seotud asitromütsiiniga:

| 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 |
|---|---|--|---|----------------------------|---|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | | | | | |
| | | Kandidiaas Oraalne kandidiaas Vaginaalne infektsioon | | | <i>Pseudomembranoosne koliit (vt lõik 4.4)</i> |
| Vere ja lümfisüsteemi häired | | | | | |
| | | Leukopeenia Neutropeenia | | | <i>Trombotsütopeenia Hemolüütiline aneemia</i> |
| Immuunsüsteemi häired | | | | | |
| | | Angioödeem Ülitundlikkus | | | <i>Anafülaktiline reaktsioon (vt lõik 4.4)</i> |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | | | | | |
| | Anoreksia | | | | |
| Psühhiaatrilised häired | | | | | |
| | | Närvilisus | Agiteeritus | | <i>Agressiivsus Ärevus</i> |
| Närvisüsteemi häired | | | | | |
| | Peeringlus Peavalu Paresteesia Düsgeusia | Hüpoesteesia Unisus Unetus | | | <i>Minestus Krambid Psühhomotoorne hüperaktiivsus Anosmia Ageusia</i> |

| | | | | | |
|--|--------------------------|--|---|--|--|
| | | | | | <i>Parosmia</i> <i>Myasthenia gravis</i> 'e <i>ägenemine</i> või <i>süvenemine</i> (vt lõik 4.4) |
| Silma kahjustused | | | | | |
| | Nägemis- kahjustus | | | | |
| Kõrva ja labürindi kahjustused | | | | | |
| | Kurtus | Kuulmis- kahjustus Tinnitus | Vertiigo | | |
| Südame häired | | | | | |
| | | Palpitatsioonid | | | <i>Torsade de pointes</i> (vt lõik 4.4) <i>Arütmia, sh</i> <i>ventrikulaarne</i> <i>tahhükardia</i> |
| Vaskulaarsed häired | | | | | |
| | | | | | <i>Hüpotensioon</i> |
| Seedetrakti häired | | | | | |
| Kõhulahtisus Kõhuvalu Iiveldus Kõhupuhitus | Oksendamine Düspepsia | Gastriit Kõhukinnisus | | | <i>Pankreatiit</i> <i>Keele värvuse muutus</i> |
| Maksa ja sapiteede häired | | | | | |
| | | Hepatiit | Maksafunktsiooni häired | | <i>Maksapuudulikkus</i> (vt lõik 4.4), <i>mis võib</i> <i>harva lõppeda</i> <i>surmaga</i> <i>Fulminantne hepatiit</i> <i>Maksanekroos</i> <i>Kolestaatiline ikterus</i> |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | | | | | |
| | Lööve Kihelus | Stevensi-Johnsoni sündroom Valgustundlikkus- reaktsioon Urtikaaria | Allergilised reaktsioonid, sh angioneurootiline ödeem Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP) | | <i>Toksiline epidermaalne</i> <i>nekroliiis</i> <i>Multiformne erüteem</i> |
| Lihaskoe ja sidekoe kahjustused | | | | | |
| | Artralgia | | | | |
| Neerude ja kuseteede häired | | | | | |
| | | | | | <i>Äge neerupuudulikkus</i> <i>Interstitsiaalne nefriit</i> |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | | | | | |
| | Väsimus | Valu rinnus Ödeem Halb enesetunne Asteenia | | | |
| Uuringud | | | | | |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | Lümfotsüütide arvu vähenemine, eosinofiilide arvu suurenemine, bikarbonaatide sisalduse vähenemine veres | Aspartaatamino-transferaasi tõus,alaniinamino-transferaasi tõus, bilirubiini tõus veres, urea sisalduse tõus veres, kreatiniini tõus veres, vere kaaliumitaseme häired | | | <i>Elektrokardiogrammis QT intervalli pikenemine (vt lõik 4.4)</i> |
|--|--|--|--|--|--|

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kõrvaltoimed, mis ilmsid ravimi manustamisel soovitatutest suuremates annustes, olid sarnased tavaliste annuste kasutamisel tekkinud kõrvaltoimetega. Makroliidide üleannustamisele iseloomulikud sümptomid on pöörduv kuulmiskadu, tugev iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Üleannustamise korral on näidustatud aktiivsöe manustamine ning vajadusel üldised sümptomaatilised ja toetavad meetmed.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks.
ATC-kood: J01FA10

Toimemehhanism

Asitromütsiin on asaliidide klassi kuuluv makroliidantibiootikum. Molekul on saadud lämmastiku aatomi lisamisega erütromütsiini A laktooni ringile.

Asitromütsiini toimemehhanism on seotud bakterite valgusünteesi inhibeerimisega. Ravim seondub ribosoomi 50S alaühikule ja takistab kasvava peptiidahela pikenemise protsessi.

Farmakokineetika/farmakodünaamika(FK/FD) suhe

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

Resistentsuse mehhanism

Üldiselt on erinevate bakteriliikide resistentsusel makroliidide suhtes kolm peamist mehhanismi: sihtkoha muutmine, antibiootikumi modifitseerimine ja antibiootikumi transpordi muutmine (väljapumpamine). Streptokokkide puhul on väljapumpamine seotud mef-geenidega, andes tulemuseks M fenotüüpi makroliidresistentsuse. Sihtkoha modifitseerimine on kontrollitud erm-kodeeritud metülaaside poolt.

Streptococcus pneumoniae, A-grupi beetahemolüütilise streptokoki, *Enterococcus spp.* ja *Staphylococcus aureus*'e, sh metitsilliinresistentse *Staphylococcus aureus*'e (MRSA) puhul esineb täielik ristuv resistentsus erütromütsiini, asitromütsiini, teiste makroliidide ja linkosamiidide suhtes. Penitsilliin-tundlik *Streptococcus pneumoniae* on tõenäoliselt asitromütsiini suhtes tundlikum kui penitsilliin-resistentsed *Streptococcus pneumoniae* tüved. Metitsilliin-resistentne *Staphylococcus aureus* (MRSA) on tõenäoliselt asitromütsiini suhtes vähem tundlik kui metitsilliin-tundlik *Staphylococcus aureus* (MSSA).

Murdepunktid

EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* - Antimikroobse Tundlikkuse Euroopa Analüüsikomitee) tundlikkuse murdepunktid tüüpilistele bakteriaalsetele patogeenidele:

- *Staphylococcus spp.*: tundlik ≤ 1 mg/l; resistentne >2 mg/l
- *Haemophilus spp.*: tundlik $\leq 0,12$ mg/l; resistentne >4 mg/l
- *Streptococcus pneumoniae* ja *Streptococcus A,B,C,G*: tundlik $\leq 0,25$ mg/l; resistentne $>0,5$ mg/l
- *Moraxella catarrhalis*: tundlik $\leq 0,5$ mg/l; resistentne $>0,5$ mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: tundlik $\leq 0,25$ mg/l; resistentne $>0,5$ mg/l

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.

| |
|--|
| Tavaliselt tundlikud liigid |
| Aeroobsed gramnegatiivsed <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> |
| Teised mikroorganismid <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella spp.</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o |
| Liigid, mille puhul võib olla probleemiks omandatud resistentsus |
| Aeroobsed grampositiivsed <i>Staphylococcus aureus</i> (metitsilliin-tundlik) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> (erütromütsiin keskmine) Teised <i>Ureaplasma urealyticum</i> |
| Loomupäraselt resistentsed organismid |
| Aeroobsed grampositiivsed <i>Staphylococci MRSA, MRSE</i> |
| Aeroobsed gramnegatiivsed <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| Anaeroobsed <i>Bacteroides fragilis</i> group |

^o Uuemad andmed puuduvad. Kirjandus, standardtööd ja ravijuhendid eeldavad tundlikkust.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist on asitromütsiini biosaadavus ligikaudu 37%. Maksimaalne tase plasmas saabub 2...3 tundi pärast manustamist.

Jaotumine

Suukaudselt manustatud asitromütsiini jaotub laialdaselt kogu organismis.

Farmakokineetilistes uuringutes on näidatud, et asitromütsiini kontsentratsioon on kudedes määratuna märgatavalt suurem (kuni 50 korda) kui plasmas määratuna, mis viitab sellele, et aine seondub tugevasti kudedega.

Seendumine 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 (VVss) 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 ning kladiinooosi konjugaadi degradeerimise kaudu. Vedelikkromatograafia ja mikrobioloogiste analüüside tulemuste võrdlus on näidanud, et asitromütsiini metaboliidid ei ole mikrobioloogiliselt aktiivsed.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Neerupuudulikkus

Pärast asitromütsiini 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 märkimisväärsed muutusi asitromütsiini farmakokineetilistes parameetrites seerumis, võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Nende patsientide uriinis tundub asitromütsiini kontsentratsioon olevat suurenenud - arvatavasti kompenseerimaks vähenenud maksakliirensit.

Eakad

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

Eakatel vabatahtlikel (>65 aastased) olid pärast 5-päevast ravikuuri veidi kõrgemad (29%) AUC väärtused kui noorematel vabatahtlikel (<45 aastased), kuid neid ei peeta kliiniliselt olulisteks ja seetõttu ei soovitata annust kohandada.

Imikud, väikelapsed, lapsed ja noorukid

Ravimi farmakokineetikat on uuritud lastel vanuses 4 kuud kuni 15 aastat, kes võtsid kapsleid, graanuleid või suspensiooni. Annustamiskeemi 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 annused ületasid kuni 40 korda kliinilist raviannust, põhjustas asitromütsiin pöörduvat fosfolipidoosi, kuid reeglina ei täheldatud seoses sellega tõelisi toksikoloogilisi tagajärgi.

Elektrofüsioloogilised uuringud on näidanud, et asitromütsiin pikendab QT-intervalli.

Kartsinogeenne toime

Kartsinogeensuse hindamiseks ei ole läbi viidud pikaajalisi loomkatseid.

Mutageenne toime

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

Reproduktsoonitoksilisus

Loomkatsetes ravimi embrüotoksilise toime määramiseks ei täheldatud hiirtel ja rottidel teratogeenset toimet. Rottidel viisid asitromütsiini annused 100 ja 200 mg/kg kehamaassi kohta ööpäevas kerge luustumishäirete tekkeni lootel ja kehakaalu suurenemiseni emasloomal.

Rottidel täheldati peri- ja postnataalsetes uuringutes kergelt arengupeatust pärast ravi 50 mg/kg ööpäevas ja suuremate annustega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Eelželatiniseeritud tärklis
Krospovidoon
Veevaba kaltsiumvesinikfosfaat
Naatriumlaurüülsulfaat
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Laktoosmonohüdraat
Triatsetiin

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/alumiinium blister.

Pakendis on 3 õhukese polümeerikattega tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057,
Läti

8. MÜÜGILOA NUMBER

801912

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.11.2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.02.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

veebruar 2019