

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zylumit, 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg asitromütsiini (dihüdraadina).

INN: *Azithromycinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 120 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged kuni valkjad, ovaalsed, suurusega 9,7 x 17,9 mm, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „500“ ja teine külg on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Asitromütsiinile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud bakteriaalsete infektsioonide ravi (vt lõigud 4.4 ja 5.1):

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

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Zylumit'i võetakse ühekordse ööpäevase annusena. Ravi kestus erinevate infektsioonide korral on toodud allpool.

Täiskasvanud, lapsed ja noorukid kehakaaluga üle 45 kg:

Koguannus on 1500 mg, manustatuna 500 mg üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul. Sama annust (1500 mg) võib manustada ka 5 päeva jooksul, 500 mg esimesel ravipäeval ja 250 mg teisest kuni viienda ravipäevani.

Chlamydia trachomatis'e poolt põhjustatud komplitseerumata kusiti- ja emakakaelopõletiku puhul on annustamine 1000 mg ühekordse suukaudse annusena.

Lapsed ja noorukid kehakaaluga alla 45 kg:

Zylumit'i tabletid ei sobi kasutamiseks alla 45 kg kaaluvatel patsientidel. Sellele patsientide rühmale on saadaval teised ravimvormid.

Eakad:

Eakatele patsientidele võib manustada sama annuse nagu täiskasvanutele. Eakatel patsientidel, kellel võib esineda proarütmiline seisund, tuleb ravimit kasutada ettevaatlikult, kuna ravim võib suurendada südame arütmia ja *torsade de pointes* esinemise riski (vt lõik 4.4)

Neerukahjustusega patsiendid:

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

Maksakahjustusega patsiendid:

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

Manustamisviis

Tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Tabletid tuleb võtta koos poole klaasitäie veega.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Nagu erütromütsiini ja teiste makroliidide manustamisel, on harva teatatud tõsisest ülitundlikkusreaktsioonidest, sh angioneurootilisest tursest ja anafülaksiast (harva letaalse lõppega), nahareaktsioonidest, sealhulgas ägedast generaliseerunud eksantematoosist pustuloosist (AGEP) Stevensi-Johnsoni sündroomist, toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (harva fataalne) ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioonist (DRESS). Mõned neist asitromütsiini poolt põhjustatud reaktsioonidest on põhjustanud korduvaid sümptomeid ning sellistel juhtudel on olnud vajalik pikaajalisem jälgimisperiood ning ravi.

Allergiareaktsiooni tekkimisel tuleb ravimi kasutamine katkestada ja alustada sobivat ravi. Arstid peavad arvestama, et sümptomaatilise ravi lõpetamisel võivad allergiasümptomid taastekkida.

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 asteenia koos ikterusega, uriini tumenemine, kalduvus verejooksude tekkeks või hepaatiline entsefalopaatia, tuleb otsekohe teostada maksafunktsiooni analüüsid/uuringud. Maksa düsfunktsiooni tekkimisel tuleb asitromütsiini manustamine lõpetada.

Ergotamiini derivaate võtvate patsientide puhul on mõnede makroliidide kaasuval 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).

Superinfektsioonid

Nagu kõigi antibiootiliste ravimitega, on soovitatav jälgimine mittetundlike organismide, sh seente poolt põhjustatud superinfektsiooni nähtude suhtes. Superinfektsiooni korral võib olla vajalik asitromütsiini ravi katkestada ja rakendada sobilikke abinõusid.

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 ainetega muudab käärsoole normaalselt mikrofloorat, mis viib *C. difficile* ülemäärase kasvuni.

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

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

Teiste makroliidide, sealhulgas asitromütsiini kasutamisel on täheldatud kardiaalse repolarisatsiooniaja ja QT-intervalli pikenemist, mis suurendavad arütmia ja *torsade de pointes*’i tekkeohtu (vt lõik 4.8). Järgnevad seisundid võivad suurendada ventrikulaarsete arütmiate (sh *torsade de pointes*) riski, mis omakorda võib põhjustada südame seiskumise. Asitromütsiini tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on proarütmiline seisund (eriti naised ja eakad patsiendid), nagu:

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

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

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

Enne asitromütsiini määramist tuleb kaaluda järgmist

Zylumit ei sobi raskete infektsioonide raviks, kui vajatakse kiiresti antibiootikumi kõrget kontsentratsiooni veres.

Kui patsienti otsustatakse ravida asitromütsiiniga, tuleb arvesse võtta makroliidantibiootikumi kasutamise adekvaatsust mõjutavaid asjaolusid, tuginedes diagnoosile, infektsiooni bakteriaalsele etioloogiale ja näidustustele ning asitromütsiinile või teistele makroliididele esinevale resistentsusele.

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

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

Bakteriaalse farüngiidi puhul on asitromütsiini kasutamine soovitatav üksnes juhul, kui esimese rea ravi beetalaktaamantibiootikumidega ei ole võimalik.

Naha ja pehmete kudede infektsioonid

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

Infitseerunud põletushaavad

Asitromütsiin ei ole näidustatud infitseerunud põletushaavade raviks.

Sugulisel teel levivad haigused

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

Neuroloogilised või psühhiaatrilised haigused

Neuroloogiliste või psühhiaatriliste häiretega patsientidele tuleb asitromütsiini manustada ettevaatusega.

Abiained

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

Naatrium

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukese polümeerikattega tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

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 25% võrra. Asitromütsiini peab võtma vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast antatsiidi kasutamist.

Tsetirisiin

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

Didanosiin (Dideoksüinosiin)

Asitromütsiini manustamine annuses 1200 mg ööpäevas samaaegselt 400 mg didanosiiniga kuuele HIV-positiivsele isikule ei paistnud mõjutavat didanosiooni tasakaaluseisundi farmakokineetikat võrreldes platseeboga.

Digoksiin ja kolhitsiin (P-gp substraadid)

Makroliidantibiootikumide, sh asitromütsiini, samaaegsel manustamisel P-glükoproteiini substraatidega, nagu digoksiin ja kolhitsiin, on teatatud P-glükoproteiini substraadi sisalduse suurenemisest seerumis. Seega, kui asitromütsiini ja P-gp substraate, nagu digoksiin, manustatakse samaaegselt, peab arvestama võimaliku substraadi kontsentratsiooni tõusuga seerumis. Ravi ajal asitromütsiiniga ja pärast ravi lõpetamist on vajalik kliiniline jälgimine ning võimalik, et ka digoksiini seerumitaseme jälgimine.

Zidovudiin

Asitromütsiini ühekordsed (1000 mg) ja korduvad (1200 mg või 600 mg) annused mõjutasid vähesel määral zidovudiini või tema glükuroniidmetaboliidi farmakokineetikat plasmas ja eritumist uriiniga. 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.

Ergotamiini derivaadid

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

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

Astemisool, alfentanüül

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

Atorvastatiin

Atorvastatiini (10 mg ööpäevas) ja asitromütsiini (500 mg ööpäevas) samaaegne manustamine ei muutnud atorvastatiini kontsentratsiooni plasmas (HMG CoA-reduktaasi inhibeerimise analüüsi alusel). Siiski on turuletulekujärgselt teatatud rabdomüolüüsi juhtudest patsientidel, kes võtsid samaaegselt asitromütsiini ja statiine.

Karbamasepiin

Tervetel vabatahtlikel läbi viidud farmakokineetilise koostoime uuringus ei omanud patsientidele samaaegselt manustatud asitromütsiini olulist toimet karbamasepiini või selle aktiivse metaboliidi tasemele plasmas.

Tsisapriid

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

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 olulist 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 ööpäeva 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. Kuna on teatatud koostoimetest teiste makroliidide ja teofüllini vahel, on soovitatav olla tähelepanelik nähtude suhtes, mis viitavad teofüllini taseme tõusule.

Triasolaam

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

Trimetoprim/sulfametoksasool

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad adekvaatsed andmed asitromütsiini kasutamise kohta rasedatel naistel.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes loomad on näidatud, et asitromütsiin läbib platsenta, kuid teratogeenseid toimeid ei ole täheldatud (vt lõik 5.3). Asitromütsiini kui toimeaine kasutamise ohutus raseduse ajal ei ole kinnitust leidnud. Seetõttu tohib Zylumit'i raseduse ajal kasutada ainult siis, kui kasu ületab võimalikud riskid.

Imetamine

Asitromütsiini eritumise kohta inimese rinnapiima on teateid, kuid puuduvad adekvaatsed ja hästi kontrollitud kliinilised uuringud imetavate naistega, mis kirjeldaksid asitromütsiini farmakokineetikat imendumisel rinnapiima

Zylumit-ravi ajal tuleb rinnaga toitmine katkestada, kuna ei ole teada, kas asitromütsiinil võib esineda kõrvaltoimeid rinnaga toidetud imikule. Teiste nähtude kõrval võivad rinnaga toidetud imikul esineda kõhulahtisus, limaskestade seeninfektsioon ning sensibilisatsioon. Imetamisest on soovitatav loobuda kogu ravi ajaks ning kuni kaheks päevaks pärast ravi lõppu. Pärast seda võib imetamisega jätkata.

Fertiilsus

Fertiilsuse uuringutes rottidega täheldati tiinuste vähenemist pärast asitromütsiini manustamist. Selle leiu tähtsus inimestele on teadmata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

Sellest hoolimata tuleb nende tegevuste juures arvestada kõrvaltoimena ilmneva pearingluse ja krampide esinemise võimalusega.

4.8 Kõrvaltoimed

Alljärgnevas tabelis on organsüsteemi klasside ja esinemissageduse alusel loetletud kõrvaltoimed, mis on kindlaks tehtud kliinilise kogemuse ja turuletulekujärgse kogemuse käigus. Turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimed on lisatud kaldkirjas. Esinemissagedused on liigitatud järgmiselt: Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$); teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed loetletud raskuse vähenemise järjekorras.

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

Väga sage $\geq 1/10$	Sage $\geq 1/100$ kuni $1/10$	Aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$	Harv $\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$	Väga harv $< 1/10000$	Teadmata esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel
Infektsioonid ja infestatsioonid					
		Kandidiaas, oraalne kandidiaas, vaginaalne infektsioon, kopsupõletik, seeninfektsioon, bakteriaalne infektsioon, farüngiit, gastroenteriit,			Pseudomembraanosne koliit (vt lõik 4.4)

		hingamishäired, nohu			
Vere ja lümfisüsteemi häired					
		Leukopeenia, neutropeenia, eosinofiilia			Trombotsütopeenia, hemolüütiline aneemia
Immuunsüsteemi häired					
		Angioödeem, ülilitundlikkus			Anafülaktiline reaktsioon (vt lõik 4.4)
Ainevahetus- ja toitumishäired					
	Anoreksia				
Psühhiaatrilised häired					
		Närvilisus, unetus	Agiteeritus, depersonalitatsioon		Agressiivsus, ärevus, deliirium, hallutsinatsioonid
Närvisüsteemi häired					
	Pearinglus, peavalu, paresteesia, düsgeusia	Hüpoesteesia, unisus			Minestus, krambid, psühhomotoorne hüperaktiivsus, anosmia, ageusia, parosmia, <i>Myasthenia gravis</i> (vt lõik 4.4).
Silma kahjustused					
	Nägemiskahjustus				
Kõrva ja labürindi kahjustused					
	Kurtus	Kuulmishäired, vertiigo, kuulmiskahjustus, tinnitus			
Südame häired					
		Palpitatsioonid			<i>Torsade de pointes</i> (vt lõik 4.4), arütmia (vt lõik 4.4) sh ventrikulaarne tahhükardia, QT aja pikenemine elektrokardiogrammis (vt lõik 4.4)
Vaskulaarsed häired					
		Kuumahood			Hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired					
		Hingeldus, ninaverejooks			
Seedetrakti häired					
Kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus, kõhupuhitus	Oksendamise, düspepsia	Gastriit, kõhukinnisus, neelamisraskused, kõhu paisumine, suukuivus, röhitsus, haavandid suus, suurenenud süljeeritus			Pankreatiit, keele ja hammaste värvuse muutused

Maksa ja sapiteede häired					
		Hepatiit	Maksa-funktsiooni häired, kolestaatiline ikterus		Maksapuudulikkus (mis on harva lõppenud surmaga) (vt lõik 4.4), fulminantne hepatiit, maksanekroos
Naha ja nahaaluskoe kahjustused					
	Lööve, kihelus	Stevensi-Johnsoni sündroom, valgustundlikkusreaktsioon, urtikaaria, dermatiit, kuiv nahk, higistamine	Allergilised reaktsioonid, sh angioneurootiline ödeem, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP)		Toksiline epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem DRESS (ravimist tingitud lööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused					
	Artralgia	Osteoartroos, lihasvalu, seljavalu, kaelavalu			
Neerude ja kuseteede häired					
		Düsuuria, neeru valu	Äge neerupuudulikkus, interstitsiaalne nefriit		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired					
		Metrorraagia, munandite häired			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid					
	Väsimus	Valu rinnus, näoturse, palavik, perifeerne valu, tursed, halb enesetunne, asteenia			
Uuringud					
	Lümfotsüütide arvu vähenemine, eosinofiilide arvu suurenemine, bikarbonaatide sisalduse vähenemine veres, basofiilide arvu suurenemine, monotsüütide arvu suurenemine, neutrofiilide arvu	Aspartaataminotransferaaside aktiivsuse tõus,alaniinaminotransferaaside aktiivsuse tõus, bilirubiini sisalduse tõus veres, urea sisalduse tõus veres, kreatiniini taseme tõus veres, vere kaaliumi taseme häired, alkaliinfosfataasi tõus veres, kloriidi taseme tõus, glükoosi sisalduse tõus, trombotsüütide arvu suurenemine,			

	suurenemine	hematokriti taseme langus, vesinikkarbonaadi taseme tõus, ebanormaalne naatriumi sisaldus veres			
Vigastus ja mürgistus					
		Protseduurijärgsed tüsistused			

Kõrvaltoimed, mis arvatavasti või tõenäoliselt on seotud *Mycobacterium Avium* kompleksiga. Profülaktika ja ravi põhinevad kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgsel kogemusel. Need kõrvaltoimed erinevad kõrvaltoimetest, mida on kirjeldatud kiiresti vabastavate või prolongeeritult vabastavate ravimvormide puhul, kas avaldumise või sageduse poolest:

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia	Sage
Närvisüsteemi häired	Pearinglus, peavalu, paresteesia, düsgeusia	Sage
	Hüpoesteesia,	Aeg-ajalt
Silma kahjustused	Nägemiskahjustus	Sage
Kõrva ja labürindi kahjustused	Kurtus	Sage
	Kuulmiskahjustus, tinnitus	Aeg-ajalt
Südame häired	Palpitatsioonid	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus, kõhupuhitus, kõhu paisumine, kõhugaasid	Väga sage
Maksa ja sapiteede häired	Hepatiit	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve, kihelus	Sage
	Stevensi-Johnsoni sündroom, valgustundlikkus-reaktsioon,	Aeg-ajalt
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Artralgia	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Sage
	Asteenia, halb enesetunne	Aeg-ajalt

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Kõrvaltoimed, mis ilmsid ravimi manustamisel soovitatutest suuremates annustes, olid sarnased tavaliste annuste kasutamisel tekkinud kõrvaltoimetega.

Sümptomid

Makroliidide üleannustamisele iseloomulikud sümptomid on pöörduv kuulmiskadu, tugev iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus.

Ravi

Üleannustamise korral on näidustatud üldised sümptomaatilised ja toetavad meetmed vastavalt vajadusele.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

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.

Toimemehhanism

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

Farmakokineetika/farmakodünaamika(FK/FD) suhe

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

Resistentsuse mehhanism

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

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

Murdepunktid

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

Patogeenid	MIC murdepunkt (mg/l)	
	tundlik (mg/l)	resistentne (mg/l)
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1	>2
<i>Streptococcus spp.</i> (Grupp A, B, C, G)	≤0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,125	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,5	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,25	> 0,5

Tundlikkus

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

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

Tundlikkuse tabel

Tavapäraselt tundlikud liigid.
Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid
<i>Haemophilus influenzae*</i> <i>Moraxella catarrhalis*</i> Teised mikroorganismid <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycoplasma pneumonia*</i>
Liigid, mille puhul omandatud resistentsus võib osutada probleemiks
Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid <i>Staphylococcus aureus*</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae*</i> <i>Streptococcus pyogenes*</i> Teised mikroorganismid <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Loomupäraselt resistentsed mikroorganismid
Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid <i>Staphylococcus aureus</i> – metitsilliin- ja erütromütsiinresistentsed tüved <i>Streptococcus pneumoniae</i> – penitsilliini suhtes resistentsed tüved Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella spp.</i> Anaeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid <i>Bacteroides fragilis</i> grupp

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

Lapsed

Pärast lastel läbi viidud uuringute hindamist ei soovitata asitromütsiini kasutada malaaria raviks, ei monoterapiana ega ka kombinatsioonis klorokviinil või artemisiniinil põhinevate ravimitega, sest mitte-halvemust malaariavastaste ravimite suhtes, mida soovitatakse kasutada komplitseerumata malaaria raviks, ei ole tõestatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Jaotumine

Suukaudselt manustatud asitromütsiin jaotub laialdaselt kogu organismis.

Farmakokineetilistes uuringutes on näidatud, et asitromütsiini kontsentratsioon on kudedes määratuna märgatavalt suurem (kuni 50 korda suurem kui plasmas täheldatud kontsentratsioon) kui plasmas määratuna. See viitab sellele, et aine seondub tugevasti kudedega (keskmise jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni korral on arvestatud ligikaudu 31 l/kg).

Soovituslike annuste kasutamisel ei ilmne seerumis ravimi kumuleerumist. Kumuleerumine ilmneb kudedes, kus ravimi tasemed on palju kõrgemad kui seerumis. Kolm päeva pärast 500 mg manustamist ühekordse või osaliste annustena mõõdeti kopsudes, eesnäärmes, mandlites ja veres kontsentratsioonideks vastavalt 1,3...4,8 mikrogrammi/g, 0,6...2,3 mikrogrammi/g, 2,0...2,8 mikrogrammi/g ja 0...0,3 mikrogrammi/ml.

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

Asitromütsiini seondumine plasmaproteiinidega on varieeruv ja sõltub ravimi kontsentratsioonist vereseerumis - varieerudes 50%-st (0,05 mg/l) kuni 18%-ni (0,5 mg/l).

Eritumine

Terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas peegeldab täpselt eliminatsiooni poolväärtusaega kudedes, mis on 2 kuni 4 päeva.

Ligikaudu 12% intravenoosselt manustatud annusest eritub muutumatul kujul uriiniga kolme päeva jooksul, enamuse sellest eritub esimese 24 tunni jooksul. Inimese sapis on leitud 2 päeva pärast 5-päevase ravikuuri lõppu asitromütsiini kontsentratsiooniks kuni 237 mikrogrammi/ml.

Tuvastatud on 10 metaboliiti (mis on moodustunud N- ja O-demetüülimise, desosamiin- ja aglükoonringide hüdroksüleerimise ning kladinoosi konjugaadi degradeerimise kaudu). Uuringud on näidanud, et need metaboliidid ei mängi olulist rolli asitromütsiini mikrobioloogilise toime avaldumises.

Farmakokineetika spetsiaalsetes patsiendirühmades

Neerupuudulikkus

Pärast asitromütsiini ühekordse annuse (1 g) 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 märkimisväärsed akumuleerumist. Eakatel vabatahtlikel (>65-aastased) täheldati pärast 5 päeva kestnud ravikuuri AUC väärtuste kerget suurenemist (29% võrra), võrreldes nooremate vabatahtlikega (<45-aaastased). Siiski ei ole need erinevused kliiniliselt olulised ning annust ei ole seetõttu vaja 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 kasutati suuri annuseid, mis ületasid kuni 40 korda kliinilist annust, põhjustas asitromütsiin pöörduvat fosfolipidoosi, millega üldiselt märgatavaid toksikoloogilisi tagajärgi ei kaasnud. Puuduvad tõendid selle kohta, et nimetatud toime oleks inimestel oluline asitromütsiini kasutamise korral soovitatud annustes.

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

Kartsinogeenne toime

Kartsinogeenne potentsiaali hindamiseks ei ole pikaajalisi loomkatseid läbi viidud.

Mutageenne toime

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

Reproduktsoonitoksilisus

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes rottidel ei täheldatud mingeid teratogeenseid toimeid. Rottidel viis asitromütsiini manustamine annustes 100 ja 200 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas kergete luustumishäirete tekkeni lootel ning kehakaalu suurenemiseni emasloomal. Rottide peri- ja postnataalsetes uuringutes märgiti asitromütsiini annuste juures 50 mg/kg ööpäevas või rohkem füüsilise arengu pidurdumist ja reflektorse käitumise häireid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Kroskarmelloosnaatrium (E468)
Magneesiumstearaat (E572)
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Ränidioksiid (E551)
Poloksameer
Povidoon (E1201)
Talk
Laktoos

Tableti kate:

Hüpromelloos (E464)
Hüdroksüpropüültselluloos
Makrogool
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

PVC/Alumiinium blisterid: Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

OPA-PVC-Alumiinium/Alumiinium blisterid: See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/Alumiinium blisterid 2 või 3 tabletiga.
OPA-PVC-Alumiinium/Alumiinium blisterid 2 või 3 tabletiga.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Rivopharm Ltd.
17 Corring Road
Sandyford
Dublin 18
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

796312

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09.10.2012
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.06.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

november 2019