

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Azithromycin Krka 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Azithromycin Krka 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Azithromycin Krka 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 250 mg asitromütsiini (asitromütsiindihüdraadina).

Azithromycin Krka 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg asitromütsiini (asitromütsiindihüdraadina).

INN. *Azithromycinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Azithromycin Krka 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab kuni 0,50 mg naatriumi.

Azithromycin Krka 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab kuni 1 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

250 mg: Valged või valkjad kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid (pikkus: 13,8...14,2 mm, laius: 6,3...6,7 mm), mille ühel küljel on märgistus „S19“ ja teine külg on tühi.

500 mg: Valged või valkjad kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid (pikkus: 16,7...17,3 mm, laius: 8,2...8,8 mm), mille ühel küljel on märgistus „S5“ ja teisel küljel on poolitusjoon. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

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 põhjustatud tüsistumata kusiti- ja emakakaelapõletik.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Azithromycin Krka't manustatakse ühe ööpäevase annusena. Ravi kestus erinevate infektsioonide korral on toodud allpool.

Lapsed ja noorukid kehakaaluga 45 kg ja rohkem, täiskasvanud ja eakad patsiendid:

Koguannus on 1500 mg, mis manustatakse 500 mg annusena üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul. Alternatiivselt võib sama koguanuse (1500 mg) manustada 5-päevase perioodi jooksul, 500 mg üksikannusena esimesel päeval ja 250 mg üks kord ööpäevas teisest kuni viienda ravipäevani.

Chlamydia trachomatis'e põhjustatud tüsistumata kusiti- ja emakakaelapõletiku korral on annus 1000 mg suukaudse üksikannusena.

Lapsed ja noorukid kehakaaluga alla 45 kg:

Azithromycin Krka tabletid ei sobi alla 45 kg kehakaaluga patsientidele. Selle patsientide rühma jaoks on saadaval teised ravimvormid.

Eakad patsiendid:

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

Neerukahjustusega patsiendid:

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

Ettevaatlik tuleb olla asitromüsiini manustamisel raske neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus <10 ml/min) patsientidele (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustusega patsiendid:

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' klass A või B) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Kuna asitromüsiin metaboliseeritakse maksas ja eritatakse sapiga, tuleb asitromüsiini kasutada ettevaatlikult olulise maksahaigusega patsientidel. Uuringuid seoses selliste patsientide ravis asitromüsiiniga ei ole läbi viidud (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Tablette võib võtta koos toiduga või ilma. Tabletid tuleb sisse võtta koos veega.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus asitromüsiini, erütromüsiini, mis tahes makroliid- või ketoliidantibiootikumide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkus

Nagu ka erütromüsiini ja teiste makroliidide korral, on harva teatatud rasketest allergiareaktsioonidest, sealhulgas angioneurootilisest tursest ja anafülaksiast (harva fataalne), nahareaktsioonidest, sealhulgas ägedast generaliseerunud eksantematoosist pustuloosist (AGEP), Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS), toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN) (harva fataalne) ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioonist (DRESS). Mõni neist reaktsioonidest ravimile Azithromycin Krka on põhjustanud taastekkivaid sümptomeid ning vajanud pikemat jälgimis- ja raviperioodi.

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

Hepatotoksilisus

Kuna maks on peamine asitromüsiini eliminatsioonitee, peavad olulise maksahaigusega patsiendid kasutama asitromüsiini ettevaatlikult. Asitromüsiini kasutamisel on teatatud fulminantse hepatiidi juhtudest, mis võivad viia eluohtliku maksapuudulikkuse tekkeni (vt lõik 4.8). Mõnedel patsientidel võis esineda varem maksahaigus või võisid nad kasutada teisi hepatotoksilisi ravimeid.

Teatatud on maksafunktsiooni kõrvalekalletest, hepatiidist, kolestaatilisest ikterusest, maksanekroosist ja maksapuudulikkusest, mis mõnel korral on lõppenud surmaga.

Maksafunktsiooni häire nähtude ja sümptomite, nagu kiirelt arenev asteenia, millega kaasneb ikterus, uriini tumenemine, kalduvus veritsuste tekkeks või hepaatiline entsefalopaatia, ilmnemisel tuleb kohe teostada maksafunktsiooni testid/uuringud. Asitromüsiini manustamine tuleb lõpetada maksafunktsiooni häirete ilmnemisel.

Infantiilne hüpertroofne püloorne stenoos (IHPS)

Asitromüsiini kasutamisel vastsündinutel (ravi kuni 42. elupäevani) on teatatud infantiilsest hüpertroofsest püloorsest stenoosist (IHPS). Vanematele ja hooldajatele tuleb öelda, et nad võtaksid oma arstiga ühendust, kui toitmisega seoses tekib oksendamine või ärrituvus.

Tungaltera derivaadid

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

Superinfektsioon

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

Clostridioides difficile'ga seotud kõhulahtisus

Clostridioides difficile'ga seotud kõhulahtisusest (*Clostridium difficile* associated diarrhoea, CDAD) on teatatud peaaegu kõigi antibakteriaalsete ravimite, sealhulgas asitromüsiini kasutamise korral ja see võib ulatuda kergest kõhulahtisusest kuni surmaga lõppeva koliidini. Antibakteriaalsete ravimite kasutamine muudab käärsoole tavapärasest mikrofloorast, mis põhjustab *C. difficile* liigset kasvu.

C. difficile toodab A ja B toksiine, mis soodustavad CDAD väljakujunemist. Hüpertoksiini tootvad *C. difficile* tüved suurendavad haigestumust ja suremust, sest need infektsioonid võivad olla antimikroobsele ravile resistentsed ning vajada kolektoomiat. CDAD võimalusega tuleb arvestada kõikide patsientide puhul, kellel on pärast antibiootikumide kasutamist tekkinud kõhulahtisus. Vajalik on hoolikas anamneesi võtmine, sest on teatatud CDAD esinemisest enam kui kaks kuud pärast antibakteriaalsete ainete kasutamist.

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus 10...80 ml/min) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus <10 ml/min) täheldati asitromüsiini süsteemse ekspositsiooni 33% suurenemist (vt lõik 5.2).

QT-intervalli pikenedamine

Ravi korral teiste makroliididega, sealhulgas asitromüsiiniga, on täheldatud kardiaalse repolarisatsiooni aja ja QT-intervalli pikenedamist, mida on seostatud südame rütmihäirete ja *torsade de pointes*'i tekkimise riskiga (vt lõik 4.8). Kuna järgnevad seisundid võivad suurendada ventrikulaarsete arütmiate (sh *torsade de pointes*) riski, mis võib omakorda põhjustada südameseiskust (võib lõppeda surmaga).

Asitromüsiini kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel esinevad proarütmilised seisundid (eriti naised ja eakad patsiendid), nagu:

- patsiendid, kellel on kaasasündinud või dokumenteeritud QT-intervalli pikenemine;
- patsiendid, kes saavad samaaegselt ravi teiste toimeainetega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli, nt IA klassi (kinidiin ja prokaiinamiid) ja III klassi (dofetiliid, amiodaroon ja sotalool) antiarütmikumid; tsisapriid ning terfenadiin; antipsühhootikumid, nagu pimosiid; antidepressandid, nagu tsitalopraam; fluorokinoloonid, nagu moksifloksatsiin ja levofloksatsiin; ja klorokviin või hüdroksüklorokviin;
- patsiendid, kellel on elektrolüütide tasakaalu häired, eriti hüpokaleemia ja hüpomagneseemia;
- patsiendid, kellel on kliiniliselt oluline bradükardia, südame rütmihäired või raske südamepuudulikkus.
- eakad patsiendid: eakad patsiendid võivad olla tundlikumad QT-intervalli mõjutavate ravimitega seotud kõrvaltoimete osas.

Myasthenia gravis

Asitromütsiiniga ravi saavatel patsientidel on teatatud *myasthenia gravis*'e sümptomite süvenemisest ja müasteenilise sündroomi uuest ilmnemisest (vt lõik 4.8).

Streptokokkinfektsioon

Penitsilliin on tavaliselt esimese valiku ravim *Streptococcus pyogenes*'e põhjustatud farüngiidi/tonsilliidi raviks ja samuti ägeda reumaatilise palaviku profülaktikaks. Asitromütsiin on tavaliselt efektiivne streptokokkide vastu suus ja neelus, kuid puuduvad andmed asitromütsiini efektiivsuse näitamiseks ägeda reumaatilise palaviku ennetamisel.

Lapsed

Ohutus ja efektiivsus *Mycobacterium avium*'i kompleksi (*Mycobacterium avium complex*, MAC) ennetamisel või ravis lastel ei ole tõestatud.

Asitromütsiin ei sobi raskete infektsioonide raviks, kui vajatakse kiiresti antibiootikumi suurt kontsentratsiooni veres.

Enne asitromütsiini määramist tuleb kaaluda järgmist:

Asitromütsiini valikul individuaalse patsiendi raviks peab arvestama makroliidantibiootikumi kasutamise sobivust adekvaatse diagnoosi alusel, et kinnitada infektsiooni bakteriaalset etioloogiat näidustuste korral ja resistentsuse levimust asitromütsiini või teiste makroliidide suhtes.

Piirkondades, kus esineb sageli resistentsust erütromütsiin A suhtes, on eriti tähtis võtta arvesse tundlikkumusmustrit arenemist asitromütsiini ja teiste antibiootikumide suhtes.

Nagu teiste makroliidide puhul, on mõnedes Euroopa riikides teatatud asitromütsiini suhtes resistentsuse *Streptococcus pneumoniae* suurest esinemissagedusest (vt lõik 5.1). Sellega tuleb arvestada *Streptococcus pneumoniae* põhjustatud infektsioonide ravimisel.

Bakteriaalse farüngiidi korral soovitatakse asitromütsiini kasutada ainult juhtudel, kui esimese valiku ravi beetalaktaamidega ei ole võimalik.

Naha ja pehmete kudede infektsioonid:

Peamine pehmete kudede infektsioonide tekitaja *Staphylococcus aureus* on sageli asitromütsiini suhtes resistentne. Seetõttu peetakse pehmete kudede infektsioonide korral asitromütsiiniga ravi 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. pallidum*'i infektsioon.

Neuroloogilised või psühhiaatrilised haigused:

Asitromütsiini tuleb neuroloogiliste või psühhiaatriliste häiretega patsientidel kasutada ettevaatlikult.

Naatrium:

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Antatsiidid:

Farmakokineetilises uuringus, mis vaatles antatsiidi ja asitromütsiini samaaegse manustamise toimeid, ei täheldatud toimet üldisele biosaadavusele, kuigi maksimaalne kontsentratsioon seerumis vähenes ligikaudu 25% võrra. Patsiendid, kes saavad nii asitromütsiini kui antatsiide, ei tohi neid ravimeid samaaegselt võtta. Suukaudse suspensiooni valmistamiseks ettenähtud toimeainet prolungeeritult vabastavate asitromütsiini graanulite manustamine koos 20 ml Co-magaldroxi (alumiiniumhüdroksiid ja magneesiumhüdroksiid) üksikannusega ei mõjutanud asitromütsiini imendumise kiirust ega ulatust. Asitromütsiini tuleb võtta vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast antatsiide.

Tsetirisiin:

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

Didanosiin (dideoksiinosiin):

Asitromütsiini manustamine annuses 1200 mg ööpäevas koos didanosiiniga annuses 400 mg ööpäevas kuuele HIV-positiivsele patsiendile ei mõjutanud didanosiooni farmakokineetikat tasakaaluseisundis võrreldes platseeboga.

Digoksiin ja kolhitsiin:

On teatatud, et makroliidantibiootikumide, sh asitromütsiini, manustamine koos P-glükoproteiini substraatidega, nagu digoksiin ja kolhitsiin, suurendab P-glükoproteiini substraatide sisaldust seerumis. Seetõttu, kui asitromütsiini manustatakse koos P-glükoproteiini substraadiga, nagu digoksiin, tuleb arvestada digoksiini seerumikontsentratsiooni võimaliku suurenemisega. Ravi ajal asitromütsiiniga ja pärast selle katkestamist on vajalik kliiniline jälgimine ning võimalik, et ka digoksiini seerumisisalduse jälgimine.

Zidovudiin:

Asitromütsiini ühekordsed 1000 mg ja korduvad 1200 mg või 600 mg annused mõjutasid vähe zidovudiini või selle glükuroniidmetaboliidi plasma farmakokineetikat või eritumist neerude kaudu. Siiski suurendas asitromütsiini manustamine kliiniliselt aktiivse metaboliidi fosforüülitud zidovudiini kontsentratsioone perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole selge, kuid see võib patsientidele kasulik olla.

Asitromütsiinil ei esine olulist koostoimet maksa tsütokroom P450 süsteemiga. Arvatakse, et asitromütsiinil ei esine farmakokineetilisi ravimitevahelisi koostoimeid, mida täheldatakse erütromütsiinil ja teistel makroliididel. Asitromütsiini kasutamisel ei teki maksa tsütokroom P450 indutseerimist ega inaktiveerimist tsütokroomi-metaboliidi kompleksi poolt.

Tungaltera derivaadid:

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

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

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 makroliidantibiootikum erütromütsiini samaaegsel manustamisel.

Atorvastatiin:

Samaaegne atorvastatiini (10 mg ööpäevas) ja asitromütsiini (500 mg ööpäevas) manustamine ei muutnud plasma atorvastatiinikontsentratsiooni (HMG CoA-reduktaasi inhibeerimise analüüsi alusel). Siiski on turuletulekujärgselt teatatud rabdomüolüüsi juhtudest patsientidel, kes said asitromütsiini koos statiinidega.

Karbamasepiin:

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

Tsisapriid:

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

Tsimetidiin:

Farmakokineetilises uuringus, mis uuris tsimetidiini üksikannuse mõju asitromütsiini farmakokineetikale manustamisel 2 tundi enne asitromütsiini, ei täheldatud muutusi asitromütsiini farmakokineetikas.

Kumariini tüüpi suukaudsed antikoagulandid:

Farmakokineetiliste koostoimete uuringus ei muutnud asitromütsiin tervetele vabatahtlikele manustatud 15 mg varfariini üksikannuse antikoagulatiivset toimet. Turuletulekujärgsel perioodil on saadud teateid antikoaguleeriva toime tugevnemisest pärast asitromütsiini ja kumariini tüüpi suukaudsete antikoagulantide koosmanustamist. Kuigi põhjuslikku seost ei ole kindlaks tehtud, tuleb mõelda protrombiini aja jälgimise sagedusele, kui patsiendid lisaks kumariini tüüpi suukaudsetele antikoagulantidele kasutavad ka asitromütsiini.

Tsüklosporiin:

Farmakokineetika uuringus tervetel vabatahtlikel, kellele manustati 500 mg asitromütsiini ööpäevas suukaudselt kolme päeva jooksul ja seejärel suukaudne 10 mg/kg üksikannus tsüklosporiini, leiti, et tsüklosporiini C_{max} ja AUC_{0-5} on oluliselt suurenenud. Sellest lähtuvalt tuleb enne nende ravimite koosmanustamise kaalumist olla ettevaatlik. Kui nende ravimite koosmanustamine on vajalik, tuleb jälgida tsüklosporiini sisaldust ja vastavalt annust kohandada.

Efavirens:

600 mg asitromütsiini üksikannuse ja 400 mg efavirensi ööpäevas koosmanustamisel 7 päeva jooksul ei tekkinud mingeid kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid.

Flukonasool:

Asitromütsiini 1200 mg üksikannuse koosmanustamine ei muutnud flukonasooli 800 mg üksikannuse farmakokineetikat. Asitromütsiini üldekspositsioon ja poolväärtusaeg ei muutunud manustamisel koos flukonasooliga, kuid täheldati kliiniliselt olulist asitromütsiini C_{max} -i väärtuse vähenemist (18%).

Indinaviir:

1200 mg asitromütsiini üksikannuse koosmanustamine ei mõjutanud statistiliselt oluliselt indinaviiri farmakokineetikat, manustatuna annuses 800 mg kolm korda ööpäevas 5 päeva jooksul.

Metüülprednisoloon:

Farmakokineetiliste koostoimete uuringus tervetel vabatahtlikel ei olnud asitromütsiinil olulist toimet metüülprednisolooni farmakokineetikale.

Midasolaam:

Tervetel vabatahtlikel ei põhjustanud asitromütsiini ööpäevase annuse 500 mg manustamine 3 päeva

jooksul kliiniliselt olulisi muutusi 15 mg midasolaami üksikannuse farmakokineetikas ja farmakodünaamikas.

Nelfinaviir:

Asitromütsiini (1200 mg) ja nelfinaviiri koosmanustamine tasakaaluseisundis (750 mg kolm korda ööpäevas) põhjustas asitromütsiini kontsentratsiooni suurenemist. Kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid ei täheldatud ja annuse kohandamine ei ole vajalik.

Rifabutiin:

Asitromütsiini ja rifabutiini koosmanustamine ei mõjutanud kummagi ravimi kontsentratsiooni seerumis.

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

Sildenafil:

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

Terfenadiin:

Farmakokineetika uuringud ei ole näidanud tõendeid asitromütsiini ja terfenadiini koostoimete kohta. Harva on teatatud juhtudest, kus sellise koostoime võimalust ei saa täielikult välistada, siiski puudusid konkreetsed tõendid sellise koostoime esinemise kohta.

Teofülliin:

Puuduvad tõendid kliiniliselt olulise farmakokineetilise koostoime kohta, kui asitromütsiini ja teofülliini manustatakse koos tervetele vabatahtlikele. Kuna on teatatud teiste makroliidide koostoimetest teofülliiniga, soovitatakse olla tähelepanelik nähtude suhtes, mis viitavad teofülliinisalduse suurenemisele.

Triasolaam:

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

Trimetoprim/sulfametoksasool:

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

Ained, mis pikendavad QT-intervalli: Asitromütsiini ei tohi kasutada samaaegselt koos teiste toimeainetega, mis pikendavad QT-intervalli, nt hüdroksüklorokviin ja klorokviin (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Asitromütsiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes loomadel näidati, et asitromütsiin läbib platsentat, kuid teratogeenseid toimeid ei täheldatud (vt lõik 5.3). Asitromütsiini kui toimeaine kasutamise ohutus raseduse ajal ei ole kinnitatud. Seetõttu tohib asitromütsiini raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui kasu ületab riski.

Imetamine

On teatatud, et asitromütsiin eritub rinnapiima. Avaldatud kirjanduses kättesaadav piiratud teave

näitab, et asitromütsiini eritub rinnapiima hinnanguliselt suurima keskmise ööpäevase annuse korral 0,1...0,7 mg/kg/ööpäevas. Asitromütsiiniga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid rinnaga toidetavale ei täheldatud. Arst peab otsustama, kas katkestada imetamine või katkestada/hoiduda ravist asitromütsiiniga, arvestades imetamisest saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Rottidel läbi viidud fertiilsuse uuringutes täheldati asitromütsiini manustamise järgselt tiinuste arvu vähenemist. Selle leiu tähtsus inimestele ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Puuduvad tõendid, et asitromütsiin mõjutaks patsiendi autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet. Siiski võib reaktsioonivõime olla kõrvaltoimete (vt lõik 4.8) tekkimise tõttu häiritud ja see võib mõjutada liikluses aktiivse osalemise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgnevas tabelis on organsüsteemi klasside ja esinemissageduse alusel loetletud kõrvaltoimed, mis on kindlaks tehtud kliiniliste uuringute käigus ja turuletulekujärgselt. Turuletulekujärgse jälgimise käigus täheldatud kõrvaltoimed on lisatud kaldkirjas. Esinemissageduse rühmad on kindlaks määratud järgmise kokkuleppe põhjal:

- 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 (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoimed, mis on kliiniliste uuringute kogemuse ja turuletulekujärgse jälgimise alusel võimalikult või tõenäoliselt seotud asitromütsiiniga:

	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid			Kandidiaas, tupeinfektsioon, pneumoonia, seeninfektsioon, bakteriaalne infektsioon, farüngiit, gastroenteriit, hingamishäire, riniit, suu kandidiaas		Pseudomembraanosne koliit (vt lõik 4.4)
Vere ja lümfisüsteemi häired			Leukopeenia, neutropeenia, eosinofiilia		Trombotsütopeenia, hemolüütiline aneemia
Immuunsüsteemi häired			Angioödeem, ülitundlikkus		Anafülaktiline reaktsioon (vt lõik 4.4)
Ainevahetus- ja toitumishäired			Anoreksia		
Psühhiaatrilised häired			Närvilisus, unetus	Agiteeritus	Agressioon, ärevus, deliirium, hallutsinatsioonid
Närvisüsteemi häired		Peavalu	Pearinglus, unisus, düsgeusia, paresteesia		Sünkoop, krambid, hüpoesteesia, psühhomotoorne hüperaktiivsus,

					anosmia, ageusia, parosmia, <i>myasthenia gravis</i> (vt lõik 4.4)
Silma kahjustused			Nägemishäire		
Kõrva ja labürindi kahjustused			Kuulmishäired, vertigo		Kuulmis-kahjustus, sh kurtus ja/või tinnitus
Südame häired			Südamepekslemine		<i>Torsade de pointes</i> (vt lõik 4.4), arütmia (vt lõik 4.4), sh ventrikulaarne tahhükardia, QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil (vt lõik 4.4)
Vaskulaarsed häired			Kuumahood		Hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Düspnoe, ninaverejooks		
Seedetrakti häired	Kõhu-lahtisus	Oksendamine, kõhuvalu, iiveldus	Kõhukinnisus, kõhupuhitus, düspepsia, gastriit, düsfaagia, kõhu paisumine, suukuivus, röhitsused, suuhaavandid, ülemäärane süljeeritus		Pankreatiit, keele värvuse muutus
Maksa ja sapiteede häired				Maksafunktsiooni kõrvalekalded, kolestaatiline ikterus	Maksa-puudulikkus (mis on harva põhjustanud surma) (vt lõik 4.4), fulminantne hepatiit, maksanekroos
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Lööve, sügelus, urtikaaria, dermatiit, kuiv nahk, hüperhidroos	Valgustundlikkus -reaktsioon, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP), eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (vt lõik 4.4)	Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs, multiformne erüteem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			Osteoartriit, müalgia, seljavalu, kaelavalu		Artralgia
Neerude ja kuseteede häired			Düsuuria, neeruvälu		Äge neeru-puudulikkus, interstitsiaalne nefriit

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Metrorraagia, testikulaarne häire		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			Turse, asteenia, halb enesetunne, kurnatus, näoturse, valu rinnus, palavik, valu, perifeersed tursed		
Uuringud		Lümfotsüütide arvu vähenemine, eosinofiilide arvu suurenemine, vere bikarbonaadi sisalduse vähenemine, basofiilide arvu suurenemine, monotsüütide arvu suurenemine, neutrofiilide arvu suurenemine	Aspartaatamino-transferaasi aktiivsuse tõus,alaniinamino-transferaasi aktiivsuse tõus, vere bilirubiinisalduse suurenemine, vere ureeasisalduse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine, vere kaaliumisisalduse kõrvalekalded, vere aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine, kloriidisisalduse suurenemine, glükoosisalduse suurenemine, trombotsüütide arvu suurenemine, hematokriti langus, bikarbonaadi-sisalduse suurenemine, naatriumisalduse kõrvalekalded		

Kõrvaltoimed, mis võimalikult või tõenäoliselt on seotud Mycobacterium Avium kompleksi profülaktika ja raviga, põhinevad kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgsel kogemusel. Need kõrvaltoimed erinevad nendest, mida on kirjeldatud kiiresti vabastavate või prolungeeritult vabastavate ravimvormide puhul, kas tüübi või esinemissageduse poolest:

	Väga sage (≥1/10)	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni < 1/100)
Ainevahetus- ja toitumishäired		Anoreksia	
Närvisüsteemi häired		Pearinglus, peavalu, paresteesia, düsgeusia	Hüpesteesia
Silma kahjustused		Nägemishäired	
Kõrva ja labürindi kahjustused		Kurtus	Kuulmishäired, tinnitus
Südame häired			Palpitatsioonid
Seedetrakti häired	Diarröa, kõhuvalu, iiveldus, kõhupuhitus ebamugavustunne kõhus		
Maksa ja sapiteede häired			Hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve, kihelus	Stevensi-Johnsoni sündroom, valgustundlikkusreaktsioon
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Artralgia	

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus	Jõuetus, üldine halb enesetunne
--	--	---------	---------------------------------

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Soovitavatest suuremate annuste manustamisel tekivad kõrvaltoimed on samad nagu tavaannuste korral. Makroliidantibiootikumide üleannustamise tüüpiliste sümptomite hulka kuuluvad pöörduv kuulmislangus, tugev iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus.

Üleannustamise 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.

Toimemehhanism

Azithromycin Krka on asaliidide rühma kuuluv makroliidantibiootikum. Molekul saadakse lämmastikuaatomi lisamisega erütromütsiin A laktooni ringi. Asitromütsiini toimemehhanism põhineb bakteriaalse valgusünteesi inhibeerimisel, seondudes ribosomaalsete 50s alaühikutega ja inhibeerides peptiidide translokatsiooni.

Farmakokineetiline/farmakodünaamiline suhe (FK/FD):

Asitromütsiini jaoks on AUC/MIC peamine FK/FD parameeter, mis korreleerub asitromütsiini efektiivsusega.

Resistentsuse mehhanism

Gram-positiivsete organismide resistentsus makroliidide suhtes hõlmab tavaliselt antimikrobiaalse seondumiskoha muutust. MLSB tüüpi resistentsust (vt allpool), mis võib olla konstitutiivne stafülokokkidel või indutseeritud stafülokokkidel ja streptokokkidel ekspositsiooni tõttu teatud makroliididele, vahendavad erinevad omandatud geenid (*erm* perekond), mis kodeerivad 23S ribosomaalse RNA peptidüültransferaasi tsentris asuvaid metülaase.

Metüülimine takistab antibakteriaalsete ravimite seondumist ribosoomiga ja põhjustab ristresistentsust makroliidide (kõigi makroliidide, kui resistentsus on konstitutiivne), linkosamiidide ja B-tüüpi streptogramiinide suhtes, kuid mitte A-tüüpi streptogramiinide suhtes. Harvem esinevate resistentsusmehhanismide hulka kuuluvad antimikroobsete ravimite lagundamine inaktiveerivate ensüümide, nagu esteraasid, poolt ja antimikroobsete ravimite aktiivne bakterist väljaviimine.

Gram-negatiivsed organismid võivad olla makroliidide vastu sisemiselt resistentsed makroliidide võimetuse tõttu tungida efektiivselt läbi raku välismembraani. Parema läbitungivusega makroliididel võib esineda aktiivsus teatud gram-negatiivsete organismide vastu.

Samuti võivad gram-negatiivsed organismid toota ribosomaalset metülaasi või makroliide inaktiveerivaid ensüüme.

Piirväärtused

Asitromüsiini tundlikkuse piirväärtused tüüpiliste bakteriaalsete patogeenide jaoks:
EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, Euroopa antimikrobiaalse tundlikkuse testimise komitee)

Patogeenid	MIC piirväärtus (mg/l)	
	Tundlik (mg/l)	Resistentne (mg/l)
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus spp.</i> (A, B, C, G grupp)	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

Tundlikkus

Omandatud resistentsuse esinemine võib varieeruda geograafiliselt ja ajaliselt valitud liigi jaoks ning kohalik teave resistentsuse kohta on soovitatav, eriti raskete infektsioonide ravimisel. Kui kohalik resistentsuse levik muudab vähemalt mõnede infektsioonitüüpide puhul ravimi kasulikkuse küsitavaks, tuleb vajaduse korral küsida nõu ekspertidelt.

Tundlike liikide tabel

Tavaliselt tundlikud liigid
Aeroobsed gram-positiivsed
<i>Mycobacterium avium</i> [°] <i>Streptococcus pyogenes</i> ¹
Aeroobsed gram-negatiivsed
<i>Haemophilus influenzae</i> [§] <i>Moraxella catarrhalis</i> [°] <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Muud mikroorganismid
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°] <i>Chlamydia trachomatis</i> [°] <i>Legionella spp.</i> [°] <i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
Liigid, mille puhul võib olla probleemiks omandatud resistentsus
Aeroobsed gram-positiivsed
<i>Staphylococcus aureus</i> (metitsilliintundlik) <i>Staphylococcus aureus</i> (metitsilliinresistentne) ⁺ <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
Loomupäraselt resistentsed organismid
Aeroobsed gram-negatiivsed
<i>Escherichia coli.</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

[°] Avaldamise ajal andmed puuduvad. Esmases kirjanduses, standardsetes töödes ja ravijuhistes eeldatakse tundlikkust.

¹ Resistentsuse sagedus mõnes uuringus ≥10%.

[§] Liigid, millel esineb loomulik vahepealne tundlikkus (omandatud resistentsusmehhanismi

puudumisel).

+ Resistentsuse esinemissagedus enam kui 50% vähemalt ühes Euroopa Liidu regioonis.

Lapsed

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Biosaadavus pärast suukaudset manustamist on ligikaudu 37%. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 2...3 tundi pärast ravimi manustamist. Keskmine maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) pärast 500 mg üksikannust oli ligikaudu 0,4 mikrogrammi/ml.

Jaotumine

Suu kaudu manustatud asitromütsiini jaotub organismi kudedes ulatuslikult. Farmakokineetilised uuringud on näidanud, et asitromütsiini kontsentratsioon kudedes on märkimisväärselt (kuni 50 korda) suurem kui plasmas, mis viitab sellele, et ravim seondub tugevalt kudedega. Kontsentratsioon sihtkudedes, nagu kops, mandlid ja eesnääre, ületas tõenäoliste patogeenide MIC_{90} pärast 500 mg üksikannuse manustamist.

Loomkatsetes leiti suur asitromütsiini kontsentratsioon fagotsüütides. Samuti on kindlaks tehtud, et aktiivse fagotsütoosi ajal vabanevad suuremad asitromütsiini kontsentratsioonid kui inaktiivsetest fagotsüütidest. Seetõttu olid loomkatsetes mõõdetud asitromütsiini kontsentratsioonid põletikukolletes suured.

Asitromütsiini seondumine seerumi valkudega sõltub kontsentratsioonist, ulatudes 12%-st 0,5 mikrogrammi/ml puhul kuni 52%-ni 0,05 mikrogrammi/ml puhul. Keskmine arvutatud jaotusruumala tasakaaluolekus (VV_{ss}) on 31,1 l/kg.

Biotransformatsioon ja eritumine

Terminaalne plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg peegeldab suurel määral eliminatsiooni poolväärtusaega kudedest, mis on 2...4 päeva. Ligikaudu 12% intravenoosselt manustatud asitromütsiini annusest eritub uriiniga muutumatul kujul järgmise kolme päeva jooksul. Eriti suur muutumatu asitromütsiini kogus on leitud inimese sapis. Samuti leiti sapis kümme metaboliiti, mis tekkisid N- ja O-demetüülimise, desoamiin- ja aglükoonringide hüdroksüülimise ja kladiinokonjugaadi lagunemise teel. Vedelikukromatograafia ja mikrobioloogiliste analüüside tulemuste võrdlus on näidanud, et asitromütsiini metaboliidid ei ole mikrobioloogiliselt aktiivsed.

Farmakokineetika eripopulatsioonides:

Neerukahjustus

Pärast asitromütsiini 1 g üksikannuse suukaudset manustamist suurenesid keskmine C_{max} ja AUC_{0-120} kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus 10...80 ml/min) vastavalt 5,1% ja 4,2% võrra, võrreldes normaalse neerufunktsiooniga (glomerulaarfiltratsiooni kiirus > 80 ml/min). Raske neerukahjustusega patsientidel suurenesid keskmine C_{max} ja AUC_{0-120} vastavalt 61% ja 35% võrra võrreldes normaalsega.

Maksapuudulikkus

Puuduvad tõendid selle kohta, et kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel esineks märkimisväärsed muutusi asitromütsiini seerumi farmakokineetikas võrreldes normaalse maksafunktsiooniga. Neil patsientidel tundub asitromütsiini kontsentratsioon uriinis olevat suurenenud, arvatavasti vähenenud hepaatilise kliirensi kompenseerimiseks.

Eakad

Asitromütsiini farmakokineetika oli eakatel meestel samasugune kui noortel täiskasvanutel, kuigi eakatel naistel täheldati suuremaid maksimaalseid kontsentratsioone (suurenenud 30%...50% võrra),

kuid olulist akumulatsioonid neil ei esinenud.

Eakatel vabatahtlikel (>65 aastased) täheldati alati suuremaid (29%) AUC väärtusi pärast 5-päevast ravikuuri kui noorematel vabatahtlikel (<40 aastased). Siiski ei peeta neid erinevusi kliiniliselt olulisteks ja seetõttu ei soovitata annust kohandada.

Lapsed

Farmakokineetikat on uuritud 4 kuu kuni 15 aasta vanustel lastel, kes võtsid kapsleid, graanuleid või suspensiooni. Annuse 10 mg/kg puhul 1. päeval, millele järgnes 5 mg/kg 2. kuni 5. päeval, oli saavutatud C_{max} veidi väiksem kui täiskasvanutel, olles 224 mikrogrammi/l imikutel, väikelastel ja lastel vanuses 0,6...5 aastat pärast 3-päevast annustamist ja 383 mikrogrammi/l lastel ja noorukitel vanuses 6...15 aastat. $T_{1/2}$ väärtus 36 tundi vanematel lastel ja noorukitel oli oodatavas vahemikus täiskasvanute jaoks.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes, milles kasutati annuseid, mis ületasid kuni 40 korda terapeutilist annust, põhjustas asitromütsiin pöördumat fosfolipidoosi, kuid reeglina märgatavaid toksikoloogilisi tagajärgi ei täheldatud.

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

Kartsinogeenne potentsiaal:

Kartsinogeense potentsiaali hindamiseks ei ole pikaajalisi loomkatseid tehtud, kuna ravim on ette nähtud ainult lühiajaliseks kasutamiseks. Teistes uuringutes ei ole täheldatud nähte, mis viitaksid kartsinogeensele aktiivsusele.

Mutageenne potentsiaal:

Tõendeid geneetiliste ja kromosoomimutatsioonide potentsiaali kohta *in vivo* ja *in vitro* testmudelites ei esinenud.

Reproduktiivtoksilisus:

Hiirtel ja rottidel tehtud asitromütsiini embrüotoksiliste toimete uuringutes ei täheldatud teratogeenseid toimeid. Rottidel põhjustasid asitromütsiini annused 100 ja 200 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas loote luustumise kergest pidurdust ja emaslooma kehakaalu suurenemist. Peri- ja postnataalses uuringus rottidel esines kerge arengupeatetus pärast ravi asitromütsiini annuste juures 50 mg/kg ööpäevas või rohkem.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Eelželatiniseeritud kartulitärklis
Naatriumlaauriülsulfaat
Hüpromelloos (E464)
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)
Magneesiumstearaat (E470b)

250 mg tableti õhuke polümeerikate

Hüpromelloos 5 cP(E464)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 400

500 mg tableti õhuke polümeerikate
Makrogool-poogitud polü(vinüülalkoholi) kopolümeer
Titaandioksiid (E171)
Talk
Glütserool monokaprüülakpraat
Polü(vinüülalkohol)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

250 mg

Blister (läbipaistmatu valge PVC/PVdC-kile, alumiiniumfoolium): 4 ja 6 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

500 mg

Blister (läbipaistmatu valge PVC/PVdC-kile, alumiiniumfoolium): 2, 3 ja 30 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

250 mg: 843414

500 mg: 843314

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29.04.2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.04.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

August 2022