

III lisa

Ravimiteabe asjakohaste lõikude muudatused

Märkus.

Muudatused ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse on tehtud esildismenetluse tulemusena.

Liikmesriigi pädevad asutused koostöös viidatava liikmesriigiga võivad vajaduse korral ravimiteavet edaspidi uuendada direktiivi 2001/83/EÜ III jaotise 4. peatükis sätestatud menetluse kohaselt.

Ravimiteabe asjakohaste lõikude muudatused

Olemasolevat ravimiteavet tuleb muuta (teksti lisamine, asendamine või kustutamine vastavalt vajadusele), nii et see vastab alljärgnevale kokkulepitud sõnastusele.

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

**Tahked suukaudsed ravimvormid (õhukese polümeerikattega tabletid ja kõvakapslid)
(heaks kiidetud tugevused: 125 mg, 250 mg, 500 mg, 600 mg) ja
dispergeeruvad tabletid (heaks kiidetud tugevused: 250 mg, 500 mg, 600 mg, 1000 mg)**

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine. Näidustused tuleb lisada ainult juhul, kui ravimpreparaat on konkreetse seisundi puhul juba heaks kiidetud.

Järgmisi näidustusi käsitlev tekst tuleb kogu dokumendist eemaldada:

- *Helicobacter pylori* põhjustatud gastroduodenaalsed infektsioonid;
- (mõõduka) hariliku akne ravi;
- eosinofiilse ja mitteeosinofiilse astma ägenemise ennetamine.]

<Väljamõeldud nimetus> on näidustatud järgmiste infektsioonide raviks täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga vähemalt 45 kg (vt lõigud 4.4 ja 5.1):

- streptokokkide põhjustatud äge tonsilliit ja farüngiit;
- äge bakteriaalne sinusiit;
- äge bakteriaalne keskkõrvapõletik;
- olmetekkeline kopsupõletik;
- naha ja nahaaluskoe ägedad bakteriaalsed infektsioonid;
- migreeruv erüteem (Lyme'i tõve varane paikne vorm);
- parodondi abstsessid ja parodontiit;
- *Chlamydia trachomatis*'e põhjustatud kusitipõletik ja emakakaelapõletik;
- *Neisseria gonorrhoeae* põhjustatud kusitipõletik ja emakakaelapõletik, kombinatsioonis teise sobiva antibakteriaalse ravimiga (nt tseftriaksooniga);
- *Chlamydia trachomatis*'e põhjustatud krooniline eesnäärmepõletik;
- pehme šanker;
- *Mycobacterium avium*'i kompleksi põhjustatud dissemineerunud infektsioon kaugelarenenud HIV-infektsiooniga inimestel, kombinatsioonis etambutooliga.

<Väljamõeldud nimetus> on näidustatud ka *Mycobacterium avium*'i kompleksi põhjustatud infektsioonide ennetamiseks HIV-iga inimestel, kellel immuunsus ei ole piisavalt taastunud.

<Väljamõeldud nimetus> on näidustatud nende täiskasvanud patsientide raviks, kellel on kroonilise bronhiidi ägenemine või väikevaagnapõletik, viimase korral alati kombinatsioonis teis(t)e sobiva(te) antibakteriaalse(te) ravimi(te)ga (nt metronidasooliga).

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

Annustamine

Täiskasvanud ja noorukid kehakaaluga vähemalt 45 kg

Asitromütsiini tuleb manustada ühekordse ööpäevase annusena.

[Tabelis 1 esitatud annustamissoovitused peavad olema kooskõlas lõigus 3 ja lõigus 4.1 esitatud teabega: tabelisse tuleb lisada annustamisteave ainult heaks kiidetud näidustuste korral; 5-päevase raviskeemi võib allolevasse tabelisse lisada ainult juhul, kui selle manustamiseks saab kasutada kõnealust ravimpreparaati, nt 250 mg tablette või 500 mg tablette, millel on tableti võrdseteks annusteks jagamiseks mõeldud poolitusjoon.]

Tabel 1. Annustamissoovitused täiskasvanutele ja noorukitele kehakaaluga vähemalt 45 kg

Näidustus	Asitromütsiini manustamisskeem
Streptokokkide põhjustatud äge tonsilliit ja farüngiit	500 mg ööpäevas 3 päeva jooksul või 500 mg 1. päeval, seejärel 250 mg ööpäevas 2. kuni 5. päeval
Äge bakteriaalne sinusiit	
Äge bakteriaalne keskkõrvapõletik	
Kroonilise bronhiidi ägenemine*	
Olmetekkeline kopsupõletik [#]	
Naha ja nahaaluskoe ägedad bakteriaalsed infektsioonid	
Parodondi abstsessid ja parodontiit	1000 mg 1. päeval, seejärel 500 mg ööpäevas 2. kuni 10. päeval
Migreeruv erüteem (Lyme'i tõve varane paikne vorm)	
<i>Chlamydia trachomatis</i> 'e põhjustatud kusitipõletik ja emakakaelapõletik	1000 mg üksikannusena
- <i>Neisseria gonorrhoeae</i> põhjustatud kusitipõletik ja emakakaelapõletik, kombinatsioonis teise sobiva antibakteriaalse ravimiga (nt tseftriaksooniga)	1000 mg või 2000 mg* üksikannusena
Väikevaagnapõletik, kombinatsioonis teis(t)e sobiva(te) ravimi(te)ga (nt metronidasooliga)* ⁺	Ainult üleminekul suukaudsele manustamisviisile pärast intravenooset manustamist, kui on kliiniliselt näidustatud: 250 mg üks kord ööpäevas kuni 7-päevase ravikuuri lõpuni
<i>Chlamydia trachomatis</i> 'e põhjustatud krooniline eesnäärmepõletik	500 mg ööpäevas 3 järjestikusel päeval nädalas 3 nädala jooksul (koguannus 4500 mg)
Pehme šanker	1000 mg üksikannusena
<i>Mycobacterium avium</i> 'i kompleksi põhjustatud dissemineerunud infektsiooni ravi kaugelearenenud	<500 mg> või <600 mg> üks kord ööpäevas

HIV-infektsiooniga inimestel (kombinatsioonis etambutooliga)	
<i>Mycobacterium avium</i> 'i kompleksi põhjustatud infektsioonide ennetamine HIV-iga inimestel, kellel immuunsus ei ole piisavalt taastunud	<1200 mg> või <1250 mg> üks kord nädalas
* Ainult täiskasvanute raviks. # Täiskasvanutel võib intravenoossele ravile järgneda ka suukaudne ravi kuni 7- või 10-päevase täieliku ravikuuri lõpuni, kui see on kliiniliselt näidustatud (täpne teave vt asitromütsiini i.v. ravimvormide ravimi omaduste kokkuvõtte). + Suukaudselt manustatavat asitromütsiini ei tohi kasutada väikevaagnapõletiku esmaseks raviks (täpne teave vt asitromütsiini i.v. ravimvormide ravimi omaduste kokkuvõtte). Iga näidustuse korral tuleb arvesse võtta uuendatud ravijuhendites esitatud soovitusi raviskeemide, annuste ja ravi kestuse kohta.	

Vahelejäädud annus

Kui vahelejäädud annusest on möödunud 12 tundi või vähem, tuleb patsiendile soovitada annus võtta niipea kui võimalik ja seejärel võtta järgmine annus tavapäraselt ettenähtud ajal. Kui annuse võtmiseks tavapäraselt ettenähtud ajast on möödunud rohkem kui 12 tundi, tuleb patsiendil soovitada oodata kuni järgmise annuse võtmiseks plaanitud ajani.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Patsientidel, kellel on GFR ≥ 10 ml/min, ei ole vaja annust kohandada. Patsientidele, kellel on GFR < 10 ml/min, tuleb asitromütsiini manustada ettevaatusega (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge (Childi-Pugh' A-klass) või mõõduka (Childi-Pugh' B-klass) maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Andmed raske (Childi-Pugh' C-klass) maksakahjustusega patsientide kohta puuduvad. Seetõttu tuleb neile patsientidele manustada asitromütsiini ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Kuna eakatel tekivad proarütmilised seisundid suurema tõenäosusega, tuleb nendel olla südame rütmihäirete ja *torsades de pointes*'i tekkeriski tõttu eriti ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Lapsed

[Kui ravimpreparaat on näidustatud väikevaagnapõletiku raviks täiskasvanud patsientidele.]

<Väljamõeldud nimetus> ohutus ja efektiivsus väikevaagnapõletiku raviks teismelistel tüdrukutel ei ole tõestatud.

[Kui ravimpreparaat on näidustatud kroonilise bronhiidi ägenemise raviks täiskasvanud patsientidele.]

Puudub <väljamõeldud nimetus> asjakohane kasutus lastel kroonilise bronhiidi ägenemise ravi näidustusel.

[Kui ravimpreparaat on näidustatud *Mycobacterium avium*'i kompleksi põhjustatud infektsioonide raviks ja/või ennetamiseks.]

<Väljamõeldud nimetus> ohutus ja efektiivsus *Mycobacterium avium*'i kompleksi põhjustatud infektsioonide raviks või ennetamiseks lastel vanuses alla 12 aasta ei ole tõestatud.

[Tabletid/kapslid: kõigi nendes ravimvormides olevate ravimpreparaatide puhul tuleb lisada allolev teave.]

Patsientidele, kes ei ole suutelised alla neelama <tablette/kapsleid>, samuti lastele kehakaaluga alla 45 kg on saadaval sobivamad ravimvormid.

[Dispergeeruvad tabletid: kõigi selles ravimvormis olevate ravimpreparaatide puhul tuleb lisada allolev teave.]

Alla 45 kg kaaluvate laste ravimiseks on saadaval sobivama tugevusega ravimpreparaadid.

Manustamisviis

[Valida tuleb asjakohane ravimipõhine teave kooskõlas lõigus 3 esitatud teabega; kui ühes ravimi omaduste kokkuvõttes käsitletakse rohkem kui üht tugevust ja/või ravimvormi, tuleb teabesse ravimvormi asemel märkida väljamõeldud nimetus.]

[Tabletid (ilma poolitusjooneta)]

Suukaudseks kasutamiseks.

Tabletid tuleb alla neelata tervelt ühekordse ööpäevase annusena ja neid võib võtta koos toiduga või ilma. Manustamine vahetult enne toidukorda võib parandada ravimi taluvust seedetraktis.

[Tabletid (ainult ravimi allaneelamise hõlbustamiseks mõeldud poolitusjoonega)]

Suukaudseks kasutamiseks.

Tablette võib võtta koos toiduga või ilma. Manustamine vahetult enne toidukorda võib parandada ravimi taluvust seedetraktis.

Tabletid tuleb alla neelata tervelt või neid võib allaneelamise hõlbustamiseks poolitada ja need tuleb võtta ühekordse ööpäevase annusena.

[Tabletid (annuse kohandamiseks mõeldud poolitusjoonega)]

Suukaudseks kasutamiseks.

Tablette võib võtta koos toiduga või ilma. Manustamine vahetult enne toidukorda võib parandada ravimi taluvust seedetraktis.

Tabletid saab jagada kaheks võrdseks osaks, mida saab kasutada annuse kohandamiseks. Terve või poolik tablett tuleb annustamissoovituste kohaselt võtta ühekordse ööpäevase annusena.

[Kõvakapslid]

Suukaudseks kasutamiseks.

Kapslid tuleb alla neelata tervelt ühekordse ööpäevase annusena kas vähemalt üks tund enne või kaks tundi pärast toidukorda.

[Dispergeeruvad tabletid (koos andmetega kokkusobivuse ja vedeliku koguse kohta)]

Suukaudseks kasutamiseks.

Tablett tuleb dispergeerida piisavas koguses (vähemalt 30 ml) vedelikus, nt vees, apelsini- või õunamahlas, kuni saavutatakse ühtlane suspensioon, mis tuleb kohe sisse võtta. Suspensiooni jäagid tuleb uuesti suspendeerida väikese koguse veega ja alla neelata. Suspensiooni võib võtta koos toiduga või ilma. Manustamine vahetult enne toidukorda võib parandada ravimi taluvust seedetraktis.

[Dispergeeruvad tabletid (ilma andmeteta kokkusobivuse ja vedeliku koguse kohta)]

Suukaudseks kasutamiseks.

Terve tablett tuleb dispergeerida ühes klaasitäies vees, kuni saavutatakse ühtlane suspensioon, mis tuleb kohe sisse võtta. Suspensiooni jäagid tuleb uuesti suspendeerida väikese koguse veega ja alla neelata.

Suspensiooni võib võtta koos toiduga või ilma. Manustamine vahetult enne toidukorda võib parandada ravimi taluvust seedetraktis.

4.3 Vastunäidustused

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

Ülitundlikkus toimeaine, erütromütsiini, mis tahes makroliid- või ketoliidantibiootikumi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

Resistentsuse tekkevõimalus

Kuna pärast ravi lõppu püsib asitromütsiini väike kontsentratsioon plasmas ning kudedes pikka aega, võib see soodustada resistentsuse teket (vt lõik 5.2). Asitromütsiiniga ravi tohib alustada alles pärast kasulikkuse ja riskide hoolikat hindamist, võttes arvesse resistentsuse kohalikku levikut, ja juhul, kui eelistatud raviskeemi ei ole esitatud.

Rasked naha- ja ülitundlikkusreaktsioonid

Asitromütsiiniga raviga seoses on teatatud harvaesinevatest tõsistest allergilistest reaktsioonidest, sh angioödeem ja anafülaksia (harva surmaga lõppev), rasketest kutaansetest kõrvaltoimetest, sh Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja toksiline epidermise nekrolüüs (TEN), ravimireaktsioonist eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) ja ägedast generaliseerunud eksantematoossest pustuloosist (*acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP), mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga (vt lõik 4.8). Ravimi määramise ajal tuleb patsiente teavitada nahareaktsioonide nähtudest ja sümptomitest ning patsiente tuleb nende suhtes tähelepanelikult jälgida. Mõned asitromütsiini manustamise tagajärjel tekkinud nimetatud reaktsioonid on olnud korduvad ja vajanud pikemaajalist jälgimist ning ravi. Allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb asitromütsiiniga ravi lõpetada ja rakendada asjakohast ravi. Arstid peavad olema teadlikud, et sümptomaatilise ravi lõpetamisel võivad allergia sümptomid uuesti tekkida.

QT-intervalli pikenemine

Teiste makroliididega (sh asitromütsiin) ravi ajal on täheldatud südame repolarisatsiooni ja QT-intervalli pikenemist, mis võib põhjustada südame rütmihäirete ja *torsades de pointes*'i tekkeriski (vt lõik 4.8). Järgmised olukorrad võivad viia ventrikulaarsete arütmiate (sh *torsades de pointes*) tekkeriski suurenemiseni, mis omakorda võivad põhjustada südameseiskust, mistõttu tuleb asitromütsiini kasutada ettevaatusega patsientidel (eriti naised ja eakad), kellel esinevad proarütmilised seisundid, nt patsiendid:

- kellel on kaasasündinud või dokumenteeritud QT-intervalli pikenemine;
- kes saavad samaaegset ravi teiste toimeainetega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli (vt lõik 4.5);
- kellel on elektrolüütide tasakaalu häire, eriti hüpokaleemia ja hüpomagneemia;
- kellel on kliiniliselt oluline bradükardia, südame rütmihäire või raske südamepuudulikkus;
- kes on eakad: eakad patsiendid võivad olla tundlikumad ravimite toimete suhtes QT-intervallile.

Maksatoksilisus

Kuna asitromütsiin eritub peamiselt maksa kaudu, tuleb olulise maksahaigusega patsientide ravimisel asitromütsiiniga olla ettevaatlik. Asitromütsiiniga ravi ajal on teatatud fulminantse hepatiidi juhtudest, mis võivad lõppeda eluohtliku maksapuudulikkusega. Asitromütsiiniga ravi ajal on teatatud hepatiidi, kolestaatilise ikteruse, maksanekroosi ja maksapuudulikkuse juhtudest, millest mõned on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8). Võimalik, et mõnel patsiendil oli olemasolev maksahaigus või nad võtsid teisi

maksatoksilisi ravimpreparaate. Patsientidele tuleb öelda, et maksa funktsioonihäire nähtude ja sümptomite, nt kiiresti arenev asteenia, millega kaasnevad ikterus, tume uriin, kalduvus veritsuste tekkeks või hepaatiline entsefalopaatia, tekkimise korral tuleb asitromütsiini manustamine lõpetada ja võtta ühendust oma arstiga. Sellistel juhtudel tuleb kohe teha maksafunktsiooni analüüsid ja/või uuringud.

Clostridioides difficile'iga seostatav kõhulahtisus ja pseudomembranoosne koliit

Asitromütsiiniga ravi ajal on teatatud *Clostridioides difficile*'iga seostatavast kõhulahtisusest (*Clostridioides difficile associated diarrhoea*, CDAD) ja pseudomembranoosest koliidist, mille raskusaste võib ulatuda kergest kõhulahtisusest kuni surmaga lõppeva koliidini (vt lõik 4.8). CDAD-i ja pseudomembranoosse koliidi esinemisvõimalust tuleb kaaluda patsientidel, kellel tekib kõhulahtisus asitromütsiini manustamise ajal või pärast seda. Tuleb kaaluda asitromütsiiniga ravi lõpetamist ja toetavate meetmete võtmist koos spetsiifilise ravi alustamisega *C. difficile* vastu. Peristaltikat pärssivaid ravimpreparaate ei tohi manustada.

Sugulisel teel levivad infektsioonid

Neisseria gonorrhoeae on suure tõenäosusega resistentne makroliidide, sh asaliidide klassi kuuluva asitromütsiini suhtes (vt lõik 5.1). Seetõttu ei soovitata kasutada asitromütsiini tüsistumata gonorröa ega väikevaagnapõletiku raviks, välja arvatud juhul, kui laboratoorsete uuringute tulemused on kinnitanud organismi tundlikkust asitromütsiini suhtes. Ravimata või suboptimaalselt ravitud kujul võib see seisund põhjustada hilistüsistusi, sh viljatust ja emakavälist rasedust.

Täiendavalt tuleb asitromütsiini üksikannuse määramisel *N. gonorrhoeae* või *C. trachomatis*'e põhjustatud kusitipõletiku ja emakakaelapõletiku raviks (vt lõik 4.2) välistada samaaegne *Mycoplasma genitalium*'i põhjustatud urogenitaalne infektsioon, sest selle organismi puhul on resistentsuse tekkerisk suur.

Lisaks tuleb sugulisel teel levivatest infektsioonidest välistada *Treponema pallidum*'i põhjustatud kaasuv infektsioon, sest peiteajal võivad süüfilise sümptomid olla varjatud, mille tõttu võib diagnoosimine hilineda.

Kõigil sugulisel teel levivate urogenitaalsete infektsioonidega patsientidel tuleb alustada asjakohast antibakteriaalset ravi ja teha järelkontrolli analüüse.

Myasthenia gravis

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

Mittetundlikud organismid

Asitromütsiini kasutamise tagajärjel võib tekkida mittetundlike organismide ülekasv. Superinfektsioonide tekke korral võib olla vaja ravi katkestada või võtta muid asjakohaseid meetmeid.

Tungaltera derivaadid

Tungaltera derivaate saavatel patsientidel on mõne makroliidantibiootikumi samaaegne manustamine esile kutsunud ergotismi. Tungaltera ja asitromütsiini vahelise võimaliku koostoime kohta andmed puuduvad. Siiski ei tohi asitromütsiini ja tungaltera derivaate ergotismi teoreetilise tekkevõimaluse tõttu samaaegselt manustada.

<Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)>

[Sellesse lõiku tuleb dokumentide kvaliteedi läbivaatamise vormi kohaselt lisada hoiatus kõigi abiainetega kohta, mis võivad põhjustada soovimatuid kõrvaltoimeid nt spetsiifiliste ainevahetushäiretega (nt fenüülketonuuria, fruktoositalumatus, glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, suhkroosi-isomaltasi puudulikkus) või allergiatega patsientidel. Kõik müügiloa hoidjad peavad nimetama oma ravimvormi(de) puhul kõik asjakohased abiained ja nendega seotud hoiatused.]

<Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.>

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

Kuigi asitromütsiin on CYP450 nõrk inhibiitor ega oma olulist koostoimet CYP450 substraatidega, ei saa CYP3A4 inhibeerimist täielikult välistada. Seetõttu on soovitatav olla ettevaatlik koosmanustamisel kitsa terapeutilise vahemikuga CYP3A4 substraatidega.

Asitromütsiin on transporteri P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitor. Asitromütsiini koosmanustamine P-gp substraatidega, nt digoksiini ja kolhitsiiniga, võib suurendada nende ekspositsiooni. Kitsa terapeutilise vahemikuga ravimite puhul on soovitatav olla ettevaatlik ja teha nõuetekohast kliinilist ja/või terapeutilist ravimiseiret ning vajaduse korral annust kohandada. Seejuures tuleb arvesse võtta asitromütsiini suhteliselt pikka poolväärtusaega (vt lõik 5.2).

Teadadaolevalt QT-intervalli pikendavad ravimid

Asitromütsiini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kes saavad teadaolevalt QT-intervalli pikendavaid ravimeid (vt lõik 4.4), nt IA klassi antiarütmikumid (nt kinidiin ja prokaiinamiid) ja III klassi antiarütmikumid (nt dofetiliid, amiodaroon ja sotalool), antipsühhootikumid (nt pimosiid), antidepressandid (nt tsitalopraam), fluorokinoloonid (nt moksifloksatsiin ja levofloksatsiin), tsisapriid, klorokviin ja hüdroklorokviin.

Teave asitromütsiini ja võimalike koosmanustatavate ravimpreparaatide koostoimete kohta on esitatud allolevas tabelis ja tekstis. Ravimite kirjeldatud koostoimed põhinevad asitromütsiiniga tehtud kliiniliste koostoimeuuringute tulemustel või, kui on märgitud, on tegemist asitromütsiiniga kooskasutamisel tekkida võivate koostoimetega.

Tabel 2. Asitromütsiini ja teiste ravimpreparaatide kliiniliselt olulised koostoimed

Ravimpreparaat (ravivaldkond)	Koostoime Toime ekspositsioonile	Mehhanism	Soovitus koosmanustamise kohta
Atorvastatiin (3-hüdroksü-3-metüülgluta arüüli koensüüm A [3-hydroxy-3-methylgluta ryl coenzyme A, HMG CoA] reduktaasi inhibiitor) Asitromütsiini annus 500 mg suukaudselt üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul. Atorvastatiini annus 10 mg suukaudselt üks kord ööpäevas.	Asitromütsiin: ND Atorvastatiin: ↔ AUC ↔ C_{max}	Atorvastatiin on CYP3A4 ja P-gp substraat.	Tuleb olla ettevaatlik, sest turuletulekujärgselt on asitromütsiini ja statiine koosmanustanud patsientidel teatatud rabadmüolüüsi juhtudest.
Tsüklosporiin (immunosuppressant) Asitromütsiini annus 500 mg suukaudselt üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul. Tsüklosporiini üksikannus 10 mg/kg	Asitromütsiin: ND Tsüklosporiin: ↔ AUC ↑ C_{max} 24%	Tsüklosporiin on CYP3A4 ja P-gp kitsa terapeutilise vahemikuga substraat ja/või konkureerib sapi kaudu eritumisel.	Asitromütsiiniga ravi ajal ja pärast selle lõppu on vajalik asjakohane kliiniline jälgimine ja terapeutiline ravimiseire. Vajaduse korral tuleb tsüklosporiini annust kohandada.

suukaudselt.			
Kolhitsiin (podagra)	Asitromütsiin: ND Kolhitsiin: ↑ 57% AUC _{0-t} ↑ 22% C _{max}	Kolhitsiin on P-gp kitsa terapeutilise vahemikuga substraat.	Asitromütsiiniga ravi ajal ja pärast selle lõppu on vajalik kliiniline jälgimine.
Dabigatraan (suukaudne antikoagulant)	ND <i>Eeldatav</i> ↑ Dabigatraan	Dabigatraan on P-gp kitsa terapeutilise vahemikuga substraat.	Tuleb olla ettevaatlik, sest turuletulekujärgselt on asitromütsiini ja dabigatraani koosmanustanud patsientidel teatatud hemorraagiate riski suurenemisest.
Digoksiin (südameglükosiidid)	ND <i>Eeldatav</i> ↑ Digoksiin	Digoksiin on P-gp kitsa terapeutilise vahemikuga substraat.	Asitromütsiiniga ravi ajal ja pärast selle lõppu on vajalik kliiniline jälgimine ja võimalik, et digoksiini sisalduse jälgimine.
Varfariin (suukaudne antikoagulant) Asitromütsiini annus 500 mg suukaudselt üks kord ööpäevas 1. päeval ja seejärel 250 mg suukaudselt üks kord ööpäevas 4 päeva jooksul. Varfariini üksikannus 15 mg suukaudselt.	Asitromütsiin: ND Varfariin: ND Kliinilises koostoimeuuringus protrombiiniaja muutusi ei täheldatud, kuid turuletulekujärgselt on teatatud koosmanustamise korral asitromütsiiniga kumariini tüüpi antikoagulantide antikoagulatiivse toime tugevnemisest.	Ei ole teada.	Asitromütsiiniga ravi ajal ja pärast selle lõppu tuleb kaaluda protrombiiniaja sagedasemat jälgimist.
Märkus: „↑“ või „↓“ = üle 10-protsendilised statistiliselt olulised muutused; „↔“ = muutusteta; ND (<i>not determined</i>) = ei ole kindlaks tehtud.			

Kliinilistes uuringutes, milles hinnati võimalikke koostoimeid asitromütsiini koosmanustamisel suukaudsete antatsiidide (alumiiniumhüdroksiid/magneesiumhüdroksiid), karbamasepiini, tsetirisiini, tsimetidiini, efavirensi, flukonasooli, metüülprednisolooni, midasolaami, rifabutiini, sildenafili, teofüllini, triasolaami, trimetoprimi/sulfametoksasooli ja zidovudiiniga, ei täheldatud asitromütsiini ega koosmanustatud ravimpreparaatide ekspositsiooni kliiniliselt olulisi muutusi.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

Rasedus

Reproduktsiooniuringud loomadel on tehtud annustega, millega saavutatakse emasloomale mõõdukalt toksilised kontsentratsioonid. Nendes uuringutes ei leitud tõendeid teratogeensete toimete kohta. Siiski puuduvad piisavad ja põhjaliku kontrolliga uuringud rasedatel.

Vaatlusuuringutest on saadud suur hulk andmeid asitromütsiinile ekspositsiooni kohta raseduse ajal (rohkem kui 7000 asitromütsiinile eksponeeritud raseda andmed). Enamik neist uuringutest saadud tulemusi ei viidanud lootele avalduvate kahjulike toimete, nt raskete kaasasündinud väärarendite või kardiovaskulaarsete väärarendite tekkeriski suurenemisele.

Epidemioloogilised tõendid raseduse katkemise riski kohta pärast ekspositsiooni asitromütsiinile raseduse varajases etapis ei ole selged. Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Asitromütsiini tohib kasutada raseduse ajal üksnes siis, kui see on kliiniliselt vajalik.

Imetamine

Asitromütsiin eritub rinnapiima olulisel määral. Rinnaga toidetavatel imikutel ei ole asitromütsiini tõsiseid kõrvaltoimeid täheldatud; samas võib isegi subterapeutiliste annuste manustamisel esineda vastsündinutel / rinnaga toidetavatel imikutel selliseid kõrvaltoimeid nagu kõhulahtisus, limaskestade seeninfektsioon ja ülitundlikkus. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine / mitte alustamine asitromütsiiniga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Rottidel tehtud fertiilsusuuringutes täheldati pärast asitromütsiini manustamist tiinestumise määra vähenemist. Selle leiu tähtsus inimestele ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

<Väljamõeldud nimetus> mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Mõnel asitromütsiini võtval patsiendil on teatatud peapööravusest, unisusest ja krampihoogetest ning mõnel patsiendil esines nägemis- ja/või kuulmishäire. Patsiendi autojuhtimise ja masinatega töötamise võime hindamisel tuleb sellega arvestada (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

Ohutusprofili kokkuvõte

Ravi ajal kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid muu hulgas kõhulahtisus, peavalu, oksendamine, kõhuvalu, iiveldus ja kõrvalekalded laboratoorsete analüüsides väärtustes. Teised olulised kõrvaltoimed on muu hulgas anafülaktilised reaktsioonid; *torsades de pointes*; arütmia, sh ventrikulaarne tahhükardia; pseudomembranoosne koliit ja maksapuudulikkus (vt lõik 4.4). Asitromütsiiniga raviga seoses on teatatud rasketest kutaansetest kõrvaltoimetest, sh Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS), toksilisest epidermise nekrolüüsist (TEN), ravimireaktsioonist eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) ja ägedast generaliseerunud eksantematoosist pustuloosist (AGEP) (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allpool on esitatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse jälgimise ajal tuvastatud kõrvaltoimed organsüsteemi klasside ja esinemissageduste järgi.

[Teave Mycobacterium avium'i kompleksi põhjustatud infektsioonide ravi ja/või ennetamisega seotud kõrvaltoimete kohta tuleb lisada ainult juhul, kui ravimpreparaat on selleks raviks näidustatud.]

Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud 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 rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Kõrvaltoimete loend tabelis

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid			kandidiaas, kopsupõletik, seeninfektsioon, bakteriaalne infektsioon, tupeinfektsioon, farüngiit, gastroenteriit, riniit, suu kandidiaas		
Vere ja lümfisüsteemi häired		lümfotsüütide arvu vähenemine, eosinofiilide arvu suurenemine, basofiilide arvu suurenemine, monotsüütide arvu suurenemine, neutrofiilide arvu suurenemine	leukopeenia, neutropeenია, eosinofiilia, trombotsüütide arvu suurenemine, hematokriti väärtuse vähenemine		trombotsütopenia, hemolüütiline aneemia
Immuunsüsteemi häired			angioödeem, ülitundlikkus (vt lõik 4.4)		anafülaktiline reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired			söögiisu vähenemine ^{#2}		
Psühhiaatrilised häired			närvilisus, unetus	agiteeritus	ärevus, deliirium, hallutsinatsioonid, agressiivsus
Närvisüsteemi häired		peavalu	pearinglus ^{#2} , düsgeusia ^{#2} , paresteesia ^{#2} , unisus		<i>myasthenia gravis</i> (vt lõik 4.4), krambid, anosmia, ageusia,

					hüpesteesia ^{#3} , psühhomotoorne hüperaktiivsus, parosmia, sünkoop
Silma kahjustused			nägemishäire ^{#2}		
Kõrva ja labürindi kahjustused			kõrvakahjustus, vertiigo		kurtus ^{#2} , kuulmisnõrkus ^{#3} , tinnitus ^{#3}
Südame häired			südamepekslemine		<i>torsades de pointes</i> (vt lõik 4.4), arütmia, sh ventrikulaarne tahhükardia (vt lõik 4.4), QT- intervalli pikenemine elektrokardiogrammil (vt lõik 4.4)
Vaskulaarsed häired			kuumahood		hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			düspnoe, respiratoorne häire, ninaverejooks		
Seedetrakti häired	kõhulahtisus, ebamugavustunne kõhupiirkonnas*,	oksendamine, kõhuvalu ^{#1} , iiveldus ^{#1}	gastriit, kõhukinnisus, düspepsia, düsfaagia, kõhu paisumine, suukuivus, suuhaavandid, ülemäärane süljeeritus, röhitsused, kõhupuhitus ^{#1} ,		pankreatiit, pseudomembranoosne koliit (vt lõik 4.4), keele värvuse muutus
Maksa ja sapiteede häired			hepatiit*, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine,	maksafunktsiooni kõrvalekalded, kolestaatiline ikterus	maksapuudulikkus (vt lõik 4.4), fulminantne hepatiit,

			alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere bilirubiinisisalduse suurenemine, aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine,		maksanekroos
Naha ja naha aluskoe kahjustused			lööve ^{#2} , sügelus ^{#2} , urtikaaria, dermatiit, nahakuivus, hüperhidroos	generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP), ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS), fotosensitiivsuse reaktsioon ^{#3}	toksiline epidermise nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom ^{#3} , multiformne erüteem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			osteoartriit, müalgia, seljavalu, kaelavalu		artralgia ^{#2}
Neerude ja kuseteede häired			düsuuria, neeruvalu, vere uureasisalduse suurenemine, vere kreatiniinisisalduse suurenemine,		äge neerukahjustus, tubulointerstitaalne nefriit
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			menstruatsiooniväline veritsus, munandite kahjustus		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			turse, astenia, üldine halb enesetunne, väsimus ^{#2} , näo turse, valu rinnus, palavik, valu, perifeerne turse		

Uuringud		vere bikarbonaadisisalduse vähenemine	kõrvalekalde d vere kaaliumisisalduses, vere kloriidisisalduse suurenemine, vere glükoosisisalduse suurenemine, vere bikarbonaadisisalduse suurenemine, kõrvalekalde d vere naatriumisisalduses		
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			protseduurijärgne tüsistus		

* Neid kõrvaltoimeid täheldati ainult asitromütsiini manustamisel *Mycobacterium avium*'i kompleksi profülaktikaks ja/või raviks.

#1 *Mycobacterium avium*'i kompleksi profülaktika/ravi puhul oli nende kõrvaltoimete esinemissagedus „väga sage“ (> 1/10).

#2 *Mycobacterium avium*'i kompleksi profülaktika/ravi puhul oli nende kõrvaltoimete esinemissagedus „sage“ (> 1/100 kuni < 1/10).

#3 *Mycobacterium avium*'i kompleksi profülaktika/ravi puhul oli nende kõrvaltoimete esinemissagedus „aegajalt“ (> 1/1000 kuni < 1/100).

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 riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

Sümptomid

Soovitatutest suuremate annuste kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed sarnanesid tavaannuste kasutamisel täheldatutega (vt lõik 4.8). Asitromütsiiniga üleannustamise tüüpilised sümptomid hõlmavad muu hulgas seedetrakti sümptomeid, st oksendamist, kõhulahtisust, kõhuvalu ja iiveldust.

Ravi

Üleannustamise korral on näidustatud üldine sümptomaatiline ravi ja elutähtsate funktsioonide toetamine ning vajaduse korral aktiivsöe manustamine või maoloputus.

Dialüüsi toime kohta asitromütsiini eritumisele andmed puuduvad. Arvestades asitromütsiini eritumise mehhanismi, ei eemalda dialüüs tõenäoliselt toimeainet olulisel määral.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

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

Toimemehhanism

Asitromütsiini toimemehhanism põhineb bakteriaalse valgusünteesi inhibeerimisel, seondudes ribosoomi 50S alaühikuga ja inhibeerides peptiidide translokatsiooni.

Farmakokineetika/farmakodünaamika suhe

Haigust tekitava mikroobi puhul oleneb efektiivsus peamiselt kõveraalse pindala (*area under the curve*, AUC) ja minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) vahelisest suhtest.

Resistentsuse mehhanismid

Resistentsus asitromütsiini suhtes võib põhineda järgmistel mehhanismidel.

- Väljapumpamine: resistentsust võib põhjustada rakumembraanis olevate väljavoolupumpade arvu suurenemine. See puudutab ainult 14- ja 15-lülilise ringiga makroliide (nn M-fenotüüp).
- Seondumiskoha struktuuri muutus: 23S rRNA metüülimine vähendab afiinsust ribosomaalsete seondumiskohtade suhtes, põhjustades resistentsust makroliidide (M), linkosamiidide (L) ja B-tüüpi streptogramiinide (SB) suhtes (nn MLSB-fenotüüp). Resistentsust põhjustavaid metülaase kodeerivad *erm*-geenid. Afiinsust ribosomaalsete seondumiskohtade suhtes vähendavad ka mutatsioonid 23S rRNA seondumiskohtade struktuurides või mutatsioonid ribosomaalsete valkude suurtes alaühikutes.
- Makroliidide ensümaatilise inaktiveerimine pakub ainult vähest kliinilist huvi.

M-fenotüübi puhul täheldatakse täielikku ristresistentsust asitromütsiini, klaritromütsiini, erütromütsiini ja roksitromütsiini vahel. MLSB-fenotüübi puhul esineb täiendav ristresistentsus klindamütsiini ja B-tüüpi streptogramiini suhtes. 16-lülilise ringiga makroliidi spiramütsiini suhtes esineb osaline ristresistentsus.

Välismembraani väikese permeaabluse tõttu on enamik gram-negatiivseid liike makroliidide suhtes loomuosalt resistentsed.

Tundlikkustestide tõlgendamise kriteeriumid

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) on asitromütsiini jaoks kehtestanud tundlikkuse testimise MIK (minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon) tõlgendamise kriteeriumid ja need on loetletud siin: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Omandatud resistentsuse levik

Teatud liikide puhul võib omandatud resistentsuse levik olla geograafiliselt ja ajaliselt erinev, seetõttu on eelkõige raskete infektsioonide ravimisel soovitatav lähtuda kohalikust resistentsust puudutavast teabest. Kui resistentsuse kohalik levik muudab ravimi kasulikkuse vähemalt mõnda tüüpi infektsiooni korral küsitavaks, tuleb vajaduse korral küsida nõu ekspertidelt. Eelkõige raskete infektsioonide või ravi ebaõnnestumise korral on oluline mikrobioloogiline diagnoos koos patogeeni tuvastamise ja selle tundlikkuse kindlakstegemisega asitromütsiini suhtes.

[Järgmises tabelis tuleb loetleda ainult heakskiidetud näidustuste korral asjakohased liigid, nt *Borrelia burgdorferi* tuleb lisada ainult juhul, kui ravimpreparaat on näidustatud Lyme'i tõve varajase staadiumi raviks.]

Tabel 4. Omandatud resistentsuse levik

Tavaliselt tundlikud liigid

<i>Aeroobsed gram-positiivsed mikroorganismid</i>
<i>Mycobacterium avium</i> °i kompleks°
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aeroobsed gram-negatiivsed mikroorganismid</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> °
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Anaeroobsed mikroorganismid</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Tannerella forsythia</i>
<i>Treponema denticola</i>
<i>Muud mikroorganismid</i>
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (varasem nimetus <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>)
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> °
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> °
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> °
<i>Prevotella intermedia</i>
Liigid, mille puhul võib esineda probleem omandatud resistentsusega
<i>Aeroobsed gram-positiivsed mikroorganismid</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺⁺
<i>Viridans-streptokokid</i>
<i>Aeroobsed gram-negatiivsed mikroorganismid</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Anaeroobsed mikroorganismid</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Loomuomaselt resistentsed organismid
<i>Aeroobsed gram-negatiivsed mikroorganismid</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Anaeroobsed mikroorganismid</i>
<i>Bacteroides</i> spp.

° Tabeli koostamise ajal uuendatud andmed puudusid. Kirjanduses, standardses teaduskirjanduses ja ravijuhistes avaldatud esmaste andmete kohaselt eeldatakse tundlikkust.

+ Vähemalt ühes piirkonnas täheldati metitsilliini suhtes resistentse *Staphylococcus aureus*'e korral resistentsuse üle 50%-list esinemissagedust.

++ *Streptococcus pneumoniae* penitsilliini suhtes tundlikud tüved on suurema tõenäosusega asitromütsiini suhtes tundlikud kui *Streptococcus pneumoniae* penitsilliini suhtes resistentsed tüved.

5.2 Farmakokineetilised omadused

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

Imendumine

Asitromütsiini tippkontsentratsioon seerumis ($C_{\max}$) oli pärast tervetele vabatahtlikele 500 mg suukaudse suspensiooni (40 mg/ml), 1000 mg suukaudse suspensiooni pulbri, 500 mg (2 x 250 mg) tablettide ja 1000 mg (4 x 250 mg) kapslite manustamist tühja kõhuga vastavalt 0,29; 0,75; 0,34 ja 1,07 mg/l. Pärast asitromütsiini suukaudset manustamist on plasmas tippkontsentratsiooni saavutamiseks kuluv aeg ($T_{\max}$) vahemikus 2...3 tundi. Tervetel vabatahtlikel oli keskmine absoluutne biosaadavus pärast 500 mg suukaudse suspensiooni ja 1000 mg suukaudse suspensiooni pulbri (kotikeses) manustamist tühja kõhuga vastavalt 37% ja 44%.

Toidu mõju asitromütsiini suhtelisele suukaudsele biosaadavusele oleneb ravimvormist. Pärast asitromütsiini 500 mg suukaudse suspensiooni (40 mg/ml), 1000 mg suukaudse suspensiooni pulbri ja 500 mg tablettide (2 x 250 mg) suukaudset manustamist olid ekspositsioonid suure rasvasisaldusega eine järel ja tühja kõhuga manustamise korral sarnased. Pärast asitromütsiini 500 mg üksikannuse (2 x 250 mg kapslitena) manustamist suure rasvasisaldusega eine järel olid $C_{\max}$ -i ja AUC_{0-24} keskmised suhted vastavalt 52% ja 43% väiksemad kui tühja kõhu korral.

Tabelis 5 on esitatud farmakokineetika keskmised (standardhälve) parameetrid tervetel täiskasvanud vabatahtlikel pärast tablettide ja kapslite manustamist standardsete raviskeemide järgi.

Tabel 5. Asitromütsiini C_{0-24} ja $C_{\max}$ manustamise viimasel päeval 3-päevase ja 5-päevase raviskeemi korral

Raviskeem, ravimvorm	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)
3-päevane raviskeem (500 mg ööpäevas), tablett	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)
5-päevane raviskeem (500 mg 1. päeval, 250 mg 2. kuni 5. päeval), tablett	0,80 (0,42)	0,18 (0,10)
5-päevane raviskeem (500 mg 1. päeval, 250 mg 2. kuni 5. päeval), kapsel	2,1 (0,6)	0,24 (0,08)

Jaotumine

Asitromütsiin jaotub plasmast ulatuslikult ja kiiresti ekstravasaalselt, sh kudedesse, nt kurgumandlitesse, kopsudesse ja günekoloogilistesse kudedesse, samuti ka rakusiseselt, eriti polümorfonukleaarsetesse leukotsüütidesse, makrofaagidesse ja monotsüütidesse. Farmakokineetika uuringutes on näidatud, et asitromütsiini kontsentratsioon on teatud kudedes märgatavalt suurem (kuni 50 korda suurem kui plasmas täheldatud maksimaalne kontsentratsioon). See näitab ulatuslikku seondumist nende kudedega, jaotusruumala on tasakaalukontsentratsiooni tingimustes vahemikus 23...31 l/kg. Rakusisesest osast rakuvälisesse ossa ja seejärel plasmasse ümberjaotumise faasi tulemusel võib asitromütsiini väike kontsentratsioon püsida organismis pärast ravi lõpetamist pikka aega.

Asitromütsiini seonduvus plasmavalkudega on väike, peamiselt seondub see happelise alfa-1-glükoproteiiniga ja antibiootikumi kontsentratsiooni suurenedes see väheneb: 0,05; 0,1 ja 1 mg/l puhul on seonduvus plasmavalkudega vastavalt 50%, 23% ja 7%.

Biotransformatsioon

Asitromütsiini metaboliseerub minimaalsel määral maksas. Biotransformatsiooni peamine tee on desosamiinsuhkru N-demetüülimine. Teised teed on muu hulgas O-demetüülimine, kladinoosi hüdroolüüs (kladinoosuhkru dekonjugeerimine) ja desosamiinsuhkru ja makroliidi ringi hüdroksüülimine.

Puuduvad tõendid tsütokroom P450 CYP3A4 kliiniliselt olulise indutseerimise või inhibeerimise kohta maksas tsütokroomi-metaboliitide kompleksi moodustumise teel. Samuti ei ole selle tee puhul tuvastatud asitromütsiini autoindutseeritud metabolismi.

Eritumine

Asitromütsiini eritub (aktiivselt) peamiselt sapiga, enamasti muutumatul kujul ravimina, kuid ka metaboliitidena, millel puudub antibakteriaalne toime. Eritumine uriiniga on vähemoluline tee – uriiniga eritub alla 6% suukaudset manustatud annusest ja ligikaudu 20% süsteemsesse vereringesse jõudnud ravimist. Muutumatul kujul ühend moodustab üle 50% roojaga ja 12% uriiniga erituvast asitromütsiinist.

Pärast asitromütsiini 500 mg üksikannuse manustamist oli hinnanguline kliirens plasmast 630 ml/min ja lõplik poolväärtusaeg ligikaudu 68 h. Kliirens neerude kaudu on üldiselt vahemikus 100...189 ml/min, mis on oluliselt aeglasem kui kliirens plasmast, nagu võib eeldada renaalse eritumistee suhteliselt väikest osatähtsust arvestades.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Pärast toimeainet kiiresti vabastava ravimvormi suukaudset manustamist olid AUC_{0-24} ja C_{max} annusevahemikus 250...1000 mg annusega proportsionaalsed.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Asitromütsiini farmakokineetikat uuriti pärast 1,0 g üksikannuse (4 x 250 mg kapslit) suukaudset manustamist 43 täiskasvanule (vanuses 21...85 aastat), kellel oli $GFR > 80$ ml/min ($n = 12$), GFR vahemikus 10...80 ml/min ($n = 12$) ja $GFR < 10$ ml/min ($n = 19$).

Uuritavatel, kellel oli GFR vahemikus 10...80 ml/min, see asitromütsiini farmakokineetikat ei mõjutanud (keskmine C_{max} ja AUC_{0-120} suurenesid vastavalt 5,1% ja 4,2% võrreldes uuritavatega, kellel oli $GFR > 80$ ml/min). Uuritavatel, kellel oli $GFR < 10$ ml/min, suurenesid keskmine C_{max} ja AUC_{0-120} vastavalt 61% ja 35% võrreldes uuritavatega, kellel oli $GFR > 80$ ml/min.

Andmed dialüüsi saavate patsientide kohta puuduvad, kuid asitromütsiini eritumismehhanismi tõttu dialüüs tõenäoliselt ei eemalda toimeainet olulisel määral.

Maksakahjustus

Asitromütsiini farmakokineetikat uuriti pärast 500 mg üksikannuse (2 x 250 mg kapslit) suukaudset manustamist 22 täiskasvanule, kellel oli normaalne maksafunktsioon ($n = 6$), Childi-Pugh' A-klassi maksakahjustus ($n = 10$) ja Childi-Pugh' B-klassi maksakahjustus ($n = 6$). Uuritavatel, kellel oli Childi-Pugh' A- ja B-klassi maksakahjustus, oli asitromütsiini AUC_{0-inf} vastavalt 3% ja 19% väiksem ja C_{max} vastavalt 34% ja 72% suurem kui normaalse maksafunktsiooniga uuritavatel.

Eakad

Eakatel (> 65 aastat) vabatahtlikel, kellele manustati tühja kõhuga 500 mg (2 x 250 mg kapslit) asitromütsiini 1. päeval ja seejärel 250 mg 2. kuni 5. päeval, oli AUC_{0-24} 1. ja 5. päeval vastavalt 3,0 ja 2,7 $\mu g \cdot h/ml$. 5. päeval täheldati 29% suuremaid AUC_{0-24} , 8% suuremaid C_{max-i} ja 37,5% suuremaid T_{max-i}

väärtusi kui noorematel (< 40 aastat) vabatahtlikel. Kuna neid erinevusi ei peeta kliiniliselt olulisteks, ei ole normaalse neeru- ja maksafunktsiooniga eakatel vaja annust kohandada.

Lapsed

Asitromütsiini suukaudse suspensiooni farmakokineetikat on kirjeldatud 14-l farüüngiidiga lapsel vanuses 6...15 aastat ja 7-l keskkõrvapõletikuga lapsel vanuses 1...5 aastat. Nendes kahes kliinilises uuringus manustati asitromütsiini suukaudse suspensiooni annus 10 mg/kg 1. päeval ja seejärel 5 mg/kg 2. kuni 5. päeval. Pärast 5-päevast ravi olid AUC_{0-24} keskmised väärtused vastavalt 3,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ja 1,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. C_{max} -i keskmine väärtus ja T_{max} -i vastav keskmine väärtus olid lastel vanuses 6...15 aastat vastavalt 0,38 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ning 2,4 tundi ja lastel vanuses 1...5 aastat 0,22 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ja 1,9 tundi. C_{max} -i ja AUC_{0-24} keskmised väärtused on lastel vanuses 6...15 aastat 1,7 korda suuremad kui lastel vanuses 1...4 aastat.

Asitromütsiini suukaudse suspensiooni 10 mg/kg ööpäevase annuse 3 päevase kuuri farmakokineetikat hinnati ka 16-l bakteriaalse infektsiooniga lapsel vanuses 6 kuud...10 aastat. AUC_{0-24} keskmine väärtus oli 7 lapsel vanuses 2...4 aastat 2,90 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, samas kui 8 lapsel vanuses 5...10 aastat oli see väärtus 2,08 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Ühel lapsel vanuserühmas 6 kuud...2 aastat registreeriti AUC_{0-24} väike väärtus 0,74 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

Asitromütsiini üksikannuse farmakokineetikat ei ole uuritud 30 mg/kg annuse saanud lastel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei näidanud muid inimestele selgelt asjakohaseid kahjulikke toimeid, mida ei ole käesoleva ravimi omaduste kokkuvõtte teistes lõikudes juba käsitletud.

Siiski on pärast asitromütsiini mitme annuse manustamist täheldatud hiirte, rottide ja koerte erinevates kudedes fosfolipidoosi (fosfolipiidide rakusisest kuhjumist). Fosfolipidoosi on samas ulatuses täheldatud ka vastsündinud rottide ja koerte kudedes. Ilmnes, et see toime on pärast asitromütsiiniga ravi lõpetamist pöörduv. Selle leiu tähtsus inimestele ei ole üldiselt teada.

Loomkatsetes, milles uuriti embrüotoksilisi toimeid emasloomale mõõdukalt toksiliste annuste (2...3 korda suuremad kui täiskasvanutele soovitatav maksimaalne, kehapindalal põhinev ööpäevane annus 500 mg) manustamisel, ei täheldatud hiirtel ega rottidel mingeid teratogeenseid toimeid. Tuvastati, et asitromütsiin läbib platsentaarbarjääri. Asitromütsiini annuste 100 ja 200 mg kehakaalu kg kohta ööpäevas (2...3 korda suuremad annused kui täiskasvanutele soovitatav maksimaalne, kehapindalal põhinev ööpäevane annus 500 mg) manustamine põhjustas rottidel loodete luustumise ja emasloomade kehakaalu suurenemise kerget pidurdumist. Rottidel tehtud peri- ja postnataalsetes uuringutes täheldati kerget pidurdumist pärast ravi asitromütsiini annustega 200 mg/kg ööpäevas (3 korda suurem annus kui täiskasvanutele soovitatav maksimaalne, kehapindalal põhinev ööpäevane annus 500 mg).

PAKENDI INFOLEHT

Tahked suukaudsed ravimvormid (õhukese polümeerikattega tabletid ja kõvakapslid) (heaks kiidetud tugevused: 125 mg, 250 mg, 500 mg, 600 mg) ja dispergeeruvad tabletid (heaks kiidetud tugevused: 250 mg, 500 mg, 600 mg, 1000 mg)

1. Mis ravim on <väljamõeldud nimetus> ja milleks seda kasutatakse

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

<Väljamõeldud nimetus> sisaldab toimeainet asitromütsiini. Asitromütsiin on antibiootikum, mis kuulub makroliidantibiootikumide rühma, mis takistab toimeaine suhtes tundlike bakterite kasvu.

<Väljamõeldud nimetus> võetakse järgmiste infektsioonide (nakkuste) raviks.

Täiskasvanud ja noorukid kehakaaluga 45 kg ja rohkem:

- streptokokkide põhjustatud kurgumandliinfektsioon (tonsilliit) või kurguinfektsioon (farüngiit);
- siinuste ehk ninakõrvalkoobaste bakteriaalne infektsioon (sinusiit);
- keskkõrva bakteriaalsed infektsioonid (keskkõrvapõletik);
- kopsupõletik (olmetekkeline kopsupõletik, millesse ei haigestunud haiglas);
- naha ja nahaaluste kudede bakteriaalsed infektsioonid;
- Lyme'i tõve varane paikne vorm (migreeruv erüteem, mida põhjustab peamiselt puugihammustus);
- igemete bakteriaalsed infektsioonid (parodontiit) või mädapaise igemes (parodonti abstsess);
- *Chlamydia trachomatis*'e põhjustatud infektsioonid kusitis ja emakakaelas;
- *Neisseria gonorrhoeae* põhjustatud infektsioonid kusitis ja emakakaelas. <Väljamõeldud nimetus> tuleb kasutada kombinatsioonis teise antibiootikumiga, mille valib arst või apteeker;
- *Chlamydia trachomatis*'e põhjustatud krooniline eesnäärmepõletik;
- valulikke haavandeid põhjustav suguelundite bakteriaalne infektsioon (pehme šanker);
- *Mycobacterium avium*'i kompleksi põhjustatud infektsioonid kaugelarenenud HIV-infektsiooniga inimestel. <Väljamõeldud nimetus> tuleb kasutada kombinatsioonis teise antibiootikumi etambutooliga.

<Väljamõeldud nimetus> võetakse ka *Mycobacterium avium*'i kompleksi põhjustatud infektsioonide ennetamiseks HIV-infektsiooniga inimestel.

Täiskasvanud:

- bakteriaalsed infektsioonid hingamisteede pikaajalise põletikuga patsientidel (krooniline bronhiit);
- emaka, munajuhade ja munasarjade bakteriaalne infektsioon (väikevaagnapõletik), alati kombinatsioonis teis(t)e antibiootikumi(de)ga, mille valib arst või apteeker.

2. Mida on vaja teada enne <väljamõeldud nimetus> võtmist

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

<Väljamõeldud nimetus> ei tohi kasutada

- Kui olete asitromütsiini, erütromütsiini, ükskõik millise makroliid- või ketoliidantibiootikumi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui teil on või on kunagi olnud mõni allpool nimetatud seisunditest, pidage enne <väljamõeldud nimetus> võtmist nõu oma arsti või apteekriga:

- südameprobleemid (nt probleemid südamerütmiga või südamepuudulikkus) või vere väike kaaliumi- või magneesiumisisaldus: need seisundid võivad kaasa aidata asitromütsiiniga seostatavate südamega seotud tõsisete kõrvaltoimete tekkele;
- maksaprobleemid: arst peab võib-olla jälgima teie maksatalitlust või ravi lõpetama;
- raske kõhulahtisus pärast ükskõik millise teise antibiootikumi manustamist;
- paikne lihase nõrkus (*myasthenia gravis*), sest selle haiguse sümptomid võivad ravi ajal halveneda

- või kui te võtate tungaltera mis tahes derivaate, nt ergotamiini (kasutatakse migreeni raviks), sest neid ravimeid ei tohi koos <väljamõeldud nimetus> võtta.

Lõpetage selle ravimi võtmine ja võtke kohe ühendust oma arstiga (vt ka lõik 4 „Tõsised kõrvaltoimed“):

- kui tunnete, et teil tekib allergiline reaktsioon (nt hingamisraskus, näo või kurgu turse, lööve, villide teke);
- kui täheldate lõigus 4 kirjeldatud mis tahes sümptomeid, mis on seotud raskete nahareaktsioonidega, sh Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs, ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) ja äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos, millest on teatatud seoses asitromütsiini raviga;
- kui tunnete<väljamõeldud nimetus> võtmise ajal, et teil on südamerütmihäired või südamepekslemine, teil tekib pearinglus või te minestate;
- kui teil tekivad maksaprobleemide nähud (nt tume uriin, söögiisu kadumine või naha või silmavalgete muutumine kollaseks);
- kui teil tekib ravi ajal või pärast selle lõppu raske kõhulahtisus. Ärge võtke ilma arstiga nõu pidamata ühtegi ravimit kõhulahtisuse ravimiseks. Kui kõhulahtisus jätkub või tekib esimestel nädalatel pärast ravi uuesti, teavitage ka sellest oma arsti.

Superinfektsioon

Arst võib teid jälgida nende täiendavate bakteriaalsete või seeninfektsioonide nähtude suhtes, mida ei saa <väljamõeldud nimetus> ravida (superinfektsioon).

Sugulisel teel levivad infektsioonid

Arst võib teile teha analüüse, et välistada võimalik nakatumine sugulisel teel levivasse haigusse süüfilisse, sest vastasel juhul võib see märkamatuult progresseeruda ja selle diagnoosimine viibida. Lisaks alustab arst kõigi sugulisel teel levivate infektsioonide korral ravi edukuse jälgimiseks laboratoorsete järelkontrollianalüüsides tegemist.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimpreparaati ei ole soovitatav kasutada, kui:

- [Kui ravim on näidustatud väikevaagnapõletiku raviks täiskasvanutele] te olete alla 18 aasta vana ja teil on diagnoositud väikevaagnapõletik;
- [Kui ravim on näidustatud *Mycobacterium avium*'i kompleksi põhjustatud infektsioonide ravimiseks] te olete alla 12 aasta vana ja te olete nakatunud või teil on oht nakatuda *Mycobacterium avium*'i kompleksi kuuluvate organismide põhjustatud infektsiooni, mis tavaliselt ohustab HIV-iga inimesi, kellel on organismi kaitsesüsteem nõrk, sest ravimi ohutust ja efektiivsust ei ole nendel juhtudel uuritud.

Kui te kaalute alla 45 kg, siis on olemas teised asitromütsiini sisaldavad ravimpreparaadid, mida teil võib olla mugavam võtta

Muud ravimid ja <väljamõeldud nimetus>

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

<Väljamõeldud nimetus> võtmine samaaegselt mõnede teiste ravimitega võib põhjustada kõrvaltoimeid. Seetõttu on eriti oluline öelda oma arstile, kui te kasutate mõnda järgmist ravimit:

- atorvastatiin ja statiinide rühma kuuluvad muud ravimid (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks ja südamehaiguse, sh südameinfarkti ja insuldi ennetamiseks);
- tsüklosporiin (kasutatakse selleks, et organism ei tõukaks siiratud elundit ära);
- kolhitsiin (kasutatakse podagra ja perekondliku Vahemere palaviku raviks);
- dabigatraan (kasutatakse verehüüvete ehk trombide ennetamiseks ja raviks (antikoagulant));

- digoksiin (kasutatakse südamehaiguste raviks);
- varfariin või sarnased ravimid, mida kasutatakse vere hüübimise pärssimiseks (antikoagulandid);
- ravimid, mis võivad muuta südamelihase kokkutõmbed ja lõtvumise aeglasemaks kui tavaliselt (QT-pikenemine), nt järgmised ravimid:
 - kinidiin, prokainamiid, dofetiliid, amiodaroon ja sotalool (nendega ravitakse südame rütmihäireid ehk arütmiaid, sh siis, kui süda lööb liiga kiiresti või liiga aeglaselt);
 - pimosiid (kasutatakse psüühiliste haiguste raviks);
 - tsitalopraam (kasutatakse depressiooni raviks);
 - moksifloksatsiin ja levofloksatsiin (antibiootikumid);
 - tsisapriid (kasutatakse seedetrakti häirete raviks);
 - hüdroksüklorokviin või klorokviin (kasutatakse autoimmuunhaiguste, sh reumatoidartriidi raviks või malaaria raviks või ennetamiseks).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Arst otsustab, kas võite seda ravimit raseduse ajal võtta, alles siis, kui ta on teinud kindlaks, et kasu on suurem kui võimalikud riskid.

Imetamine

<Väljamõeldud nimetus> eritub rinnapiima. Arst otsustab, kas peate lõpetama rinnaga toitmise või vältima ravi <väljamõeldud nimetus>, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu teile.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

<Väljamõeldud nimetus> mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. On teatatud, et <väljamõeldud nimetus> põhjustab peeringlust, unisust ja krambihooge ning mõnel inimesel ka nägemis- ja kuulmisprobleeme. Need võimalikud kõrvaltoimed võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

<<Väljamõeldud nimetus> sisaldab {abiaine(te) nimetus}>

[Sellesse lõiku tuleb dokumentide kvaliteedi läbivaatamise vormi kohaselt lisada hoiatus kõigi abiainetete kohta, mis võivad põhjustada soovimatuid kõrvaltoimeid nt spetsiifiliste ainevahetushäiretega (nt fenüülketonuuria, fruktoositalumatus, glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, suhkroosi-isomaltasi puudulikkus) või allergiatega patsientidel. Kõik müügiloa hoidjad peavad nimetama oma ravimvormi(de) puhul kõik asjakohased abiained ja nendega seotud hoiatused.]

3. Kuidas <väljamõeldud nimetus> võtta

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

<Väljamõeldud nimetus> ööpäevas võetav kogus oleneb teil ravitavast bakteriaalsest infektsioonist ja konkreetsest ravikuurist, mida peate arsti või apteekri juhiste kohaselt järgima.

[Allolevas tabelis esitatud annustamissoovitused peavad olema kooskõlas lõigus 1 esitatud näidustustega; 5-päevase raviskeemi võib lisada ainult juhul, kui selle manustamiseks saab kasutada kõnealust ravimpreparaati, nt 250 mg tablette või 500 mg tablette, millel on tableti võrdseteks annusteks jagamiseks mõeldud poolitusjoon.]

Täiskasvanud ja noorukid kehakaaluga vähemalt 45 kg

Infektsioon	Ravikuur asitromütsiiniga
Streptokokkide põhjustatud kurgumandliinfektsioon (tonsilliit) või kurguinfektsioon (farüngiit)	Nende infektsioonide raviks on ette nähtud 3- või 5-päevane ravikuur ja <väljamõeldud nimetus> ööpäevas võetavad annused on nimetatud nende ravikuuride kirjeldustes allpool.
Siinuste ehk ninakõrvalkoobaste bakteriaalne infektsioon (sinusiit)	
Keskkõrva bakteriaalsed infektsioonid (keskkõrvapõletik)	<i>3-päevane ravikuur</i> 500 mg üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul
Bakteriaalsed infektsioonid hingamisteede pikaajalise põletikuga patsientidel (krooniline bronhiit)*	<i>5-päevane ravikuur</i> 500 mg esimesel ravipäeval ja seejärel 250 mg üks kord ööpäevas järgmise 4 päeva jooksul
Kopsupõletik (olmetekkeline kopsupõletik, millesse ei haigestunud haiglas) [#]	
Naha ja nahaaluste kudede bakteriaalsed infektsioonid	
Igemete bakteriaalsed infektsioonid (parodontiit) või mädapaise igemes (parodondi abstsess)	
Lyme'i tõve varane paikne vorm (migreeruv erüteem, mida põhjustab peamiselt puugihammustus)	1000 mg esimesel ravipäeval ja seejärel 500 mg üks kord ööpäevas järgmise 9 päeva jooksul
<i>Chlamydia trachomatis</i> 'e põhjustatud infektsioonid kusitis ja emakakaelas	1000 mg üksikannusena
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> põhjustatud infektsioonid kusitis ja emakakaelas. <Väljamõeldud nimetus> tuleb kasutada kombinatsioonis teise antibiootikumiga, mille valib arst või apteeker.	1000 mg või 2000 mg* üksikannusena
Emaka, munajuhade ja munasarjade bakteriaalne infektsioon (väikevaagnapõletik). <Väljamõeldud nimetus> tuleb kasutada kombinatsioonis teise antibiootikumiga, mille valib arst või apteeker* [#]	Ainult juhul, kui ravi alustati intravenoosse asitromütsiiniga. 250 mg üks kord ööpäevas kuni 7-päevase ravikuuri lõpuni
<i>Chlamydia trachomatis</i> 'e põhjustatud krooniline eesnäärmepõletik	500 mg ööpäevas 3 järjestikusel päeval nädalas kokku 3 nädala jooksul
Valulikke haavandeid põhjustav suguelundite bakteriaalne infektsioon (pehme šanker)	1000 mg üksikannusena
<i>Mycobacterium avium</i> 'i kompleksi põhjustatud infektsioonid kauglearenenud HIV-infektsiooniga inimestel. <Väljamõeldud nimetus> tuleb kasutada kombinatsioonis teise antibiootikumi etambutooliga	<500 mg> või <600 mg> üks kord ööpäevas
<i>Mycobacterium avium</i> 'i kompleksi põhjustatud infektsioonide ennetamine HIV-infektsiooniga inimestel	<1200 mg> või <1250 mg> üks kord nädalas
* Ainult täiskasvanud patsientidel.	
[#] Täiskasvanud patsientidel võib suukaudne ravi järgneda esmasele intravenoossele ravile.	

Kasutamine lastel ja noorukitel

Kui teie kehakaal on alla 45 kg <või te ei ole suuteline seda ravimpreparaati alla neelama>, pidage nõu oma arsti või apteekriga, sest saadaval on asitromütsiini sisaldavad teised ravimpreparaadid, mis võivad teile paremini sobida.

Manustamisviis

[Valida tuleb ravimpreparaadile asjakohane teave.]

[Tabletid (ilma poolitusjooneta)]

Suukaudseks kasutamiseks.

<Väljamõeldud nimetus> tuleb manustada suu kaudu ühekordse ööpäevase annusena. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos veega, kas koos toiduga või ilma. Ravimi võtmine vahetult enne einet võib aidata maol ravimit paremini taluda.

[Tabletid (ainult ravimi allaneelamise hõlbustamiseks mõeldud poolitusjoonega)]

Suukaudseks kasutamiseks.

<Väljamõeldud nimetus> tuleb manustada suu kaudu ühekordse ööpäevase annusena. Tablettidel olev poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, kui teil on raskusi selle tervelt allaneelamisega. Tabletipooled tuleb võtta kohe üksteise järel.

Tablette võib võtta koos toiduga või ilma. Ravimi võtmine vahetult enne einet võib aidata maol ravimit paremini taluda.

[Tabletid (annuse kohandamiseks mõeldud poolitusjoonega)]

Suukaudseks kasutamiseks.

<Väljamõeldud nimetus> tuleb manustada suu kaudu ühekordse ööpäevase annusena. Tablette võib võtta koos toiduga või ilma. Ravimi võtmine vahetult enne einet võib aidata maol ravimit paremini taluda.

Tabletid saab jagada kaheks võrdseks osaks, mida saab kasutada annuse kohandamiseks, nagu arst või apteeker on teile selgitanud.

[Kõvakapslid]

Suukaudseks kasutamiseks.

<Väljamõeldud nimetus> tuleb manustada suu kaudu ühekordse ööpäevase annusena. Kapslid tuleb alla neelata tervelt koos veega. Kapslid tuleb võtta vähemalt üks tund enne või kaks tundi pärast einet.

[Dispergeeruvad tabletid (koos andmetega kokkusobivuse ja vedeliku koguse kohta)]

Suukaudseks kasutamiseks pärast dispergeerimist.

Seda ravimpreparaati tuleb võtta suu kaudu ühekordse ööpäevase annusena. Muutke terve tablett manustamiskõlblikuks, lisades sellele vahetult enne manustamist piisavas koguses (vähemalt 30 ml) puhast joogivett või apelsini- või õunamahla. Segage hoolikalt, kuni tablett on korralikult lahustunud, ja neelake alla. Kui klaasi jääb veidi suspensiooni, lisage sellele väike kogus vett, keerutage klaasi ja neelake ülejäänud suspensioon alla.

Suspensiooni võib võtta koos toiduga või ilma. Ravimi võtmine vahetult enne einet võib aidata maol ravimit paremini taluda.

[Dispergeeruvad tabletid (ilma andmeteta kokkusobivuse ja vedeliku koguse kohta)]

Suukaudseks kasutamiseks pärast dispergeerimist.

Seda ravimpreparaati tuleb võtta suu kaudu ühekordse ööpäevase annusena. Muutke terve tablett vahetult enne manustamist klaasis puhta joogiveega manustamiskõlblikuks. Segage hoolikalt, kuni tablett on korralikult lahustunud, ja neelake alla. Kui klaasi jääb veidi suspensiooni, lisage sellele väike kogus vett, keerutage klaasi ja neelake ülejäänud suspensioon alla. Suspensiooni võib võtta koos toiduga või ilma. Ravimi võtmine vahetult enne einet võib aidata maol ravimit paremini taluda.

Kui te võtate <väljamõeldud nimetus> rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate <väljamõeldud nimetus> rohkem, kui ette nähtud, võib teie enesetunne halveneda. Üleannustamise tüüpilised nähud on oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja iiveldus. Teatage sellest kohe oma arstile või võtke ühendust lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga.

Kui te unustate <väljamõeldud nimetus> võtta

Kui te unustate <väljamõeldud nimetus> võtta, võtke see niipea, kui saate, tingimusel et teete seda vähemalt 12 tundi enne järgmise annuse plaanipärase võtmise aega. Kui järgmise annuse võtmiseni on alla 12 tunni, ärge võtke vahelejäanud annust ja võtke järgmine annus tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate <väljamõeldud nimetus> võtmise

Kui te lõpetate <väljamõeldud nimetus> võtmise liiga vara, võib infektsioon tagasi tulla. Võtke <väljamõeldud nimetus> raviperioodi lõpuni isegi juhul, kui teie enesetunne hakkab paranema.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Lõpetage <väljamõeldud nimetus> kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole, kui märkate endal ükskõik millist järgmist sümptomit:

- äkki tekkiv vilistav hingamine; hingamisraskused; silmalaugude, näo või huulte turse; lööve või sügelus, eriti kui see haarab kogu keha (anafülaktiline reaktsioon, esinemissagedus teadmata);
- kiire või ebakorrapärane südame töö (südame arütmia või *torsades de pointes*, tahhükardia, esinemissagedus teadmata);
- tume uriin, söögiisu kadumine või naha või silmavalgete muutumine kollaseks, mis on maksahäirete nähud (maksapuudulikkus või maksanekroos (esinemissagedus teadmata), hepatiit* (aeg-ajalt: võib esineda 1 inimesel 100-st));
- raske kõhulahtisus koos valulike soolespasmidega, veri roojas ja/või palavik võivad tähendada, et teil on jämesoole infektsioon (antibiootikumiga seostatav koliit, esinemissagedus teadmata). Ärge võtke roojamissagedust vähendavaid kõhulahtisuse vastaseid ravimeid (antiperistaltikumid);
- kehatüvele tekkivad punakad tasased märklauasarnased või ümmargused laigud, mille keskel on sageli villid; naha koorumine; haavandid suus, kurgus, ninas, suguelunditel ja silmades. Neile tõsistele nahalöövetele võivad eelneeda palavik ja gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom[#] või toksiline epidermise nekrolüüs, esinemissagedus teadmata);
- laialtulatav lööve, kõrge kehatemperatuur ja suurenenud lümfisõlmed (DRESS-sündroom või ravimi ülitundlikkusreaktsioon, harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st));
- punane ketendav laialtulatav lööve koos nahaaluste külmude ja villidega, millega kaasneb palavik. Sümptomid tekivad tavaliselt ravi alustamisel (äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos, harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)).

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- kõhulahtisus;
- ebamugavustunne kõhus*.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- peavalu;
- oksendamine, kõhuvalu[#], iiveldus[#];
- muutused vereanalüüsi tulemustes (lümfotsüütide arvu vähenemine, eosinofiilide arvu suurenemine, basofiilide arvu suurenemine, monotsüütide arvu suurenemine, neutrofiilide arvu suurenemine, vere bikarbonaadisisalduse vähenemine).

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- soor (kandidiaas) – suu ja tupe seeninfektsioon, muud seeninfektsioonid;
- kopsupõletik, kurgu bakteriaalne infektsioon, seedetrakti põletik, hingamishäired, nina limaskesta põletik, tupeinfektsioon;
- vere valgeliblede arvu muutused (leukopeenia, neutropeen, eosinofiilia);
- vereliistakute arvu suurenemine;
- kõigi vererakkude osakaalu vähenemine vere kogumahu (hematokriti väärtuse vähenemine);
- allergilised reaktsioonid, käe- ning jalalabade ja näo turse (angioödeem);
- isutus[#];
- närvilisus, unehäired (insomnia);
- pearinglus[#], unisus (somnolentsus), maitsetundlikkuse muutus (düsgeusia)[#], torkimistunne või tuimus (paresteesia)[#];
- nägemishäire[#];
- kõrvakahjustus;
- peapööritustunne (vertiigo);
- oma südamelöökide tundmine (südamepekslemine);
- kuumahood;
- järsku tekkiv vilistav hingamine, ninaverejooks;
- kõhukinnisus, kõhupuhitus[#], seedehäired (düspepsia), maolimaskesta põletik (gastriit), neelamisraskus (düsfaagia), kõhupaistetus, suukuivus, röhitsused, suuhaavandid, suurenenud süljeeritus;
- lööve[#], sügelus[#], nõgestõbi (urtikaaria), nahapõletik (dermatiit), nahakuivus, liighigistamine (hüperhidroos);
- liigeste turse ja valu (osteoartriit), lihasevalu, seljavalu, kaelavalu;
- valulik urineerimine (düsuuria), neeruvalu;
- ebaregulaarne menstruatsiooniveritsus (metrorraagia), munandite kahjustus;
- turse vedeliku kogunemise tõttu organismi kudedesse, eriti näol, pahkludel ja jalalabadel;
- nõrkus, väsimus[#], üldine halb enesetunne, palavik;
- valu rinnus, valu;
- kõrvalekalded laboratoorsete analüüsides tulemustes (nt vere- või maksaanalüüsid);
- protseduurijärgne tüsistus.

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- ärrituse tunne;
- maksaprobleemid, naha või silmavalgete muutumine kollaseks;
- suurenenud tundlikkus päikesevalguse suhtes[#].

Teadmata (esinemissagedust saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- vere punaliblede arvu vähenemine vererakkude lagunemise kiirenemise tõttu, mis võib põhjustada väsimust ja naha kahvatust (hemolüütiline aneemia);
- vereliistakute arvu vähenemine, mis võib põhjustada veritsust ja verevalumeid (trombotsütopeen);
- viha-, agressiivsuse tunne; hirmu- ja mure (ärevus); äge segasusseisund (*deliirium*);
- hallutsinatsioonid;
- minestamine (sünkoop);
- krambid;
- puute-, valu- ja temperatuuritundlikkuse vähenemine (hüpesteesia)[#];

- hüperaktiivsuse tunne;
- lõhnatundlikkuse muutused (anosmia, parosmia);
- maitsetundlikkuse täielik kadumine (ageusia);
- lihase nõrkus (*myasthenia gravis*);
- kõrvalekalded südame töös, mis on näha elektrokardiogrammil (EKG) (QT-pikenemine);
- kurtus[#], kuulmise halvenemine[#] või helin kõrvus (tinnitus)[#];
- madal vererõhk;
- kõhunäärmepõletik, mis põhjustab tugevat kõhu- ja seljavalu (pankreatiit);
- keele värvuse muutus;
- liigesevalu (artralgia)[#];
- neerupõletik (interstitsiaalne nefriit) ja neerupuudulikkus.

*[Teave *Mycobacterium avium*'i kompleksi põhjustatud infektsioonide ravi ja/või ennetamisega seotud kõrvaltoimete kohta tuleb lisada ainult juhul, kui ravimpreparaat on selleks raviks näidustatud.]*

* Neid kõrvaltoimeid täheldati ainult siis, kui asitromütsiini manustati *Mycobacterium avium*'i kompleksi põhjustatud infektsiooni ennetamiseks või raviks HIV-iga inimestel, kellel immuunsüsteem ei ole piisavalt taastunud.

Need kõrvaltoimed esinesid sagedamini asitromütsiini manustamisel *Mycobacterium avium*'i kompleksi põhjustatud infektsiooni ennetamiseks või raviks HIV-iga inimestel, kellel immuunsüsteem ei ole piisavalt taastunud.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Vedelad suukaudsed ravimvormid (suukaudse suspensiooni pulber (pudelis) (heaks kiidetud tugevused: 20 mg/ml, 40 mg/ml) või (kotikeses) (heaks kiidetud tugevused: 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 1000 mg) või (suukaudse suspensiooni graanulid pudelis) (heaks kiidetud tugevus: 40 mg/ml)

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine. Näidustused tuleb lisada ainult juhul, kui ravimpreparaat on konkreetse seisundi puhul juba heaks kiidetud.

Järgmisi näidustusi käsitlev tekst tuleb eemaldada:

- *Helicobacter pylori põhjustatud gastroduodenaalsed infektsioonid;*
- *(mõõduka) hariliku akne ravi;*
- *eosinofiilse ja mitteeosinofiilse astma ägenemise ennetamine.]*

<Väljamõeldud nimetus> on näidustatud järgmiste infektsioonide raviks (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Lapsed vanuses 6 kuud ja vanemad kehakaaluga alla 45 kg:

- streptokokkide põhjustatud äge tonsilliit ja farüngiit;
- äge bakteriaalne sinusiit;
- äge bakteriaalne keskkõrvapõletik;
- olmetekkeline kopsupõletik;
- naha ja nahaaluskoe ägedad bakteriaalsed infektsioonid;
- migreeruv erüteem (Lyme'i tõve varane paikne vorm);
- parodondi abstsessid ja parodontiit.

Täiskasvanud ja noorukid kehakaaluga vähemalt 45 kg, kes ei ole suutelised alla neelama tahkeid ravimvorme

Lisaks eespool loetletutele on see ravimpreparaat näidustatud ka järgmiste seisundite raviks:

- *Chlamydia trachomatis*'e põhjustatud kusitipõletik ja emakakaelapõletik;
- *Neisseria gonorrhoeae* põhjustatud kusitipõletik ja emakakaelapõletik, kombinatsioonis teise sobiva antibakteriaalse ravimiga (nt tseftriaksooniga);
- *Chlamydia trachomatis*'e põhjustatud krooniline eesnäärmepõletik;
- pehme šanker;
- *Mycobacterium avium*'i kompleksi põhjustatud dissemineerunud infektsioon kaugelarenenud HIV-infektsiooniga inimestel, kombinatsioonis etambutooliga;
- *Mycobacterium avium*'i kompleksi põhjustatud infektsiooni ennetamine HIV-iga inimestel, kellel immuunsus ei ole piisavalt taastunud;
- täiskasvanud patsientidele, kellel on kroonilise bronhiidi ägenemine või väikevaagnapõletik, viimase korral alati kombinatsioonis teis(t)e sobiva(te) antibakteriaalse(te) ravimi(te)ga (nt metronidasooliga).

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

Annustamine

Lapsed vanuses 6 kuud ja vanemad kehakaaluga alla 45 kg

[Suukaudse suspensiooni pulber pudelis, 20 mg/ml ja 40 mg/ml, ja suukaudse suspensiooni graanulid, 40 mg/ml, tabelisse tuleb lisada annustamine ainult kooskõlas lõigus 4.1 esitatud heaks kiidetud näidustustega.]

Asitromüsiini tuleb manustada ööpäevase üksikannusena (vt tabel 1).

Tabel 1. Annustamissoovitused lastele vanuses 6 kuud ja vanemad kehakaaluga alla 45 kg

Näidustus	Asitromütsiini manustamisskeem
Äge bakteriaalne sinusiit Olmetekkeline kopsupõletik Naha ja nahaaluskoe ägedad bakteriaalsed infektsioonid Parodondi abstsessid ja parodontiit	10 mg/kg ööpäevas 3 päeva jooksul või 10 mg/kg 1. päeval, seejärel 5 mg/kg ööpäevas 2. kuni 5. päeval
Äge bakteriaalne keskkõrvapõletik	Üksikannus 30 mg/kg või 10 mg/kg ööpäevas 3 päeva jooksul või 10 mg/kg 1. päeval, seejärel 5 mg/kg ööpäevas 2. kuni 5. päeval
Streptokokkide põhjustatud äge tonsilliit ja farüngiit	20 mg/kg ööpäevas 3 päeva jooksul või 12 mg/kg ööpäevas 5 päeva jooksul
Migreeruv erüteem (Lyme'i tõve varane paikne vorm)	20 mg/kg üks kord ööpäevas esimesel päeval, seejärel 10 mg/kg üksikannus 2. kuni 10. päeval
Iga näidustuse korral tuleb arvesse võtta uuendatud ravijuhendites esitatud soovitusi raviskeemide, annuste ja ravi kestuse kohta.	

Asitromütsiini ööpäevane annus ei tohi olla suurem kui täiskasvanute ööpäevane annus 500 mg, välja arvatud 1-päevane ravikuur (üksikannus) ägeda bakteriaalse keskkõrvapõletiku korral, kui maksimaalne koguannus ei tohi olla suurem kui 1500 mg. Maksimaalne soovitatav koguannus on lastel kehakaaluga alla 45 kg mis tahes ravi korral 1500 mg, välja arvatud 5-päevane raviskeem streptokokkide põhjustatud ägeda tonsilliidi ja farüngiidi ning migreeruva erüteemi (Lyme'i tõve varane paikne vorm) korral. Vt tabel 2.

Tabel 2. Asitromütsiini maksimaalne soovitatav ööpäevane annus iga raviskeemi korral

Kehakaal (kg)	Asitromütsiini maksimaalne annus ööpäevas				
	5 mg/kg (5-päevase raviskeemi 2. kuni 5. päev)	10 mg/kg (3-päevase raviskeemi või 5-päevase raviskeemi 1. päev, 10-päevase raviskeemi 2. kuni 10. päev migreeruva erüteemi korral)	12 mg/kg (5-päevane raviskeem streptokokkide põhjustatud farüngotonsilliidi korral)	20 mg/kg (3-päevane raviskeem streptokokkide põhjustatud farüngotonsilliidi korral, 10-päevase raviskeemi 1. päev migreeruva erüteemi korral)	30 mg/kg (üksikannusega raviskeem ägeda keskkõrvapõletiku korral)
7	35 mg	70 mg	84 mg	140 mg	210 mg
8	40 mg	80 mg	96 mg	160 mg	240 mg
9	45 mg	90 mg	108 mg	180 mg	270 mg
10	50 mg	100 mg	120 mg	200 mg	300 mg
11	55 mg	110 mg	132 mg	220 mg	330 mg
12	60 mg	120 mg	144 mg	240 mg	360 mg
13	65 mg	130 mg	156 mg	260 mg	390 mg
14	70 mg	140 mg	168 mg	280 mg	420 mg

15	75 mg	150 mg	180 mg	300 mg	450 mg
16...25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26...35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg [#]	900 mg
36...< 45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg [#]	1200 mg

[#] Ei tohi ületada täiskasvanute maksimaalset ööpäevast annust 500 mg.

Eespool nimetatud annuste saamiseks manustatavad kogused on esitatud tabelis 3.

[Suukaudse suspensiooni pulber pudelites, 20 mg/ml; 0,5 ml gradueeringuga manustamisvahendi kasutamisel]

Tabel 3. Suukaudse suspensiooni (20 mg/ml) maksimaalsed soovitatavad annused ööpäevas ja nendele vastavad kogused lastele vanuses 6 kuud ja vanemad kehakaaluga alla 45 kg

Kehakaal (kg)	Asitromütsiini maksimaalne annus ööpäevas				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
7	2,00 ml (40 mg) ⁺	3,50 ml (70 mg)	4,50 ml (90 mg) ⁺⁺	7,00 ml (140 mg) [*]	10,50 ml (210 mg) [*]
8	2,00 ml (40 mg)	4,00 ml (80 mg)	5,00 ml (100 mg) ⁺⁺	8,00 ml (160 mg) [*]	12,00 ml (240 mg) [*]
9	2,50 ml (50 mg) ⁺	4,50 ml (90 mg)	5,50 ml (110 mg) ^{++*}	9,00 ml (180 mg) [*]	13,50 ml (270 mg) [*]
10	2,50 ml (50 mg)	5,00 ml (100 mg)	6,00 ml (120 mg) [*]	10,00 ml (200 mg) [*]	15,0 ml (300 mg) [*]
11	3,00 ml (60 mg) ⁺	5,50 ml (110 mg) [*]	6,50 ml (130 mg) ^{++*}	11,00 ml (220 mg) [*]	16,50 ml (330 mg) [*]
12	3,00 ml (60 mg)	6,00 ml (120 mg) [*]	7,50 ml (150 mg) ^{++*}	12,00 ml (240 mg) [*]	18,00 ml (360 mg) [*]
13	3,50 ml (70 mg) ⁺	6,50 ml (130 mg) [*]	8,00 ml (160 mg) ^{++*}	13,00 ml (260 mg) [*]	19,50 ml (390 mg) [*]
14	3,50 ml (70 mg)	7,00 ml (140 mg) [*]	8,50 ml (170 mg) ^{++*}	14,00 ml (280 mg) [*]	21,00 ml (420 mg) [*]
15	4,00 ml (80 mg) ⁺	7,50 ml (150 mg) [*]	9,00 ml (180 mg) [*]	15,00 ml (300 mg) [*]	22,50 ml (450 mg) [*]
16...25	5,00 ml (100 mg)	10,00 ml (200 mg) [*]	12,50 ml (250 mg) [*]	20,00 ml (400 mg) [*]	30,00 ml (600 mg) [*]
26...35	7,50 ml (150 mg) [*]	15,00 ml (300 mg) [*]	17,50 ml (350 mg) [*]	25,00 ml (500 mg) ^{*#}	45,00 ml (900 mg) [*]
36...< 45	10,00 ml (200 mg) [*]	20,00 ml (400 mg) [*]	22,50 ml (450 mg) [*]	25,00 ml (500 mg) ^{*#}	60,00 ml (1200 mg) [*]

⁺ Annus 5 mg/kg: soovitatavad annused on 1,75 ml (35 mg); 2,25 ml (45 mg); 2,75 ml (55 mg); 3,25 ml (65 mg) ja 3,75 ml (75 mg), mida saab manustada ainult 0,25 ml gradueeringuga suusüstlaga. 0,50 ml gradueeringuga suusüstlaga manustamisel õige manustatava annuse saamiseks on need väärtused ümardatud.

⁺⁺ Annus 12 mg/kg: soovitatavad annused on 4,20 ml (84 mg); 4,8 ml (96 mg); 5,4 ml (108 mg); 6,6 ml (132 mg); 7,2 ml (144 mg); 7,8 ml (156 mg) ja 8,4 ml (168 mg), mida saab manustada ainult 0,20 ml gradueeringuga suusüstlaga. 0,50 ml gradueeringuga suusüstlaga manustamisel õige manustatava annuse saamiseks on need väärtused ümardatud.

^{*} Nende patsientide ravimiseks on kõige sobivam asitromütsiini 40 mg/ml (200 mg / 5 ml) suukaudse suspensiooni pulber.

[#] Ei tohi ületada täiskasvanute maksimaalset ööpäevast annust 500 mg.

[Suukaudse suspensiooni pulber pudelites, 40 mg/ml; 0,25 ml gradueeringuga manustamisvahendi kasutamisel]

Tabel 3. Suukaudse suspensiooni (40 mg/ml) maksimaalsed soovitatavad annused ööpäevas ja nendele vastavad kogused lastele vanuses 6 kuud ja vanemad kehakaaluga alla 45 kg

Kehakaal (kg)	Asitromütsiini maksimaalne annus ööpäevas				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
7	1,00 ml (40 mg)+*	1,75 ml (70 mg)*	2,25 ml (90 mg)++	3,50 ml (140 mg)	5,25 ml (210 mg)
8	1,00 ml (40 mg)*	2,00 ml (80 mg)*	2,50 ml (100 mg)++	4,00 ml (160 mg)	6,00 ml (240 mg)
9	1,25 ml (50 mg)+*	2,25 ml (90 mg)	2,75 ml (110 mg)++	4,50 ml (180 mg)	6,75 ml (270 mg)
10	1,25 ml (50 mg)*	2,50 ml (100 mg)	3,00 ml (120 mg)	5,00 ml (200 mg)	7,50 ml (300 mg)
11	1,50 ml (60 mg)+*	2,75 ml (110 mg)	3,25 ml (130 mg)++	5,50 ml (220 mg)	8,25 ml (330 mg)
12	1,50 ml (60 mg)*	3,00 ml (120 mg)	3,75 ml (150 mg)++	6,00 ml (240 mg)	9,00 ml (360 mg)
13	1,75 ml (70 mg)+*	3,25 ml (130 mg)	4,00 ml (160 mg)++	6,50 ml (260 mg)	9,75 ml (390 mg)
14	1,75 ml (70 mg)*	3,50 ml (140 mg)	4,25 ml (170 mg)++	7,00 ml (280 mg)	10,50 ml (420 mg)
15	2,00 ml (80 mg)+*	3,75 ml (150 mg)	4,50 ml (180 mg)	7,50 ml (300 mg)	11,25 ml (450 mg)
16...25	2,50 ml (100 mg)	5,00 ml (200 mg)	6,25 ml (250 mg)	10,00 ml (400 mg)	15,00 ml (600 mg)
26...35	3,75 ml (150 mg)	7,50 ml (300 mg)	8,75 ml (350 mg)	12,50 ml (500 mg)#	22,50 ml (900 mg)
36...< 45	5,00 ml (200 mg)	10,00 ml (400 mg)	11,25 ml (450 mg)	12,50 ml (500 mg)#	30,00 ml (1200 mg)

+ Annus 5 mg/kg: soovitatavad annused on 0,875 ml (35 mg); 1,125 ml (45 mg); 1,375 ml (55 mg); 1,625 ml (65 mg) ja 1,875 ml (75 mg). Õige manustatava annuse saamiseks on need väärtused ümardatud.

++ Annus 12 mg/kg: soovitatavad annused on 2,10 ml (84 mg); 2,40 ml (96 mg); 2,70 ml (108 mg); 3,30 ml (132 mg); 3,60 ml (144 mg); 3,9 ml (156 mg) ja 4,2 ml (168 mg). Õige manustatava annuse saamiseks on need väärtused ümardatud.

* Nende patsientide ravimiseks on kõige sobivam asitromütsiini 20 mg/ml (100 mg / 5 ml) suukaudse suspensiooni pulber.

Ei tohi ületada täiskasvanute maksimaalset ööpäevast annust 500 mg.

[Suukaudse suspensiooni pulber pudelites, 20 mg/ml ja 40 mg/ml, suukaudse suspensiooni graanulid 40 mg/ml]

Täiskasvanud ja noorukid kehakaaluga vähemalt 45 kg, kes ei ole suutelised alla neelama tahkeid ravimvorme

Asitromütsiini tuleb manustada ühekordse ööpäevase annusena (vt tabel 4).

Tabel 4. Annustamissoovitused täiskasvanutele ja noorukitele kehakaaluga vähemalt 45 kg, kes ei ole suutelised alla neelama tahkeid ravimvorme

Näidustus	Asitromütsiini manustamisskeem
-----------	--------------------------------

Streptokokkide põhjustatud äge tonsilliit ja farüngiit	
Äge bakteriaalne sinusiit	500 mg ööpäevas 3 päeva jooksul
Äge bakteriaalne keskkõrvapõletik	või
Kroonilise bronhiidi ägenemine*	500 mg 1. päeval, seejärel 250 mg ööpäevas 2. kuni 5. päeval
Olmetekkeline kopsupõletik [#]	
Naha ja nahaaluskoe ägedad bakteriaalsed infektsioonid	
Parodondi abstsessid ja parodontiit	
Migreeruv erüteem (Lyme'i tõve varane paikne vorm)	1000 mg 1. päeval, seejärel 500 mg ööpäevas 2. kuni 10. päeval
<i>Chlamydia trachomatis</i> 'e põhjustatud kusitipõletik ja emakakaelapõletik	1000 mg üksikannusena
- <i>Neisseria gonorrhoeae</i> põhjustatud kusitipõletik ja emakakaelapõletik, kombinatsioonis teise sobiva antibakteriaalse ravimiga (nt tseftriaksooniga)	1000 mg või 2000 mg* üksikannusena
<i>Chlamydia trachomatis</i> 'e põhjustatud krooniline eesnäärmepõletik	500 mg ööpäevas 3 järjestikusel päeval nädalas 3 nädala jooksul (koguannus 4500 mg)
Pehme šanker	1000 mg üksikannusena
<i>Mycobacterium avium</i> 'i kompleksi põhjustatud dissemineerunud infektsiooni ravi kaugelearenenud HIV-infektsiooniga inimestel (kombinatsioonis etambutooliga)	600 mg üks kord ööpäevas
<i>Mycobacterium avium</i> 'i kompleksi põhjustatud infektsioonide ennetamine HIV-iga inimestel, kellel immuunsus ei ole piisavalt taastunud	1200 mg üks kord nädalas
Väikevaagnapõletik, kombinatsioonis teis(te) sobiva(te) antibakteriaalse(te) ravimi(te)ga (nt metronidasooliga)* ⁺	Ainult üleminekul suukaudsele manustamisviisile pärast intravenoosset manustamist, kui on kliiniliselt näidustatud: 250 mg üks kord ööpäevas kuni 7-päevase ravikuuri lõpuni
* Ainult täiskasvanute raviks. [#] Täiskasvanutel võib intravenoossele ravile järgneda ka suukaudne ravi kuni 7- või 10-päevase täieliku ravikuuri lõpuni, kui see on kliiniliselt näidustatud (täpne teave vt asitromütsiini i.v. ravimvormide ravimi omaduste kokkuvõte). ⁺ Suukaudselt manustatavat asitromütsiini ei tohi kasutada väikevaagnapõletiku esmaseks raviks (täpne teave vt asitromütsiini i.v. ravimvormide ravimi omaduste kokkuvõte). Iga näidustuse korral tuleb arvesse võtta uuendatud ravijuhendites esitatud soovitusi raviskeemide, annuste ja ravi kestuse kohta.	

[Suukaudse suspensiooni pulber kotikestes]

Lapsed vanuses 6 kuud ja vanemad kehakaaluga alla 45 kg

Asitromütsiini tuleb manustada ööpäevase üksikannusena (vt tabel 1).

Tabel 1. Annustamissoovitused lastele vanuses 6 kuud ja vanemad kehakaaluga alla 45 kg

Näidustus	Asitromütsiini manustamisskeem
Äge bakteriaalne sinusiit Olmetekkeline kopsupõletik Naha ja nahaaluskoe ägedad bakteriaalsed infektsioonid Parodondi abstsessid ja parodontiit	10 mg/kg ööpäevas 3 päeva jooksul või 10 mg/kg 1. päeval, seejärel 5 mg/kg ööpäevas 2. kuni 5. päeval
Äge bakteriaalne keskkõrvapõletik	Üksikannus 30 mg/kg või 10 mg/kg ööpäevas 3 päeva jooksul või 10 mg/kg 1. päeval, seejärel 5 mg/kg ööpäevas 2. kuni 5. päeval
Streptokokkide põhjustatud äge tonsilliit ja farüngiit	20 mg/kg ööpäevas 3 päeva jooksul või 12 mg/kg ööpäevas 5 päeva jooksul
Migreeruv erüteem (Lyme'i tõve varane paikne vorm)	20 mg/kg üks kord ööpäevas esimesel päeval, seejärel 10 mg/kg üksikannus 2. kuni 10. päeval
Iga näidustuse korral tuleb arvesse võtta uuendatud ravijuhendites esitatud soovitusi raviskeemide, annuste ja ravi kestuse kohta.	

Asitromütsiini ööpäevane annus ei tohi olla suurem kui täiskasvanute ööpäevane annus 500 mg, välja arvatud 1-päevane ravikuur (üksikannus) ägeda bakteriaalse keskkõrvapõletiku korral, kui maksimaalne koguannus ei tohi olla suurem kui 1500 mg. Maksimaalne soovitatav koguannus on lastel kehakaaluga alla 45 kg mis tahes ravi korral 1500 mg, välja arvatud 5-päevane raviskeem streptokokkide põhjustatud ägeda tonsilliidi ja farüngiidi ning migreeruva erüteemi (Lyme'i tõve varane paikne vorm) korral. Vt tabel 2.

Suukaudse suspensiooni pulbrit kotikeses ei tohi kasutada lastel kehakaaluga alla 16 kg, kuna puuduvad nõuetekohased tugevused (vt tabel 2). Nendel lastel tuleb kasutada suukaudse suspensiooni pulbrit pudelis või muid sobivaid ravimvorme.

Tabel 2. Asitromütsiini maksimaalne soovitatav ööpäevane annus iga raviskeemi korral

Kehakaal (kg)	Asitromütsiini maksimaalne annus ööpäevas				
	5 mg/kg (5-päevase raviskeemi 2. kuni 5. päev)	10 mg/kg (3-päevase raviskeemi või 5-päevase raviskeemi 1. päev, 10-päevase raviskeemi 2. kuni 10. päev migreeruva erüteemi korral)	12 mg/kg (5-päevane raviskeem streptokokkide põhjustatud farüngotonsilliidi korral)	20 mg/kg (3-päevane raviskeem streptokokkide põhjustatud farüngotonsilliidi korral, 10-päevase raviskeemi 1. päev migreeruva erüteemi korral)	30 mg/kg (üksikannusega raviskeem ägeda keskkõrvapõletiku korral)

16...25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26...35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg#	900 mg
36...< 45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg#	1200 mg

Ei tohi ületada täiskasvanute maksimaalset ööpäevast annust 500 mg.

Täiskasvanud ja noorukid kehakaaluga vähemalt 45 kg, kes ei ole suutelised alla neelama tahkeid ravimvorme

Asitromütsiini tuleb manustada ühekordse ööpäevase annusena (vt tabel 3).

Tabel 3. Annustamissoovitused täiskasvanutele ja noorukitele kehakaaluga vähemalt 45 kg, kes ei ole suutelised alla neelama tahkeid ravimvorme

Näidustus	Asitromütsiini manustamisskeem
Streptokokkide põhjustatud äge tonsilliit ja farüngiit	
Äge bakteriaalne sinusiit	500 mg ööpäevas 3 päeva jooksul
Äge bakteriaalne keskkõrvapõletik	või
Kroonilise bronhiidi ägenemine*	500 mg 1. päeval, seejärel 250 mg ööpäevas 2. kuni 5. päeval
Olmetekkeline kopsupõletik [#]	
Naha ja nahaaluskoe ägedad bakteriaalsed infektsioonid	
Parodondi abstsessid ja parodontiit	
Migreeruv erüteem (Lyme'i tõve varane paikne vorm)	1000 mg 1. päeval, seejärel 500 mg ööpäevas 2. kuni 10. päeval
<i>Chlamydia trachomatis</i> 'e põhjustatud kusitipõletik ja emakakaelapõletik	1000 mg üksikannusena
- <i>Neisseria gonorrhoeae</i> põhjustatud kusitipõletik ja emakakaelapõletik, kombinatsioonis teise sobiva antibakteriaalse ravimiga (nt tseftriaksooniga)	1000 mg või 2000 mg* üksikannusena
<i>Chlamydia trachomatis</i> 'e põhjustatud krooniline eesnäärmepõletik	500 mg ööpäevas 3 järjestikusel päeval nädalas 3 nädala jooksul (koguannus 4500 mg)
Pehme šanker	1000 mg üksikannusena
<i>Mycobacterium avium</i> 'i kompleksi põhjustatud dissemineerinud infektsiooni ravi kauglearenenud HIV-infektsiooniga inimestel (kombinatsioonis etambutooliga)	600 mg üks kord ööpäevas
<i>Mycobacterium avium</i> 'i kompleksi põhjustatud infektsioonide ennetamine HIV-iga inimestel, kellel immuunsus ei ole piisavalt taastunud	1200 mg üks kord nädalas
Väikevaagnapõletik, kombinatsioonis teis(te) sobiva(te) antibakteriaalse(te) ravimi(te)ga (nt metronidasooliga)*+	Ainult üleminekul suukaudsele manustamisviisile pärast intravenooset manustamist, kui on kliiniliselt näidustatud:

	250 mg üks kord ööpäevas kuni 7-päevase ravikuuri lõpuni
* Ainult täiskasvanute raviks. # Täiskasvanutel võib intravenoossele ravile järgneda ka suukaudne ravi kuni 7- või 10-päevase täieliku ravikuuri lõpuni, kui see on kliiniliselt näidustatud (täpne teave vt asitromütsiini i.v. ravimvormide ravimi omaduste kokkuvõte). + Suukaudselt manustatavat asitromütsiini ei tohi kasutada väikevaagnapõletiku esmaseks raviks (täpne teave vt asitromütsiini i.v. ravimvormide ravimi omaduste kokkuvõte). Iga näidustuse korral tuleb arvesse võtta uuendatud ravijuhendites esitatud soovitusi raviskeemide, annuste ja ravi kestuse kohta.	

Vahelejäänud annus

Kui vahelejäänud annusest on möödunud 12 tundi või vähem, tuleb patsiendile soovitada annus võtta niipea kui võimalik ja seejärel võtta järgmine annus tavapäraselt ettenähtud ajal. Kui annuse võtmiseks tavapäraselt ettenähtud ajast on möödunud rohkem kui 12 tundi, tuleb patsiendil soovitada oodata kuni järgmise annuse võtmiseks plaanitud ajani.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Patsientidel, kellel on $GFR \geq 10$ ml/min, ei ole vaja annust kohandada. Patsientidele, kellel on $GFR < 10$ ml/min, tuleb asitromütsiini manustada ettevaatusega (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge (Childi-Pugh' A-klass) või mõõduka (Childi-Pugh' B-klass) maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Andmed raske (Childi-Pugh' C-klass) maksakahjustusega patsientide kohta puuduvad. Seetõttu tuleb neile patsientidele manustada asitromütsiini ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Kuna eakatel tekivad proarütmilised seisundid suurema tõenäosusega, tuleb nendel olla südame rütmihäirete ja *torsades de pointes*'i tekkeriski tõttu eriti ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Lapsed

Asitromütsiini ohutus ja efektiivsus ühelgi lõigus 4.1 nimetatud näidustusel ei ole tõestatud lastel vanuses alla 6 kuu.

[Kui ravimpreparaat on näidustatud väikevaagnapõletiku raviks täiskasvanutele ja noorukitele kehakaaluga vähemalt 45 kg, kes ei ole suutelised alla neelama tahkeid ravimvorme.]

<Väljamõeldud nimetus> ohutus ja efektiivsus väikevaagnapõletiku raviks teismelistel tüdrukutel ei ole tõestatud.

[Kui ravimpreparaat on näidustatud kroonilise bronhiidi ägenemiste raviks täiskasvanutele ja noorukitele kehakaaluga vähemalt 45 kg, kes ei ole suutelised alla neelama tahkeid ravimvorme.]

Puudub <väljamõeldud nimetus> asjakohane kasutus lastel kroonilise bronhiidi ägenemise ravi näidustusel.

[Kui ravimpreparaat on näidustatud Mycobacterium avium'i kompleksi põhjustatud infektsioonide raviks ja/või ennetamiseks.]

<Väljamõeldud nimetus> ohutus ja efektiivsus Mycobacterium avium'i kompleksi põhjustatud infektsioonide raviks või ennetamiseks lastel vanuses alla 12 aasta ei ole tõestatud.

Manustamisviis

[Suukaudse suspensiooni pulber pudelis]

Suukaudseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Suukaudse suspensiooni pulbrit tuleb võtta ühekordse ööpäevase annusena koos toiduga või ilma. Manustamine vahetult enne toidukorda võib parandada ravimi taluvust seedetraktis.

Patsientidele tuleb öelda, et manustamiskõlblikuks muudetud suukaudse suspensiooni pudelit tuleb enne iga annuse võtmist loksutada.

Ravimipreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

[Suukaudse suspensiooni pulber kotikeses]

Suukaudseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Kotikese kogu sisu tuleb põhjalikult segada ligikaudu 60 ml veega, kuni tekib homogeenne suspensioon. Manustamiskõlblikuks muudetud suspensioon tuleb võtta kohe ühekordse ööpäevase annusena koos toiduga või ilma. Suspensiooni jäägid tuleb uuesti suspendeerida väikese koguse veega ja alla neelata. Manustamine vahetult enne toidukorda võib parandada ravimi taluvust seedetraktis.

[Kui annuse manustamiseks on vaja kahte kotikest.]

Suukaudseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Mõlema kotikese kogu sisu tuleb põhjalikult segada ligikaudu 60 ml veega, kuni tekib homogeenne suspensioon. Manustamiskõlblikuks muudetud suspensioon tuleb võtta kohe ühekordse ööpäevase annusena koos toiduga või ilma. Suspensiooni jäägid tuleb uuesti suspendeerida väikese koguse veega ja alla neelata. Manustamine vahetult enne toidukorda võib parandada ravimi taluvust seedetraktis.

[Suukaudse suspensiooni graanulid]

[Järgmised juhised käsitlevad spetsiifiliselt käesoleva protseduuri ajal heaks kiidetud suukaudse suspensiooni graanuleid ja nende täpsust tuleb tähelepanelikult kontrollida.]

Suukaudseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Suukaudse suspensiooni graanulid tuleb võtta ühekordse ööpäevase annusena koos toiduga või ilma. Manustamine vahetult enne toidukorda võib parandada ravimi taluvust seedetraktis.

Patsientidele tuleb öelda, et manustamiskõlblikuks muudetud suukaudse suspensiooni pudelit tuleb enne iga annuse võtmist loksutada.

Manustamiskõlblikuks muutmise juhised

Täieliku annuse manustamiseks on igas pudelis täiendavalt 5 ml suspensiooni. Manustamiskõlblikuks muutmiseks tuleb suusüstlaga (sisaldub pakendis) lisada graanulitega pudelisse sobiv kogus vett, kuni tekib homogeenne suspensioon.

- 20 ml (X mg) saamiseks tuleb lisada 12 ml vett.
- 30 ml (X mg) saamiseks tuleb lisada 16,5 ml vett.
- 37,5 ml (X mg) saamiseks tuleb lisada 20 ml vett.

Ravimi annus tuleb välja mõõta pakendis oleva suusüstlaga.

4.3 Vastunäidustused

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

Ülitundlikkus toimeaine, erütromütsiini, mis tahes makroliid- või ketoliidantibiootikumi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

Resistentsuse tekkevõimalus

Kuna pärast ravi lõppu püsib asitromütsiini väike kontsentratsioon plasmas ning kudedes pikka aega, võib see soodustada resistentsuse teket (vt lõik 5.2). Asitromütsiiniga ravi tohib alustada alles pärast kasulikkuse ja riskide hoolikat hindamist, võttes arvesse resistentsuse kohalikku levikut, ja juhul, kui eelistatud raviskeemi ei ole esitatud.

Rasked naha- ja ülitundlikkusreaktsioonid

Asitromütsiiniga raviga seoses on teatatud harvaesinevatest tõsistest allergilistest reaktsioonidest, sh angioödeem ja anafülaksia (harva surmaga lõppev), rasketest kutaansetest kõrvaltoimetest, sh Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja toksiline epidermise nekrolüüs (TEN), ravimireaktsioonist eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) ja ägedast generaliseerunud eksantematoosist pustuloosist (*acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP), mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga (vt lõik 4.8). Ravimi määramise ajal tuleb patsiente teavitada nahareaktsioonide nähtudest ja sümptomitest ning patsiente tuleb nende suhtes tähelepanelikult jälgida. Mõned asitromütsiini manustamise tagajärjel tekkinud nimetatud reaktsioonid on olnud korduvad ja vajanud pikemaajalist jälgimist ning ravi. Allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb asitromütsiiniga ravi lõpetada ja rakendada asjakohast ravi. Arstid peavad olema teadlikud, et sümptomaatilise ravi lõpetamisel võivad allergia sümptomid uuesti tekkida.

QT-intervalli pikenemine

Teiste makroliididega (sh asitromütsiin) ravi ajal on täheldatud südame repolarisatsiooni ja QT-intervalli pikenemist, mis võib põhjustada südame rütmihäirete ja *torsades de pointes*'i tekkeriski (vt lõik 4.8). Järgmised olukorrad võivad viia ventrikulaarsete arütmiate (sh *torsades de pointes*) tekkeriski suurenemiseni, mis omakorda võivad põhjustada südameseiskust, mistõttu tuleb asitromütsiini kasutada ettevaatusega patsientidel (eriti naised ja eakad), kellel esinevad proarütmilised seisundid, nt patsiendid:

- kellel on kaasasündinud või dokumenteeritud QT-intervalli pikenemine;
- kes saavad samaaegset ravi teiste toimeainetega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli (vt lõik 4.5);
- kellel on elektrolüütide tasakaalu häire, eriti hüpokaleemia ja hüpomagneemia;
- kellel on kliiniliselt oluline bradükardia, südame rütmihäire või raske südamepuudulikkus;
- kes on eakad: eakad patsiendid võivad olla tundlikumad ravimite toimete suhtes QT-intervallile.

Maksatoksilisus

Kuna asitromütsiin eritub peamiselt maksa kaudu, tuleb olulise maksahaigusega patsientide ravimisel asitromütsiiniga olla ettevaatlik. Asitromütsiiniga ravi ajal on teatatud fulminantse hepatiidi juhtudest, mis võivad lõppeda eluohtliku maksapuudulikkusega. Asitromütsiiniga ravi ajal on teatatud hepatiidi, kolestaatilise ikteruse, maksanekroosi ja maksapuudulikkuse juhtudest, millest mõned on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8). Võimalik, et mõnel patsiendil oli olemasolev maksahaigus või nad võtsid teisi maksatoksilisi ravimpreparaate. Patsientidele tuleb öelda, et maksa funktsioonihäire nähtude ja sümptomite, nt kiiresti arenev asteenia, millega kaasnevad ikterus, tume uriin, kalduvus veritsuste tekkeks või hepaatiline entsefalopaatia, tekkimise korral tuleb asitromütsiini manustamine lõpetada ja võtta ühendust oma arstiga. Sellistel juhtudel tuleb kohe teha maksafunktsiooni analüüsid ja/või uuringud.

Clostridioides difficile'iga seostatav kõhulahtisus ja pseudomembranoosne koliit

Asitromütsiiniga ravi ajal on teatatud *Clostridioides difficile*'iga seostatavast kõhulahtisusest (*Clostridioides difficile associated diarrhoea*, CDAD) ja pseudomembranoossest koliidist, mille

raskusaste võib ulatuda kergest kõhulahtisusest kuni surmaga lõppeva koliidini (vt lõik 4.8). CDAD-i ja pseudomembranoosse koliidi esinemisvõimalust tuleb kaaluda patsientidel, kellel tekib kõhulahtisus asitromütsiini manustamise ajal või pärast seda. Tuleb kaaluda asitromütsiiniga ravi lõpetamist ja toetavate meetmete võtmist koos spetsiifilise ravi alustamisega *C. difficile* vastu. Peristaltikat pärssivaid ravimpreparaate ei tohi manustada.

Sugulisel teel levivad infektsioonid

Neisseria gonorrhoeae on suure tõenäosusega resistentne makroliidide, sh asaliidide klassi kuuluva asitromütsiini suhtes (vt lõik 5.1). Seetõttu ei soovitata kasutada asitromütsiini tüsistumata gonorröa ega väikevaagnapõletiku raviks, välja arvatud juhul, kui laboratoorsete uuringute tulemused on kinnitanud organismi tundlikkust asitromütsiini suhtes. Ravimata või suboptimaalselt ravitud kujul võib see seisund põhjustada hilistüsistusi, sh viljatust ja emakavälist rasedust.

Täiendavalt tuleb asitromütsiini üksikannuse määramisel *N. gonorrhoeae* või *C. trachomatis*'e põhjustatud kusitipõletiku ja emakakaelpõletiku raviks (vt lõik 4.2) välistada samaaegne *Mycoplasma genitalium*'i põhjustatud urogenitaalne infektsioon, sest selle organismi puhul on resistentsuse tekkerisk suur.

Lisaks tuleb sugulisel teel levivatest infektsioonidest välistada *Treponema pallidum*'i põhjustatud kaasuv infektsioon, sest peiteajal võivad süüfilise sümptomid olla varjatud, mille tõttu võib diagnoosimine hilineda.

Kõigil sugulisel teel levivate urogenitaalsete infektsioonidega patsientidel tuleb alustada asjakohast antibakteriaalset ravi ja teha järelkontrolli analüüse.

Myasthenia gravis

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

Mittetundlikud organismid

Asitromütsiini kasutamise tagajärjel võib tekkida mittetundlike organismide ülekasv. Superinfektsioonide tekke korral võib olla vaja ravi katkestada või võtta muid asjakohaseid meetmeid.

Tungaltera derivaadid

Tungaltera derivaate saavatel patsientidel on mõne makroliidantibiootikumi samaaegne manustamine esile kutsunud ergotismi. Tungaltera ja asitromütsiini vahelise võimaliku koostoime kohta andmed puuduvad. Siiski ei tohi asitromütsiini ja tungaltera derivaate ergotismi teoreetilise tekkevõimaluse tõttu samaaegselt manustada.

Lapsed

Infantiilne hüpertroofiline pülorostennoos (IHPS)

Pärast asitromütsiini kasutamist esimese 42 päeva jooksul pärast sündi on teatatud IHPS-ist.

Lapsevanematele ja hooldajatele tuleb öelda, et fontäänina oksendamise või ärrituvuse ilmnemisel lapse toitmise ajal tuleb ühendust võtta arstiga.

Teadaolevat toimed omavad abiained

[Sellesse lõiku tuleb dokumentide kvaliteedi läbivaatamise vormi kohaselt lisada hoiatus kõigi abiainetekohta, mis võivad põhjustada soovimatuid kõrvaltoimeid nt spetsiifiliste ainevahetushäiretega (nt fenüülketonuuria, fruktoositalumatus, glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, suhkroosi-isomaltasi puudulikkus) või allergiatega patsientidel. Kõik müügiloa hoidjad peavad nimetama oma ravimvormi(de) puhul kõik asjakohased abiained ja nendega seotud hoiatused.]

<Abiainetekohtade täielik loetelu vt lõik 6.1.>

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

Kuigi asitromütsiin on CYP450 nõrk inhibiitor ega oma olulist koostoimet CYP450 substraatidega, ei saa CYP3A4 inhibeerimist täielikult välistada. Seetõttu on soovitatav olla ettevaatlik koosmanustamisel kitsa terapeutilise vahemikuga CYP3A4 substraatidega.

Asitromütsiin on transporteri P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitor. Asitromütsiini koosmanustamine P-gp substraatidega, nt digoksiini ja kolhitsiiniga, võib suurendada nende ekspositsiooni. Kitsa terapeutilise vahemikuga ravimite puhul on soovitatav olla ettevaatlik ja teha nõuetekohast kliinilist ja/või terapeutilist ravimiseiret ning vajaduse korral annust kohandada. Seejuures tuleb arvesse võtta asitromütsiini suhteliselt pikka poolväärtusaega (vt lõik 5.2).

Teadaolevalt QT-intervalli pikendavad ravimid

Asitromütsiini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kes saavad teadaolevalt QT-intervalli pikendavaid ravimeid (vt lõik 4.4), nt IA klassi antiarütmikumid (nt kinidiin ja prokaiinamiid) ja III klassi antiarütmikumid (nt dofetiliid, amiodaroon ja sotalool), antipsühhootikumid (nt pimosiid), antidepressandid (nt tsitalopraam), fluorokinoloonid (nt moksifloksatsiin ja levofloksatsiin), tsisapriid, klorokviin ja hüdroklorokviin.

Teave asitromütsiini ja võimalike koosmanustatavate ravimpreparaatide koostoimete kohta on esitatud allolevas tabelis ja tekstis. Ravimite kirjeldatud koostoimed põhinevad asitromütsiiniga tehtud kliiniliste koostoimeuuringute tulemustel või, kui on märgitud, on tegemist asitromütsiiniga kooskasutamisel tekkida võivate koostoimetega.

Tabel 4. Asitromütsiini ja teiste ravimpreparaatide kliiniliselt olulised koostoimed

Ravimpreparaat (ravivaldkond)	Koostoime Toime ekspositsioonile	Mehhanism	Soovitus koosmanustamise kohta
Atorvastatiin (3-hüdroksü-3-metüülglutarüüli koensüüm A [3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, HMG CoA] reduktaasi inhibiitor) Asitromütsiini annus 500 mg suukaudselt üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul. Atorvastatiini annus 10 mg suukaudselt üks kord ööpäevas.	Asitromütsiin: ND Atorvastatiin: ↔ AUC ↔ C_{max}	Atorvastatiin on CYP3A4 ja P-gp substraat.	Tuleb olla ettevaatlik, sest turuletulekujärgselt on asitromütsiini ja statiine koosmanustanud patsientidel teatatud rabdomüolüüsi juhtudest.
Tsüklosporiin (immunosuppressant) Asitromütsiini annus 500 mg suukaudselt üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul. Tsüklosporiini üksikannus 10 mg/kg suukaudselt.	Asitromütsiin: ND Tsüklosporiin: ↔ AUC ↑ C_{max} 24%	Tsüklosporiin on CYP3A4 ja P-gp kitsa terapeutilise vahemikuga substraat ja/või konkureerib sapi kaudu eritumisel.	Asitromütsiiniga ravi ajal ja pärast selle lõppu on vajalik asjakohane kliiniline jälgimine ja terapeutiline ravimiseire. Vajaduse korral tuleb tsüklosporiini annust kohandada.
Kolhitsiin (podagra)	Asitromütsiin: ND Kolhitsiin: ↑ 57% AUC_{0-t} ↑ 22% C_{max}	Kolhitsiin on P-gp kitsa terapeutilise vahemikuga substraat.	Asitromütsiiniga ravi ajal ja pärast selle lõppu on vajalik kliiniline jälgimine.
Dabigatraan (suukaudne antikoagulant)	ND Eeldatav ↑ Dabigatraan	Dabigatraan on P-gp kitsa terapeutilise vahemikuga substraat.	Tuleb olla ettevaatlik, sest turuletulekujärgselt on asitromütsiini ja dabigatraani koosmanustanud patsientidel teatatud hemorraagiate riski suurenemisest.
Digoksiin (südameglükosiidid)	ND Eeldatav ↑ Digoksiin	Digoksiin on P-gp kitsa terapeutilise vahemikuga substraat.	Asitromütsiiniga ravi ajal ja pärast selle lõppu on vajalik kliiniline jälgimine ja võimalik, et digoksiini sisalduse jälgimine.
Varfariin (suukaudne antikoagulant)	Asitromütsiin: ND Varfariin: ND	Ei ole teada.	Asitromütsiiniga ravi ajal ja pärast selle lõppu tuleb kaaluda

Asitromütsiini annus 500 mg suukaudselt üks kord ööpäevas 1. päeval ja seejärel 250 mg suukaudselt üks kord ööpäevas 4 päeva jooksul. Varfariini üksikannus 15 mg suukaudselt.	Kliinilises koostoimeuuringus protrombiiniaja muutusi ei täheldatud, kuid turuletulekujärgselt on teatatud koosmanustamise korral asitromütsiiniga kumariini tüüpi antikoagulantide antikoagulatiivse toime tugevnemisest.		protrombiiniaja sagedasemat jälgimist.
Märkus: „↑“ või „↓“ = üle 10-protsendilised statistiliselt olulised muutused; „↔“ = muutusteta; ND (<i>not determined</i>) = ei ole kindlaks tehtud.			

Kliinilistes uuringutes, milles hinnati võimalikke koostoimeid asitromütsiini koosmanustamisel suukaudsete antatsiidide (alumiiniumhüdroksiid/magneesiumhüdroksiid), karbamasepiini, tsetirisiini, tsimetidiini, efavirensi, flukonasooli, metüülprednisolooni, midasolaami, rifabutiini, sildenafili, teofüllini, triasolaami, trimetoprimi/sulfametoksasooli ja zidovudiiniga, ei täheldatud asitromütsiini ega koosmanustatud ravimpreparaatide ekspositsiooni kliiniliselt olulisi muutusi.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

Rasedus

Reproduktsooniuuringud loomadel on tehtud annustega, millega saavutatakse emasloomale mõõdukalt toksilised kontsentratsioonid. Nendes uuringutes ei leitud tõendeid teratogeensete toimete kohta. Siiski puuduvad piisavad ja põhjaliku kontrolliga uuringud rasedatel.

Vaatlusuuringutest on saadud suur hulk andmeid asitromütsiinile ekspositsiooni kohta raseduse ajal (rohkem kui 7000 asitromütsiinile eksponeeritud raseda andmed). Enamik neist uuringutest saadud tulemusi ei viidanud lootele avalduvate kahjulike toimete, nt raskete kaasasündinud väärarendite või kardiovaskulaarsete väärarendite tekkeriski suurenemisele.

Epidemioloogilised tõendid raseduse katkemise riski kohta pärast ekspositsiooni asitromütsiinile raseduse varajases etapis ei ole selged. Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Asitromütsiini tohib kasutada raseduse ajal üksnes siis, kui see on kliiniliselt vajalik.

Imetamine

Asitromütsiin eritub rinnapiima olulisel määral. Rinnaga toidetavatel imikutel ei ole asitromütsiini tõsiseid kõrvaltoimeid täheldatud; samas võib isegi subterapeutiliste annuste manustamisel esineda vastasündinutel / rinnaga toidetavatel imikutel selliseid kõrvaltoimeid nagu kõhulahtisus, limaskestade seeninfektsioon ja ülitundlikkus. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine / mitte alustamine asitromütsiiniga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Rottidel tehtud fertiilsusuuringutes täheldati pärast asitromütsiini manustamist tiinestumise määra vähenemist. Selle leiu tähtsus inimestele ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

<Väljamõeldud nimetus> mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Mõnel asitromütsiini võtval patsiendil on teatatud peeringlusest, unisusest ja krambihoogudest ning mõnel patsiendil esines nägemis- ja/või kuulmishäire. Patsiendi autojuhtimise ja masinatega töötamise võime hindamisel tuleb sellega arvestada (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

Ohutusprofili kokkuvõte

Ravi ajal kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid muu hulgas kõhulahtisus, peavalu, oksendamine, kõhuvalu, iiveldus ja kõrvalekalded laboratoorsete analüüsides väärtustes. Teised olulised kõrvaltoimed on muu hulgas anafülaktilised reaktsioonid; *torsades de pointes*; arütmia, sh ventrikulaarne tahhükardia; pseudomembranoosne koliit ja maksapuudulikkus (vt lõik 4.4). Asitromütsiiniga raviga seoses on teatatud rasketest kutaansetest kõrvaltoimetest, sh Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS), toksilisest epidermise nekrolüüsist (TEN), ravimireaktsioonist eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) ja ägedast generaliseerunud eksantematoosist pustuloosist (AGEP) (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allpool on esitatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse jälgimise ajal tuvastatud kõrvaltoimed organsüsteemi klasside ja esinemissageduste järgi.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud 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 rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 5. Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid			kandidiaas, kopsupõletik, seeninfektsioon, bakteriaalne infektsioon, tupeinfektsioon, farüngiit, gastroenteriit, riniit, suu kandidiaas		
Vere ja lümfisüsteemi häired		lümfotsüütide arvu vähenemine, eosinofiilide arvu suurenemine,	leukopeenia, neutropeenia, eosinofiilia,		trombotsütopeenia, hemolüütiline aneemia

		basofiilide arvu suurenemine, monotsüütide arvu suurenemine, neutrofiilide arvu suurenemine	trombotsüütide arvu suurenemine, hematokriti väärtuse vähenemine		
Immuunsüsteemi häired			angioödeem, ülitundlikkus (vt lõik 4.4)		anafülaktiline reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired			söögiisu vähenemine ^{#2}		
Psühhiaatrilised häired			närvilisus, unetus	agiteeritus	ärevus, deliirium, hallutsinatsioonid, agressiivsus
Närvisüsteemi häired		peavalu	pearinglus ^{#2} , düsgeusia ^{#2} , paresteesia ^{#2} , unisus		<i>myasthenia gravis</i> (vt lõik 4.4), krambid, anosmia, ageusia, hüpesteesia ^{#3} , psühhomotoorne hüperaktiivsus, parosmia, süngoop
Silma kahjustused			nägemishäire ^{#2}		
Kõrva ja labürindi kahjustused			kõrvakahjustus, vertiigo		kurtus ^{#2} , kuulmisnõrkus ^{#3} , tinnitus ^{#3}
Südame häired			südamepekslemine		<i>torsades de pointes</i> (vt lõik 4.4), arütmia, sh ventrikulaarne tahhükardia (vt lõik 4.4), QT- intervalli pikenemine elektrokardiogrammil (vt lõik 4.4)
Vaskulaarsed häired			kuumahood		hüpotensioon

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			düspnoe, respiratoorne häire, ninaverejooks		
Seedetrakti häired	kõhulahtisus, ebamugavust unne kõhupiirkonnas*	oksendamine, kõhuvalu ^{#1} , iiveldus ^{#1}	gastriit, kõhukinnisus, düspepsia, düsfaagia, kõhu paisumine, suukuivus, suuhaavandid, ülemäärane süljeeritus, röhitsused, kõhupuhitus ^{#1} ,		pankreatiit, pseudomembranoosne koliit (vt lõik 4.4), keele värvuse muutus
Maksa ja sapiteede häired			hepatiit*, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere bilirubiinisisalduse suurenemine, aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine,	maksafunktsiooni kõrvalekalded, kolestaatiline ikterus	maksapuudulikkus (vt lõik 4.4), fulminantne hepatiit, maksaneekroos
Naha ja naha aluskoe kahjustused			lööve ^{#2} , sügelus ^{#2} , urtikaaria, dermatiit, nahakuivus, hüperhidroos	generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP), ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS), fotosensitiivsuse reaktsioon ^{#3}	toksiline epidermise nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom ^{#3} , multiformne erüteem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			osteoartriit, müalgia, seljavalu, kaelavalu		artralgia ^{#2}

Neerude ja kuseteede häired			düsuuria, neeruvalu, vere uureasisalduse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine,		äge neerukahjustus, tubulointerstitaalne nefriit
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			menstruatsiooniväline veritsus, munandite kahjustus		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			turse, astenia, üldine halb enesetunne, väsimus ^{#2} , näo turse, valu rinnus, palavik, valu, perifeerne turse		
Uuringud		vere bikarbonaadisisalduse vähenemine	kõrvalekalded vere kaaliumisisalduses, vere kloriidisisalduse suurenemine, vere glükoosisalduse suurenemine, vere bikarbonaadisisalduse suurenemine, kõrvalekalded vere naatriumisisalduses		
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			protseduurijärgne tüsistus		

* Neid kõrvaltoimeid täheldati ainult asitromüsiini manustamisel *Mycobacterium avium*'i kompleksi profülaktikaks ja/või raviks.

#1 *Mycobacterium avium*'i kompleksi profülaktika/ravi puhul oli nende kõrvaltoimete esinemissagedus „väga sage“ (> 1/10).

#2 *Mycobacterium avium*’i kompleksi profülaktika/ravi puhul oli nende kõrvaltoimete esinemissagedus „sage“ ($> 1/100$ kuni $< 1/10$).

#3 *Mycobacterium avium*’i kompleksi profülaktika/ravi puhul oli nende kõrvaltoimete esinemissagedus „aegajalt“ ($> 1/1000$ kuni $< 1/100$).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

Sümptomid

Soovitatutest suuremate annuste kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed sarnanesid tavaannuste kasutamisel täheldatutega (vt lõik 4.8). Asitromütsiini üleannustamise tüüpilised sümptomid hõlmavad muu hulgas seedetrakti sümptomeid, st oksendamist, kõhulahtisust, kõhuvalu ja iiveldust.

Ravi

Üleannustamise korral on näidustatud üldine sümptomaatiline ravi ja elutähtsate funktsioonide toetamine ning vajaduse korral aktiivsöe manustamine või maoloputus.

Dialüüsi toime kohta asitromütsiini eritumisele andmed puuduvad. Arvestades asitromütsiini eritumise mehhanismi, ei eemalda dialüüs tõenäoliselt toimeainet olulisel määral.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

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

Toimemehhanism

Asitromütsiini toimemehhanism põhineb bakteriaalse valgusünteesi inhibeerimisel, seondudes ribosoomi 50S alaühikuga ja inhibeerides peptiidide translokatsiooni.

Farmakokineetika/farmakodünaamika suhe

Haigust tekitava mikroobi puhul oleneb efektiivsus peamiselt kõveraalse pindala (*area under the curve*, AUC) ja minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) vahelisest suhtest.

Resistentsuse mehhanismid

Resistentsus asitromütsiini suhtes võib põhineda järgmistel mehhanismidel.

- Väljapumpamine: resistentsust võib põhjustada rakumembraanis olevate väljavoolupumpade arvu suurenemine. See puudutab ainult 14- ja 15-lülilise ringiga makroliide (nn M-fenotüüp).
- Seondumiskoha struktuuri muutus: 23S rRNA metüülimine vähendab afiinsust ribosomaalsete seondumiskohtade suhtes, põhjustades resistentsust makroliidide (M), linkosamiidide (L) ja B-tüüpi streptogramiinide (SB) suhtes (nn MLSB-fenotüüp). Resistentsust põhjustavaid metülaase kodeerivad *erm*-geenid. Afiinsust ribosomaalsete seondumiskohtade suhtes vähendavad ka mutatsioonid 23S rRNA seondumiskohtade struktuurides või mutatsioonid ribosomaalsete valkude suurtes alaühikutes.
- Makroliidide ensümaatiline inaktiveerimine pakub ainult vähest kliinilist huvi.

M-fenotüübi puhul täheldatakse täielikku ristresistentsust asitromütsiini, klaritromütsiini, erütromütsiini ja roksitromütsiini vahel. MLSB-fenotüübi puhul esineb täiendav ristresistentsus klindamütsiini ja B-tüüpi streptogramiini suhtes. 16-lülilise ringiga makroliidi spiramütsiini suhtes esineb osaline ristresistentsus.

Välismembraani väikese permeaabluse tõttu on enamik gram-negatiivseid liike makroliidide suhtes loomuosaselt resistentsed.

Tundlikkustestide tõlgendamise kriteeriumid

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) on asitromütsiini jaoks kehtestanud tundlikkuse testimise MIK (minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon) tõlgendamise kriteeriumid ja need on loetletud siin: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Omandatud resistentsuse levik

Teatud liikide puhul võib omandatud resistentsuse levik olla geograafiliselt ja ajaliselt erinev, seetõttu on eelkõige raskete infektsioonide ravimisel soovitatav lähtuda kohalikust resistentsust puudutavast teabest. Kui resistentsuse kohalik levik muudab ravimi kasulikkuse vähemalt mõnda tüüpi infektsiooni korral küsitavaks, tuleb vajaduse korral küsida nõu ekspertidelt. Eelkõige raskete infektsioonide või ravi ebaõnnestumise korral on oluline mikrobioloogiline diagnoos koos patogeeni tuvastamise ja selle tundlikkuse kindlakstegemisega asitromütsiini suhtes.

[Järgmises tabelis tuleb loetleda ainult heakskiidetud näidustuste korral asjakohased liigid, nt *Borrelia burgdorferi* tuleb lisada ainult juhul, kui ravimpreparaat on näidustatud Lyme'i tõve varajase staadiumi raviks.]

Tabel 6. Omandatud resistentsuse levik

Tavaliselt tundlikud liigid
<i>Aeroobsed gram-positiivsed mikroorganismid</i>
<i>Mycobacterium avium</i> 'i kompleks ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aeroobsed gram-negatiivsed mikroorganismid</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Anaeroobsed mikroorganismid</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Tannerella forsythia</i>
<i>Treponema denticola</i>
<i>Muud mikroorganismid</i>
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (varasem nimetus <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>)
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
<i>Prevotella intermedia</i>

Liigid, mille puhul võib esineda probleem omandatud resistentsusega
<i>Aeroobsed gram-positiivsed mikroorganismid</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺⁺
Viridans-streptokokid
<i>Aeroobsed gram-negatiivsed mikroorganismid</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Anaeroobsed mikroorganismid</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Loomuomaselt resistentsed organismid
<i>Aeroobsed gram-negatiivsed mikroorganismid</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Anaeroobsed mikroorganismid</i>
<i>Bacteroides</i> spp.

° Tabeli koostamise ajal uuendatud andmed puudusid. Kirjanduses, standardses teaduskirjanduses ja ravijuhistes avaldatud esmaste andmete kohaselt eeldatakse tundlikkust.

⁺ Vähemalt ühes piirkonnas täheldati metitsilliini suhtes resistentsse *Staphylococcus aureus*'e korral resistentsuse üle 50%-list esinemissagedust.

⁺⁺ *Streptococcus pneumoniae* penitsilliini suhtes tundlikud tüved on suurema tõenäosusega asitromütsiini suhtes tundlikud kui *Streptococcus pneumoniae* penitsilliini suhtes resistentsed tüved.

5.2 Farmakokineetilised omadused

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

Imendumine

Asitromütsiini tippkontsentratsioon seerumis (C_{max}) oli pärast tervetele vabatahtlikele 500 mg suukaudse suspensiooni (40 mg/ml), 1000 mg suukaudse suspensiooni pulbri, 500 mg (2 x 250 mg) tablettide ja 1000 mg (4 x 250 mg) kapslite manustamist tühja kõhuga vastavalt 0,29; 0,75; 0,34 ja 1,07 mg/l. Pärast asitromütsiini suukaudset manustamist on plasmas tippkontsentratsiooni saavutamiseks kuluv aeg (T_{max}) vahemikus 2...3 tundi. Tervetel vabatahtlikel oli keskmine absoluutne biosaadavus pärast 500 mg suukaudse suspensiooni ja 1000 mg suukaudse suspensiooni pulbri (kotikeses) manustamist tühja kõhuga vastavalt 37% ja 44%.

Toidu mõju asitromütsiini suhtelisele suukaudsele biosaadavusele oleneb ravimvormist. Pärast asitromütsiini 500 mg suukaudse suspensiooni (40 mg/ml), 1000 mg suukaudse suspensiooni pulbri ja 500 mg tablettide (2 x 250 mg) suukaudset manustamist olid ekspositsioonid suure rasvasisaldusega eine järel ja tühja kõhuga manustamise korral sarnased. Pärast asitromütsiini 500 mg üksikannuse (2 x 250 mg kapslitena) manustamist suure rasvasisaldusega eine järel olid C_{max} -i ja AUC_{0-24} keskmised suhted vastavalt 52% ja 43% väiksemad kui tühja kõhu korral.

Tabelis 5 on esitatud farmakokineetika keskmised (standardhälve) parameetrid tervetel täiskasvanud vabatahtlikel pärast tablettide ja kapslite manustamist standardsete raviskeemide järgi.

Tabel 5. Asitromütsiini C_{0-24} ja C_{max} manustamise viimasel päeval 3-päevase ja 5-päevase raviskeemi korral

Raviskeem, ravimvorm	AUC ₀₋₂₄ (µg•h/ml)	C _{max} (µg/ml)
3-päevane raviskeem (500 mg ööpäevas), tablett	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)
5-päevane raviskeem (500 mg 1. päeval, 250 mg 2. kuni 5. päeval), tablett	0,80 (0,42)	0,18 (0,10)
5-päevane raviskeem (500 mg 1. päeval, 250 mg 2. kuni 5. päeval), kapsel	2,1 (0,6)	0,24 (0,08)

Jaotumine

Asitromütsiin jaotub plasmast ulatuslikult ja kiiresti ekstravasaalselt, sh kudedesse, nt kurgumandlitesse, kopsudesse ja günekoloogilistesse kudedesse, samuti ka rakusiseselt, eriti polümorfonukleaarsetesse leukotsüütidesse, makrofaagidesse ja monotsüütidesse. Farmakokineetika uuringutes on näidatud, et asitromütsiini kontsentratsioon on teatud kudedes märgatavalt suurem (kuni 50 korda suurem kui plasmas täheldatud maksimaalne kontsentratsioon). See näitab ulatuslikku seondumist nende kudedega, jaotusruumala on tasakaalukontsentratsiooni tingimustes vahemikus 23...31 l/kg. Rakusisesest osast rakuvälisesse ossa ja seejärel plasmasse ümberjaotumise faasi tulemusel võib asitromütsiini väike kontsentratsioon püsida organismis pärast ravi lõpetamist pikka aega.

Asitromütsiini seonduvus plasmavalkudega on väike, peamiselt seondub see happelise alfa-1-glükoproteiiniga ja antibiootikumi kontsentratsiooni suurenedes see väheneb: 0,05; 0,1 ja 1 mg/l puhul on seonduvus plasmavalkudega vastavalt 50%, 23% ja 7%.

Biotransformatsioon

Asitromütsiin metaboliseerub minimaalsel määral maksas. Biotransformatsiooni peamine tee on desosamiinsuhkru N-demetüülimine. Teised teed on muu hulgas O-demetüülimine, kladinoosi hüdroolüüs (kladinoossuhkru dekonjugeerimine) ja desosamiinsuhkru ja makroliidi ringi hüdroksüülimine.

Puuduvad tõendid tsütokroom P450 CYP3A4 kliiniliselt olulise indutseerimise või inhibeerimise kohta maksas tsütokroomi-metaboliitide kompleksi moodustumise teel. Samuti ei ole selle tee puhul tuvastatud asitromütsiini autoindutseeritud metabolismi.

Eritumine

Asitromütsiin eritub (aktiivselt) peamiselt sapiga, enamasti muutumatul kujul ravimina, kuid ka metaboliitidena, millel puudub antibakteriaalne toime. Eritumine uriiniga on vähemoluline tee – uriiniga eritub alla 6% suukaudselt manustatud annusest ja ligikaudu 20% süsteemsesse vereringesse jõudnud ravimist. Muutumatul kujul ühend moodustab üle 50% roojaga ja 12% uriiniga erituvast asitromütsiinist.

Pärast asitromütsiini 500 mg üksikannuse manustamist oli hinnanguline kliirens plasmast 630 ml/min ja lõplik poolväärtusaeg ligikaudu 68 h. Kliirens neerude kaudu on üldiselt vahemikus 100...189 ml/min, mis on oluliselt aeglasem kui kliirens plasmast, nagu võib eeldada renaalse eritumistee suhteliselt väikest osatähtsust arvestades.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Pärast toimeainet kiiresti vabastava ravimvormi suukaudset manustamist olid AUC₀₋₂₄ ja C_{max} annusevahemikus 250...1000 mg annusega proportsionaalsed.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Asitromütsiini farmakokineetikat uuriti pärast 1,0 g üksikannuse (4 x 250 mg kapslit) suukaudset manustamist 43 täiskasvanule (vanuses 21...85 aastat), kellel oli GFR > 80 ml/min (n = 12), GFR vahemikus 10...80 ml/min (n = 12) ja GFR < 10 ml/min (n = 19).

Uuritavatel, kellel oli GFR vahemikus 10...80 ml/min, see asitromütsiini farmakokineetikat ei mõjutanud (keskmine C_{max} ja AUC_{0-120} suurenesid vastavalt 5,1% ja 4,2% võrreldes uuritavatega, kellel oli GFR > 80 ml/min). Uuritavatel, kellel oli GFR < 10 ml/min, suurenesid keskmine C_{max} ja AUC_{0-120} vastavalt 61% ja 35% võrreldes uuritavatega, kellel oli GFR > 80 ml/min.

Andmed dialüüsi saavate patsientide kohta puuduvad, kuid asitromütsiini eritumismehhanismi tõttu dialüüs tõenäoliselt ei eemalda toimeainet olulisel määral.

Maksakahjustus

Asitromütsiini farmakokineetikat uuriti pärast 500 mg üksikannuse (2 x 250 mg kapslit) suukaudset manustamist 22 täiskasvanule, kellel oli normaalne maksafunktsioon (n = 6), Childi-Pugh' A-klassi maksakahjustus (n = 10) ja Childi-Pugh' B-klassi maksakahjustus (n = 6). Uuritavatel, kellel oli Childi-Pugh' A- ja B-klassi maksakahjustus, oli asitromütsiini AUC_{0-inf} vastavalt 3% ja 19% väiksem ja C_{max} vastavalt 34% ja 72% suurem kui normaalse maksafunktsiooniga uuritavatel.

Eakad

Eakatel (> 65 aastat) vabatahtlikel, kellele manustati tühja kõhuga 500 mg (2 x 250 mg kapslit) asitromütsiini 1. päeval ja seejärel 250 mg 2. kuni 5. päeval, oli AUC_{0-24} 1. ja 5. päeval vastavalt 3,0 ja 2,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. 5. päeval täheldati 29% suuremaid AUC_{0-24} , 8% suuremaid C_{max} -i ja 37,5% suuremaid T_{max} -i väärtusi kui noorematel (< 40 aastat) vabatahtlikel. Kuna neid erinevusi ei peeta kliiniliselt olulisteks, ei ole normaalse neeru- ja maksafunktsiooniga eakatel vaja annust kohandada.

Lapsed

Asitromütsiini suukaudse suspensiooni farmakokineetikat on kirjeldatud 14-l farüingiidiga lapsel vanuses 6...15 aastat ja 7-l keskkõrvapõletikuga lapsel vanuses 1...5 aastat. Nendes kahes kliinilises uuringus manustati asitromütsiini suukaudse suspensiooni annus 10 mg/kg 1. päeval ja seejärel 5 mg/kg 2. kuni 5. päeval. Pärast 5-päevast ravi olid AUC_{0-24} keskmised väärtused vastavalt 3,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ja 1,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. C_{max} -i keskmine väärtus ja T_{max} -i vastav keskmine väärtus olid lastel vanuses 6...15 aastat vastavalt 0,38 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ning 2,4 tundi ja lastel vanuses 1...5 aastat 0,22 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ja 1,9 tundi. C_{max} -i ja AUC_{0-24} keskmised väärtused on lastel vanuses 6...15 aastat 1,7 korda suuremad kui lastel vanuses 1...4 aastat.

Asitromütsiini suukaudse suspensiooni 10 mg/kg ööpäevase annuse 3 päevase kuuri farmakokineetikat hinnati ka 16-l bakteriaalse infektsiooniga lapsel vanuses 6 kuud...10 aastat. AUC_{0-24} keskmine väärtus oli 7 lapsel vanuses 2...4 aastat 2,90 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, samas kui 8 lapsel vanuses 5...10 aastat oli see väärtus 2,08 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Ühel lapsel vanuserühmas 6 kuud...2 aastat registreeriti AUC_{0-24} väike väärtus 0,74 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

Asitromütsiini üksikannuse farmakokineetikat ei ole uuritud 30 mg/kg annuse saanud lastel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei näidanud muid inimestele selgelt asjakohaseid kahjulikke toimeid, mida ei ole käesoleva ravimi omaduste kokkuvõtte teistes lõikudes juba käsitletud.

Siiski on pärast asitromütsiini mitme annuse manustamist täheldatud hiirte, rottide ja koerte erinevates kudedes fosfolipidoosi (fosfolipiidide rakusisest kuhjumist). Fosfolipidoosi on samas ulatuses täheldatud ka vastsündinud rottide ja koerte kudedes. Ilmnes, et see toime on pärast asitromütsiiniga ravi lõpetamist pöörduv. Selle leiu tähtsus inimestele ei ole üldiselt teada.

Loomkatsetes, milles uuriti embrüotoksilisi toimeid emasloomale mõõdukalt toksiliste annuste (2...3 korda suuremad kui täiskasvanutele soovitatav maksimaalne, kehapindalal põhinev ööpäevane annus 500 mg) manustamisel, ei täheldatud hiirtel ega rottidel mingeid teratogeenseid toimeid. Tuvastati, et asitromütsiin läbib platsentaarbarjääri. Asitromütsiini annuste 100 ja 200 mg kehakaalu kg kohta ööpäevas (2...3 korda suuremad annused kui täiskasvanutele soovitatav maksimaalne, kehapindalal põhinev ööpäevane annus 500 mg) manustamine põhjustas rottidel loodete luustumise ja emasloomade kehakaalu suurenemise kerget pidurdumist. Rottidel tehtud peri- ja postnataalsetes uuringutes täheldati kerget pidurdumist pärast ravi asitromütsiini annustega 200 mg/kg ööpäevas (3 korda suurem annus kui täiskasvanutele soovitatav maksimaalne, kehapindalal põhinev ööpäevane annus 500 mg).

PAKENDI INFOLEHT

Vedelad suukaudsed ravimvormid (suukaudse suspensiooni pulber (pudelites) (heaks kiidetud tugevused: 20 mg/ml, 40 mg/ml) või (kotikestes) (heaks kiidetud tugevused: 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 1000 mg)

1. Mis ravim on <väljamõeldud nimetus> ja milleks seda kasutatakse

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

<Väljamõeldud nimetus> sisaldab toimeainet asitromütsiini. Asitromütsiin on antibiootikum, mis kuulub makroliidantibiootikumide rühma, mis takistab toimeaine suhtes tundlike bakterite kasvu.

<Väljamõeldud nimetus> võetakse järgmiste infektsioonide (nakkuste) raviks.

Lapsed vanuses 6 kuud ja vanemad kehakaaluga alla 45 kg:

- streptokokkide põhjustatud kurgumandliinfektsioon (tonsilliit) või kurguinfektsioon (farüngiit);
- siinuste ehk ninakõrvalkoobaste bakteriaalne infektsioon (sinusiit);
- keskkõrva bakteriaalsed infektsioonid (keskkõrvapõletik);
- kopsupõletik (olmetekkeline kopsupõletik, millesse ei haigestunud haiglas);
- naha ja nahaaluste kudede bakteriaalsed infektsioonid;
- Lyme'i tõve varane paikne vorm (migreeruv erüteem, mida põhjustab peamiselt puugihammustus);
- igemete bakteriaalsed infektsioonid (parodontiit) või mädapaise igemes (parodondi abstsess).

Täiskasvanud ja noorukid kehakaaluga vähemalt 45 kg, kellel on neelamisraskused

Lisaks eespool loetletud infektsioonidele võib <väljamõeldud nimetus> võtta ka järgmiste infektsioonide raviks:

- *Chlamydia trachomatis*'e põhjustatud infektsioonid kusitis ja emakakaelas;
- *Neisseria gonorrhoeae* põhjustatud infektsioonid kusitis ja emakakaelas. <Väljamõeldud nimetus> tuleb kasutada kombinatsioonis teise antibiootikumiga, mille valib arst või apteeker;
- *Chlamydia trachomatis*'e põhjustatud krooniline eesnäärmepõletik;
- valulikke haavandeid põhjustav suguelundite bakteriaalne infektsioon (pehme šanker);
- *Mycobacterium avium*'i kompleksi põhjustatud infektsioonid kaugelearenenud HIV-infektsiooniga inimestel. <Väljamõeldud nimetus> tuleb kasutada kombinatsioonis teise antibiootikumi etambutooliga;
- täiskasvanud, kellel on hingamisteede pikaajaline põletik (krooniline bronhiit) või emaka, munajuhade ja munasarjade bakteriaalne infektsioon (väikevaagnapõletik), viimasel juhul alati kombinatsioonis teise antibiootikumiga, mille valib arst.

<Väljamõeldud nimetus> võetakse ka *Mycobacterium avium*'i kompleksi põhjustatud infektsioonide ennetamiseks HIV-infektsiooniga inimestel.

2. Mida on vaja teada enne <väljamõeldud nimetus> võtmist

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

<Väljamõeldud nimetus> ei tohi kasutada

- Kui olete asitromütsiini, erütromütsiini, ükskõik millise makroliid- või ketoliidantibiootikumi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui teil on või on kunagi olnud mõni allpool nimetatud seisunditest, pidage enne <väljamõeldud nimetus> võtmist nõu oma arsti või apteekriga:

- südameprobleemid (nt probleemid südamerütmiga või südamepuudulikkus) või vere väike kaaliumi- või magneesiumisisaldus: need seisundid võivad kaasa aidata asitromütsiiniga seostatavate südamega seotud tõsisete kõrvaltoimete tekkele;
- maksaprobleemid: arst peab võib-olla jälgima teie maksatalitlust või ravi lõpetama;
- raske kõhulahtisus pärast ükskõik millise teise antibiootikumi manustamist;
- paikne lihase nõrkus (*myasthenia gravis*), sest selle haiguse sümptomid võivad ravi ajal halveneda

- või kui te võtate tungaltera mis tahes derivaate, nt ergotamiini (kasutatakse migreeni raviks), sest neid ravimeid ei tohi koos <väljamõeldud nimetus> võtta.

Lõpetage selle ravimi võtmine ja võtke kohe ühendust oma arstiga (vt ka lõik 4 „Tõsised kõrvaltoimed“):

- kui tunnete, et teil tekib allergiline reaktsioon (nt hingamisraskus, näo või kurgu turse, lööve, villide teke);
- kui täheldate lõigus 4 kirjeldatud mis tahes sümptomeid, mis on seotud raskete nahareaktsioonidega, sh Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs, ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) ja äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos, millest on teatatud seoses asitromütsiiniga raviga;
- kui tunnete<väljamõeldud nimetus> võtmise ajal, et teil on südamerütmihäired või südamepekslemine, teil tekib pearinglus või te minestate;
- kui teil tekivad maksaprobleemide nähud (nt tume uriin, söögiisu kadumine või naha või silmavalgete muutumine kollaseks);
- kui teil tekib ravi ajal või pärast selle lõppu raske kõhulahtisus. Ärge võtke ilma arstiga nõu pidamata ühtegi ravimit kõhulahtisuse ravimiseks. Kui kõhulahtisus jätkub või tekib esimestel nädalatel pärast ravi uuesti, teavitage ka sellest oma arsti.

Superinfektsioon

Arst võib teid jälgida nende täiendavate bakteriaalsete või seeninfektsioonide nähtude suhtes, mida ei saa <väljamõeldud nimetus> ravida (superinfektsioon).

Sugulisel teel levivad infektsioonid

Arst võib teile teha analüüse, et välistada võimalik nakatumine sugulisel teel levivasse haigusse süüfilisse, sest vastasel juhul võib see märkamatuult progresseeruda ja selle diagnoosimine viibida. Lisaks alustab arst kõigi sugulisel teel levivate infektsioonide korral ravi edukuse jälgimiseks laboratoorsete järelkontrollianalüüsides tegemist.

Lapsed ja noorukid

[Suukaudse suspensiooni pulber pudelis, suukaudse suspensiooni graanulid]

Kui teie laps on alla 6 kuu vana, pidage nõu oma arsti või apteekriga, sest selle ravimpreparaadi efektiivsus ja ohutus ei ole selles vanuses lastel tõestatud.

Seda ravimpreparaati ei ole soovitatav kasutada, kui:

- *[Kui ravim on näidustatud väikevaagnapõletiku raviks täiskasvanutele ja noorukitele kehakaaluga vähemalt 45 kg, kes ei ole suutelised alla neelama tahkeid ravimvorme.]* te olete alla 18 aasta vana ja teil on diagnoositud väikevaagnapõletik;
- *[Kui ravim on näidustatud Mycobacterium avium'i kompleksi põhjustatud infektsioonide ravimiseks]* te olete alla 12 aasta vana ja te olete nakatunud või teil on oht nakatuda Mycobacterium avium'i kompleksi kuuluvate organismide põhjustatud infektsiooni, mis tavaliselt ohustab HIV-iga inimesi, kellel on organismi kaitsesüsteem nõrk, sest ravimi ohutust ja efektiivsust ei ole nendel juhtudel uuritud.

[Suukaudse suspensiooni pulber kotikestes]

Kui teie laps on alla 6 kuu vana, pidage nõu oma arsti või apteekriga, sest selle ravimpreparaadi efektiivsus ja ohutus ei ole selles vanuses lastel tõestatud. Samuti pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teie lapse kehakaal on alla 16 kg, sest tema ravimiseks on saadaval sobivamad ravimpreparaadid.

Seda ravimpreparaati ei ole soovitatav kasutada, kui:

- *[Kui ravim on näidustatud väikevaagnapõletiku raviks täiskasvanutele ja noorukitele kehakaaluga vähemalt 45 kg, kes ei ole suutelised alla neelama tahkeid ravimvorme.]* te olete alla 18 aasta vana ja teil on diagnoositud väikevaagnapõletik;

- *[Kui ravim on näidustatud Mycobacterium avium'i kompleksi põhjustatud infektsioonide ravimiseks]* te olete alla 12 aasta vana ja te olete nakatunud või teil on oht nakatuda Mycobacterium avium'i kompleksi kuuluvate organismide põhjustatud infektsiooni, mis tavaliselt ohustab HIV-iga inimesi, kellel on organismi kaitsesüsteem nõrk, sest ravimi ohutust ja efektiivsust ei ole nendel juhtudel uuritud.

Infantiilne hüpertroofiline pülorostenosis (IHPS)

Kui te laps on alla 6 kuu vana ja arst on soovitanud ravi asitromütsiiniga, lõpetage kohe talle ravimi manustamine ja võtke ühendust oma arstiga, kui laps hakkab fontäänina oksendama või muutub toitmise ajal või kohe pärast seda rahutuks.

Muud ravimid ja <väljamõeldud nimetus>

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

<Väljamõeldud nimetus> võtmine samaaegselt mõnede teiste ravimitega võib põhjustada kõrvaltoimeid. Seetõttu on eriti oluline öelda oma arstile, kui te kasutate mõnda järgmist ravimit:

- atorvastatiin ja statiinide rühma kuuluvad muud ravimid (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks ja südamehaiguse, sh südameinfarkti ja insuldi ennetamiseks);
- tsüklosporiin (kasutatakse selleks, et organism ei tõukaks siiratud elundit ära);
- kolhitsiin (kasutatakse podagra ja perekondliku Vahemere palaviku raviks);
- dabigatraan (kasutatakse verehüüvete ehk trombidide ennetamiseks ja raviks (antikoagulant));
- digoksiin (kasutatakse südamehaiguste raviks);
- varfariin või sarnased ravimid, mida kasutatakse vere hüübimise pärssimiseks (antikoagulandid);
- ravimid, mis võivad muuta südamelihase kokkutõmbed ja lõtvumise aeglasemaks kui tavaliselt (QT-pikenemine), nt järgmised ravimid:
 - kinidiin, prokainamiid, dofetiliid, amiodaroon ja sotalool (nendega ravitakse südame rütmihäireid ehk arütmiaid, sh siis, kui süda lööb liiga kiiresti või liiga aeglaselt);
 - pimosiid (kasutatakse psüühiliste haiguste raviks);
 - tsitalopraam (kasutatakse depressiooni raviks);
 - moksifloksatsiin ja levofloksatsiin (antibiootikumid);
 - tsisapriid (kasutatakse seedetrakti häirete raviks);
 - hüdroksüklorokviin või klorokviin (kasutatakse autoimmuunhaiguste, sh reumatoidartriidi raviks või malaaria raviks või ennetamiseks).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Arst otsustab, kas võite seda ravimit raseduse ajal võtta, alles siis, kui ta on teinud kindlaks, et kasu on suurem kui võimalikud riskid.

Imetamine

<Väljamõeldud nimetus> eritub rinnapiima. Arst otsustab, kas peate lõpetama rinnaga toitmise või vältima ravi <väljamõeldud nimetus>, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu teile.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

<Väljamõeldud nimetus> mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. On teatatud, et <väljamõeldud nimetus> põhjustab pearinglust, unisust ja krambihoo ning mõnel inimesel ka nägemis- ja kuulmisprobleeme. Need võimalikud kõrvaltoimed võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

<<Väljamõeldud nimetus> sisaldab {abiaine(te) nimetus}>

[Sellesse lõiku tuleb dokumentide kvaliteedi läbivaatamise vormi kohaselt lisada hoiatus kõigi abiainetete kohta, mis võivad põhjustada soovimatuid kõrvaltoimeid nt spetsiifiliste ainevahetushäiretega (nt fenüülketonuuria, fruktoositalumatus, glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, sukroosi-isomaltasi puudulikkus) või allergiatega patsientidel. Kõik müügiloa hoidjad peavad nimetama oma ravimvormi(de) puhul kõik asjakohased abiained ja nendega seotud hoiatused.]

3. Kuidas <väljamõeldud nimetus> võtta

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitavad annused ja ravi kestused on järgmised.

Lapsed vanuses 6 kuud ja vanemad kehakaaluga alla 45 kg

Infektsioon	Ravikuur asitromütsiiniga
Siinuste ehk ninakõrvalkoobaste bakteriaalne infektsioon (sinusiit)	Nende infektsioonide raviks on ette nähtud 3- või 5-päevane ravikuur. <i>3-päevane ravikuur</i> 10 mg/kg ööpäevas 3 päeva jooksul
Kopsupõletik (olmetekkeline kopsupõletik, millesse ei haigestunud haiglas)	<i>5-päevane ravikuur</i> 10 mg/kg esimesel ravipäeval ja seejärel 5 mg/kg üks kord ööpäevas järgmise 4 päeva jooksul
Naha ja nahaaluste kudede bakteriaalsed infektsioonid	
Igemete bakteriaalsed infektsioonid (parodontiit) või mädapaise igemes (parodonti abstsess)	
Keskkõrva bakteriaalsed infektsioonid (keskkõrvapõletik)	Nende infektsioonide raviks on ette nähtud 1-, 3- või 5-päevane ravikuur. <i>1-päevane ravikuur</i> Üksikannus 30 mg/kg <i>3-päevane ravikuur</i> 10 mg/kg ööpäevas 3 päeva jooksul <i>5-päevane ravikuur</i> 10 mg/kg esimesel ravipäeval ja seejärel 5 mg/kg üks kord ööpäevas järgmise 4 päeva jooksul
Streptokokkide põhjustatud kurgumandliinfektsioon (tonsilliit) või kurguinfektsioon (farüngiit)	Nende infektsioonide raviks on ette nähtud 3- või 5-päevane ravikuur. <i>3-päevane ravikuur</i> 20 mg/kg ööpäevas 3 päeva jooksul <i>5-päevane ravikuur</i> 12 mg/kg ööpäevas 5 päeva jooksul
Lyme'i tõve varane paikne vorm	20 mg/kg esimesel ravipäeval ja seejärel 10 mg/kg üks kord

(migreeruv erüteem, mida põhjustab peamiselt puugihammustus)	ööpäevas järgmise 9 päeva jooksul
--	-----------------------------------

Oluline on kasutada järgmistes tabelites esitatud <väljamõeldud nimetus> kogust vastavalt patsiendi kehakaalule, ravitavale infektsioonile ja konkreetsele ravikuurile (1-päevane, 3-päevane, 5-päevane, 10-päevane), mida arst või apteeker on palunud teil järgida.

[Suukaudse suspensiooni pulber pudelites, 20 mg/ml 0,5 ml gradueeringuga manustamisvahendi kasutamisel.]

Kehakaal (kg)	Asitromütsiini maksimaalne annus ööpäevas 20 mg/ml suukaudne suspensioon pudelis pärast manustamiskõlblikuks muutmist (X ml)^				
	5 mg/kg+	10 mg/kg	12 mg/kg++	20 mg/kg	30 mg/kg
7	2 ml (40 mg)	3,50 ml (70 mg)	4,50 ml (90 mg)	7,00 ml (140 mg)*	10,50 ml (210 mg)*
8	2,00 ml (40 mg)	4,00 ml (80 mg)	5,00 ml (100 mg)	8,00 ml (160 mg)*	12,00 ml (240 mg)*
9	2,50 ml (50 mg)	4,50 ml (90 mg)	5,50 ml (110 mg)*	9,00 ml (180 mg)*	13,50 ml (270 mg)*
10	2,50 ml (50 mg)	5,00 ml (100 mg)	6,00 ml (120 mg)*	10,00 ml (200 mg)*	15,0 ml (300 mg)*
11	3,00 ml (60 mg)	5,50 ml (110 mg)*	6,50 ml (130 mg)*	11,00 ml (220 mg)*	16,50 ml (330 mg)*
12	3,00 ml (60 mg)	6,00 ml (120 mg)*	7,50 ml (150 mg)*	12,00 ml (240 mg)*	18,00 ml (360 mg)*
13	3,50 ml (70 mg)	6,50 ml (130 mg)*	8,00 ml (160 mg)*	13,00 ml (260 mg)*	19,50 ml (390 mg)*
14	3,50 ml (70 mg)	7,00 ml (140 mg)*	8,50 ml (170 mg)*	14,00 ml (280 mg)*	21,00 ml (420 mg)*
15	4,00 ml (80 mg)	7,50 ml (150 mg)*	9,00 ml (180 mg)*	15,00 ml (300 mg)*	22,50 ml (450 mg)*
16...25	5,00 ml (100 mg)	10,00 ml (200 mg)*	12,50 ml (250 mg)*	20,00 ml (400 mg)*	30,00 ml (600 mg)*
26...35	7,50 ml (150 mg)*	15,00 ml (300 mg)*	17,50 ml (350 mg)*	25,00 ml (500 mg)*#	45,00 ml (900 mg)*
36...45	10,00 ml (200 mg)*	20,00 ml (400 mg)*	22,50 ml (450 mg)*	25,00 ml (500 mg)*#	60,00 ml (1200 mg)*

^ Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on suukaudse suspensiooni kontsentratsioon 20 mg/ml ja suspensiooni kogumaht pudelis on X ml (Y <mg, g>), nagu on asjakohane).

+ 0,50 ml gradueeringuga suusüstlaga manustamisel õige manustatava annuse saamiseks on annused ümardatud. Täpse annuse manustamiseks tuleb kasutada 0,25 ml gradueeringuga suusüstalt.

++ 0,50 ml gradueeringuga suusüstlaga manustamisel õige manustatava annuse saamiseks on annused ümardatud. Täpse annuse manustamiseks tuleb kasutada 0,20 ml gradueeringuga suusüstalt.

* Nendele patsientidele on kõige sobivam manustada asitromütsiini 40 mg/ml (200 mg / 5 ml) suukaudse suspensiooni pulbrit.

Ei tohi ületada täiskasvanute maksimaalset ööpäevast annust 500 mg.

[Suukaudse suspensiooni pulber pudelites, 40 mg/ml]

Kehakaal (kg)	Asitromütsiini maksimaalne annus ööpäevas 40 mg/ml suukaudne suspensioon pudelis pärast manustamiskõlblikuks muutmist (X ml)^
---------------	--

	5 mg/kg+	10 mg/kg	12 mg/kg++	20 mg/kg	30 mg/kg
7	1,00 ml (40 mg)*	1,75 ml (70 mg)*	2,25 ml (90 mg)	3,50 ml (140 mg)	5,25 ml (210 mg)
8	1,00 ml (40 mg)*	2,00 ml (80 mg)*	2,50 ml (100 mg)	4,00 ml (160 mg)	6,00 ml (240 mg)
9	1,25 ml (50 mg)*	2,25 ml (90 mg)	2,75 ml (110 mg)	4,50 ml (180 mg)	6,75 ml (270 mg)
10	1,25 ml (50 mg)*	2,50 ml (100 mg)	3,00 ml (120 mg)	5,00 ml (200 mg)	7,50 ml (300 mg)
11	1,50 ml (60 mg)*	2,75 ml (110 mg)	3,25 ml (130 mg)	5,50 ml (220 mg)	8,25 ml (330 mg)
12	1,50 ml (60 mg)*	3,00 ml (120 mg)	3,75 ml (150 mg)	6,00 ml (240 mg)	9,00 ml (360 mg)
13	1,75 ml (70 mg)*	3,25 ml (130 mg)	4,00 ml (160 mg)	6,50 ml (260 mg)	9,75 ml (390 mg)
14	1,75 ml (70 mg)*	3,50 ml (140 mg)	4,25 ml (170 mg)	7,00 ml (280 mg)	10,50 ml (420 mg)
15	2,00 ml (80 mg)*	3,75 ml (150 mg)	4,50 ml (180 mg)	7,50 ml (300 mg)	11,25 ml (450 mg)
16...25	2,50 ml (100 mg)	5,00 ml (200 mg)	6,25 ml (250 mg)	10,00 ml (400 mg)	15,00 ml (600 mg)
26...35	3,75 ml (150 mg)	7,50 ml (300 mg)	8,75 ml (350 mg)	12,50 ml (500 mg)#	22,50 ml (900 mg)
36...45	5,00 ml (200 mg)	10,00 ml (400 mg)	11,25 ml (450 mg)	12,50 ml (500 mg)#	30,00 ml (1200 mg)

[^] Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on suukaudse suspensiooni kontsentratsioon 40 mg/ml ja suspensiooni kogumaht pudelis on X ml (Y <mg, g>), *nagu on asjakohane*).

⁺ Õige manustatava annuse saamiseks on need annused ümardatud.

⁺⁺ Õige manustatava annuse saamiseks on need annused ümardatud.

* Nendele patsientidele on kõige sobivam manustada asitromüsiini 20 mg/ml (100 mg / 5 ml) suukaudse suspensiooni pulbrit.

Ei tohi ületada täiskasvanute maksimaalset ööpäevast annust 500 mg.

[Suukaudse suspensiooni pulber pudelis, 20 mg/ml]

Täiskasvanud ja noorukid kehakaaluga vähemalt 45 kg, kellel on neelamisraskused

Infektsioon	Ravikuur asitromüsiiniga
Streptokokkide põhjustatud kurgumandliinfektsioon (tonsilliit) või kurguinfektsioon (farüngiit)	Nende infektsioonide raviks on ette nähtud 3- või 5-päevane ravikuur ja <väljamõeldud nimetus> ööpäevas võetavad annused on nimetatud nende ravikuuride kirjeldustes allpool.
Siinuste ehk ninakõrvalkoobaste bakteriaalne infektsioon (sinusiit)	<i>3-päevane ravikuur</i> 25 ml (500 mg) üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul
Keskkõrva bakteriaalsed infektsioonid (keskkõrvapõletik)	<i>5-päevane ravikuur</i> 25 ml (500 mg) esimesel ravipäeval ja seejärel 12,5 ml (250 mg) üks kord ööpäevas järgmise 4 päeva jooksul
Bakteriaalsed infektsioonid hingamisteede pikaajalise põletikuga patsientidel (<i>krooniline bronhiit</i>)*	
Kopsupõletik (olmetekkeline kopsupõletik, millesse ei haigestunud haiglas) [#]	

Naha ja nahaaluste kudede bakteriaalsed infektsioonid	
Igemete bakteriaalsed infektsioonid (parodontiit) või mädapaise igemes (parodondi abstsess)	
Lyme'i tõve varane paikne vorm (migreeruv erüteem, mida põhjustab peamiselt puugihammustus)	50 ml (1000 mg) esimesel ravipäeval ja seejärel 25 ml (500 mg) üks kord ööpäevas järgmise 9 päeva jooksul
<i>Chlamydia trachomatis</i> 'e põhjustatud infektsioonid kusitis ja emakakaelas	50 ml (1000 mg) üksikannusena
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> põhjustatud infektsioonid kusitis ja emakakaelas. <Väljamõeldud nimetus> tuleb kasutada kombinatsioonis teise antibiootikumiga, mille valib arst või apteeker.	50 ml (1000 mg) või 100 ml* (2000 mg) üksikannusena
<i>Chlamydia trachomatis</i> 'e põhjustatud krooniline eesnäärme põletik	25 ml (500 mg) ööpäevas 3 järjestikusel päeval nädalas 3 nädala jooksul
Valulikke haavandeid põhjustav suguelundite bakteriaalne infektsioon (pehme šanker)	50 ml (1000 mg) üksikannusena
<i>Mycobacterium avium</i> 'i kompleksi põhjustatud infektsioonid kaugelearenenud HIV-infektsiooniga inimestel. <Väljamõeldud nimetus> tuleb kasutada kombinatsioonis teise antibiootikumi etambutooliga	30 ml (600 mg) üks kord ööpäevas
<i>Mycobacterium avium</i> 'i kompleksi põhjustatud infektsioonide ennetamine HIV-infektsiooniga inimestel	60 ml (1200 mg) üks kord nädalas
Emaka, munajuhade ja munasarjade bakteriaalne infektsioon (väikevaagnapõletik), kombinatsioonis teis(t)e antibiootikumi(de)ga, mille valib arst või apteeker*	Ainult juhul, kui ravi alustati intravenoosse asitromütsiiniga. 12,5 ml (250 mg) üks kord ööpäevas kuni 7-päevase ravikuuri lõpuni

* Ainult täiskasvanud patsientidel.

Täiskasvanud patsientidel võib suukaudne ravi järgneda esmasele intravenoossele ravile.

[Suukaudse suspensiooni pulber pudelis, 40 mg/ml, suukaudse suspensiooni graanulid, 40 mg/ml]

Täiskasvanud ja noorukid kehakaaluga vähemalt 45 kg, kellel on neelamisraskused

Infektsioon	Ravikuur asitromütsiiniga
Streptokokkide põhjustatud kurgumandliinfektsioon (tonsilliit) või kurguinfektsioon (farüngiit)	Nende infektsioonide raviks on ette nähtud 3- või 5-päevane ravikuur ja <väljamõeldud nimetus> ööpäevas võetavad annused on nimetatud nende ravikuuride kirjeldustes allpool.
Siinuste ehk ninakõrvalkoobaste bakteriaalne infektsioon (sinusiit)	<i>3-päevane ravikuur</i> 12,5 ml (500 mg) üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul
Keskkõrva bakteriaalsed infektsioonid (keskkõrvapõletik)	<i>5-päevane ravikuur</i> 12,5 ml (500 mg) esimesel ravipäeval ja seejärel 6,25 ml (250 mg) üks kord ööpäevas järgmise 4 päeva jooksul
Bakteriaalsed infektsioonid hingamisteede pikaajalise põletikuga patsientidel (<i>krooniline bronhiit</i>)*	
Kopsupõletik (olmetekkeline kopsupõletik, millesse ei haigestunud haiglas) [#]	
Naha ja nahaaluste kudede bakteriaalsed infektsioonid	
Igemete bakteriaalsed infektsioonid (parodontiit) või mädapaise igemes (parodondi abstsess)	
Lyme'i tõve varane paikne vorm (migreeruv erüteem, mida põhjustab peamiselt puugihammustus)	25 ml (1000 mg) esimesel ravipäeval ja seejärel 12,5 ml (500 mg) üks kord ööpäevas järgmise 9 päeva jooksul
<i>Chlamydia trachomatis</i> 'e põhjustatud infektsioonid kusitis ja emakakaelas	25 ml (1000 mg) üksikannusena
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> põhjustatud infektsioonid kusitis ja emakakaelas. <Väljamõeldud nimetus> tuleb kasutada kombinatsioonis teise antibiootikumiga, mille valib arst või apteeker.	25 ml (1000 mg) või 50 ml* (2000 mg) üksikannusena
<i>Chlamydia trachomatis</i> 'e põhjustatud krooniline eesnäärmepõletik	12,5 ml (500 mg) ööpäevas 3 järjestikusel päeval nädalas 3 nädala jooksul
Valulikke haavandeid põhjustav suguelundite bakteriaalne infektsioon (pehme šanker)	25 ml (1000 mg) üksikannusena
<i>Mycobacterium avium</i> 'i kompleksi põhjustatud infektsioonid kaugelearenenud HIV-infektsiooniga inimestel. <Väljamõeldud nimetus> tuleb kasutada kombinatsioonis teise antibiootikumi etambutooliga	15 ml (600 mg) üks kord ööpäevas
<i>Mycobacterium avium</i> 'i kompleksi põhjustatud infektsioonide ennetamine HIV-infektsiooniga inimestel	30 ml (1200 mg) üks kord nädalas
Emaka, munajuhade ja munasarjade bakteriaalne infektsioon (<i>väikevaagnapõletik</i>), kombinatsioonis teis(t)e antibiootikumi(de)ga,	Ainult juhul, kui ravi alustati intravenoosse asitromütsiiniga. 6,25 ml (250 mg) üks kord ööpäevas kuni

mille valib arst või apteeker*	7-päevase ravikuuri lõpuni
--------------------------------	----------------------------

* Ainult täiskasvanud patsientidel.

Täiskasvanud patsientidel võib suukaudne ravi järgneda esmasele intravenoossele ravile.

[Suukaudse suspensiooni pulber kotikestes]

Lapsed vanuses 6 kuud ja vanemad ning noorukid kehakaaluga 16...45 kg

Infektsioon	Ravikuur asitromütsiiniga
Siinuste ehk ninakõrvalkoobaste bakteriaalne infektsioon (sinusiit)	
Kopsupõletik (olmetekkeline kopsupõletik, millesse ei haigestunud haiglas)	Nende infektsioonide raviks on ette nähtud 3- või 5-päevane ravikuur. <i>3-päevane ravikuur</i> 10 mg/kg ööpäevas 3 päeva jooksul
Naha ja nahaaluste kudede bakteriaalsed infektsioonid	<i>5-päevane ravikuur</i> 10 mg/kg esimesel ravipäeval ja seejärel 5 mg/kg üks kord ööpäevas järgmise 4 päeva jooksul
Igemete bakteriaalsed infektsioonid (parodontiit) või mädapaise igemes (parodondi abstsess)	
Keskkõrva bakteriaalsed infektsioonid (keskkõrvapõletik)	Nende infektsioonide raviks on ette nähtud 1-, 3- või 5-päevane ravikuur. <i>1-päevane ravikuur</i> Üksikannus 30 mg/kg <i>3-päevane ravikuur</i> 10 mg/kg ööpäevas 3 päeva jooksul <i>5-päevane ravikuur</i> 10 mg/kg esimesel ravipäeval ja seejärel 5 mg/kg üks kord ööpäevas järgmise 4 päeva jooksul
Streptokokkide põhjustatud kurgumandliinfektsioon (tonsilliit) või kurguinfektsioon (farüngiit)	Nende infektsioonide raviks on ette nähtud 3- või 5-päevane ravikuur. <i>3-päevane ravikuur</i> 20 mg/kg ööpäevas 3 päeva jooksul <i>5-päevane ravikuur</i> 12 mg/kg ööpäevas 5 päeva jooksul
Lyme'i tõve varane paikne vorm (migreeruv erüteem, mida põhjustab peamiselt puugihammustus)	20 mg/kg esimesel ravipäeval ja seejärel 10 mg/kg üks kord ööpäevas järgmise 9 päeva jooksul

Oluline on kasutada järgmistes tabelites esitatud <väljamõeldud nimetus> kogust vastavalt patsiendi kehakaalule, ravitavale infektsioonile ja konkreetsele ravikuurile (1-päevane, 3-päevane, 5-päevane, 1+-päevane), mida arst või apteeker on palunud teil järgida.

	Asitromütsiini maksimaalne annus ööpäevas
--	--

Kehakaal (kg)	Suukaudse suspensiooni pulber kotikeses				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
16...25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26...35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg#	900 mg
36...45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg#	1200 mg

Ei tohi ületada täiskasvanute maksimaalset ööpäevast annust 500 mg.

Kui teie lapse kehakaal on alla 16 kg, sobib tema ravimiseks paremini selle ravimi suukaudse suspensiooni pulber pudelis. Pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Täiskasvanud patsiendid ja noorukid kehakaaluga vähemalt 45 kg, kellel on neelamisraskused

Soovitavad annused ja ravi kestused on järgmised.

Infektsioon	Ravikuur asitromütsiiniga
Streptokokkide põhjustatud kurgumandliinfektsioon (tonsilliit) või kurguinfektsioon (farüngiit)	Nende infektsioonide raviks on ette nähtud 3- või 5-päevane ravikuur ja <väljamõeldud nimetus> ööpäevas võetavad annused on nimetatud nende ravikuuride kirjeldustes allpool.
Siinuste ehk ninakõrvalkoobaste bakteriaalne infektsioon (sinusiit)	<i>3-päevane ravikuur</i> 500 mg üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul
Keskkõrva bakteriaalsed infektsioonid (keskkõrvapõletik)	<i>5-päevane ravikuur</i> 500 mg esimesel ravipäeval ja seejärel 250 mg üks kord ööpäevas järgmise 4 päeva jooksul
Bakteriaalsed infektsioonid hingamisteede pikaajalise põletikuga patsientidel (<i>krooniline bronhiit</i>)*	
Kopsupõletik (olmetekkeline kopsupõletik, millesse ei haigestunud haiglas)#	
Naha ja nahaaluste kudede bakteriaalsed infektsioonid	
Igemete bakteriaalsed infektsioonid (parodontiit) või mädapaise igemes (parodonti abstsess)	
Lyme'i tõve varane paikne vorm (migreeruv erüteem, mida põhjustab peamiselt puugihammustus)	1000 mg esimesel ravipäeval ja seejärel 500 mg üks kord ööpäevas järgmise 9 päeva jooksul
<i>Chlamydia trachomatis</i> 'e põhjustatud infektsioonid kusitis ja emakakaelas	1000 mg üksikannusena
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> põhjustatud infektsioonid kusitis ja emakakaelas. <Väljamõeldud nimetus> tuleb kasutada kombinatsioonis teise antibiootikumiga, mille valib arst või apteeker.	1000 mg või 2000 mg* üksikannusena.
<i>Chlamydia trachomatis</i> 'e põhjustatud krooniline eesnäärmepõletik	500 mg ööpäevas 3 järjestikusel päeval nädalas 3 nädala jooksul
Valulikke haavandeid põhjustav suguelundite	1000 mg üksikannusena

bakteriaalne infektsioon (pehme šanker)	
<i>Mycobacterium avium</i> 'i kompleksi põhjustatud infektsioonid kaugelarenenud HIV-infektsiooniga inimestel. <Väljamõeldud nimetus> tuleb kasutada kombinatsioonis teise antibiootikumi etambutooliga	600 mg üks kord ööpäevas
<i>Mycobacterium avium</i> 'i kompleksi põhjustatud infektsioonide ennetamine HIV-infektsiooniga inimestel	1200 mg üks kord nädalas
Emaka, munajuhade ja munasarjade bakteriaalne infektsioon (väikevaagnapõletik), kombinatsioonis teis(t)e antibiootikumi(de)ga, mille valib arst või apteeker*	Ainult juhul, kui ravi alustati intravenoosse asitromütsiiniga. 250 mg üks kord ööpäevas kuni 7-päevase ravikuuri lõpuni

* Ainult täiskasvanud patsientidel.

Täiskasvanud patsientidel võib suukaudne ravi järgneda esmasele intravenoossele ravile.

Kasutamine lastel ja noorukitel

[Kõik vedelad ravimvormid]

Asitromütsiini ohutus ja efektiivsus ühelgi lõigus 1 nimetatud näidustusel ei ole tõestatud lastel vanuses alla 6 kuu.

Manustamisviis

Suukaudseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

[Suukaudse suspensiooni pulber 20 mg/ml, 40 mg/ml]

<Väljamõeldud nimetus> tuleb manustada suu kaudu ühekordse ööpäevase annusena. Suukaudset suspensiooni võib võtta koos toiduga või ilma. Ravimi võtmine vahetult enne einet võib aidata maol ravimit paremini taluda.

[Lisage täiendavalt kohalikud juhised manustamiskõlblikuks muutmise ja selle kohta, kuidas tervishoiutöötajad ja/või patsiendid peavad manustamisvahendeid käsitsema, kui on kohaldatav.> Juhiste arusaadavamaks tegemiseks tuleb lisada pildid.]

Kui arstilt või apteekrilt saadud <väljamõeldud nimetus> pudel sisaldab ainult pulbrit ja mitte vedelikku, siis peate kasutusvalmis ravimi saamiseks lisama pudelisse konkreetse koguse vett. Kui arst või apteeker on pulbri teie jaoks juba lahustanud, võite kohe jätkata lõigust „Juhised <väljamõeldud nimetus> suukaudse suspensiooni ööpäevase annuse võtmiseks“ allpool.

Kui te võtate <väljamõeldud nimetus> rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate <väljamõeldud nimetus> rohkem, kui ette nähtud, võib teie enesetunne halveneda. Üleannustamise tüüpilised nähud on oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja iiveldus. Teatage sellest kohe oma arstile või võtke ühendust lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga.

Kui te unustate <väljamõeldud nimetus> võtta

Kui te unustate <väljamõeldud nimetus> võtta, võtke see niipea, kui saate, tingimusel et teete seda vähemalt 12 tundi enne järgmise annuse plaanipärase võtmise aega. Kui järgmise annuse võtmiseni on alla 12 tunni, ärge võtke vahelejäanud annust ja võtke järgmine annus tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate <väljamõeldud nimetus> võtmise

Kui te lõpetate <väljamõeldud nimetus> võtmise liiga vara, võib infektsioon tagasi tulla. Võtke <väljamõeldud nimetus> raviperioodi lõpuni isegi juhul, kui teie enesetunne hakkab paranema.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Lõpetage <väljamõeldud nimetus> kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole, kui märkate endal ükskõik millist järgmist sümptomit:

- äkki tekkiv vilistav hingamine; hingamisraskused; silmalaugude, nõi või huulte turse; lööve või sügelus, eriti kui see haarab kogu keha (anafülaktiline reaktsioon, esinemissagedus teadmata);
- kiire või ebakorrapärane südame töö (südame arütmia või *torsades de pointes*, tahhükardia, esinemissagedus teadmata);
- tume uriin, söögiisu kadumine või naha või silmavalgete muutumine kollaseks, mis on maksahäirete nähud (maksapuudulikkus või maksanekroos (esinemissagedus teadmata), *hepatiit* (aeg-ajalt: võib esineda 1 inimesel 100-st));
- raske kõhulahtisus koos valulike soolespasmidega, veri roojas ja/või palavik võivad tähendada, et teil on jämesoole infektsioon (antibiootikumiga seostatav koliit, esinemissagedus teadmata). Ärge võtke roojamissagedust vähendavaid kõhulahtisuse vastaseid ravimeid (antiperistaltikumid);
- kehatüvele tekkivad punakad tasased märklaugasarnased või ümmargused laigud, mille keskel on sageli villid; naha koorumine; haavandid suus, kurgus, ninas, suguelunditel ja silmades. Neile tõsistele nahalöövetele võivad eelne da palavik ja gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom[#] või toksiline epidermise nekrolüüs, esinemissagedus teadmata);
- laiaulatuslik lööve, kõrge kehatemperatuur ja suurenenud lümfisõlmed (DRESS-sündroom või ravimi ülitundlikkusreaktsioon, harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st));
- punane ketendav laiaulatuslik lööve koos nahaaluste külmude ja villidega, millega kaasneb palavik. Sümptomid tekivad tavaliselt ravi alustamisel (äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos, harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)).

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- kõhulahtisus;
- ebamugavustunne kõhus*.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- peavalu;
- oksendamine, kõhuvalu[#], iiveldus[#];
- muutused vereanalüüsi tulemustes (lümfotsüütide arvu vähenemine, eosinofiilide arvu suurenemine, basofiilide arvu suurenemine, monotsüütide arvu suurenemine, neutrofiilide arvu suurenemine, vere bikarbonaadisisalduse vähenemine).

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- soor (kandidiaas) – suu ja tupe seeninfektsioon, muud seeninfektsioonid;
- kopsupõletik, kurgu bakteriaalne infektsioon, seedetrakti põletik, hingamishäired, nina limaskesta põletik, tupeinfektsioon;
- vere valgeliblede arvu muutused (leukopeenia, neutropeenია, eosinofiilia);
- vereliistakute arvu suurenemine;
- kõigi vererakkude osakaalu vähenemine vere kogumahus (hematokriti väärtuse vähenemine);
- allergilised reaktsioonid, käe- ning jalalabade ja nõi turse (angioödeem);

- isutus[#];
- närvilisus, unehäired (insomnia);
- pearinglus[#], unisus (somnia), maitsetundlikkuse muutus (düsgeusia)[#], torkimistunne või tuimus (paresteesia);
- nägemishäire[#];
- kõrvakahjustus;
- peapööritustunne (vertigo);
- oma südamelöökide tundmine (südamepekslemine);
- kuumahood;
- järsku tekkiv vilistav hingamine, ninaverejooks;
- kõhukinnisus, kõhupuhitus[#], seedehäired (düspepsia), maolimaskestast põletik (gastriit), neelamisraskus (düsfaagia), kõhupaistetus, suukuivus, röhitsused, suuhaavandid, suurenenud süljeeritus;
- lööve[#], sügelus[#], nõgestõbi (urtikaaria)[#], nahapõletik (dermatiit), nahakuivus, liighigistamine (hüperhidroos);
- liigeste turse ja valu (osteoartriit), lihasevalu, seljavalu, kaelavalu;
- valulik urineerimine (düsuuria), neeruvälu;
- ebaregulaarne menstruatsiooniveritsus (metrorraagia), munandite kahjustus;
- turse vedeliku kogunemise tõttu organismi kudesse, eriti näol, pahkluudel ja jalalabadel;
- nõrkus, väsimus[#], üldine halb enesetunne, palavik;
- valu rinnus, valu;
- kõrvalekalded laboratoorsete analüüside tulemustes (nt vere- või maksaanalüüsid);
- protseduurijärgne tüsistus.

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- ärrituse tunne;
- maksaprobleemid, naha või silmavalgete muutumine kollaseks;
- suurenenud tundlikkus päikesevalguse suhtes[#].

Teadmata (esinemissagedust saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- vere punaliblede arvu vähenemine vererakkude lagunemise kiirenemise tõttu, mis võib põhjustada väsimust ja naha kahvatust (hemolüütiline aneemia);
- vereliistakute arvu vähenemine, mis võib põhjustada veritsust ja verevalumeid (trombotsütopeeniat);
- viha-, agressiivsuse tunne; hirmu- ja muretunne (ärevus); äge segasusseisund (deliirium);
- hallutsinatsioonid;
- minestamine (sünnikoop);
- krambid;
- puute-, valu- ja temperatuuritundlikkuse vähenemine (hüpesteesia)[#];
- hüperaktiivsuse tunne;
- lõhnatundlikkuse muutused (anosmia, parosmia);
- maitsetundlikkuse täielik kadumine (ageusia);
- lihase nõrkus (myasthenia gravis);
- kõrvalekalded südame töös, mis on näha elektrokardiogrammil (EKG) (QT-pikenemine);
- kurtus[#], kuulmise halvenemine[#] või helin kõrvus (tinnitus)[#];
- madal vererõhk;
- kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat kõhu- ja seljavalu (pankreatiit);
- keele värvuse muutus;
- liigesevalu (artralgia)[#];
- neerupõletik (interstitsiaalne nefriit) ja neerupuudulikkus.

[Teave Mycobacterium avium'i kompleksi põhjustatud infektsioonide ravi ja/või ennetamisega seotud kõrvaltoimete kohta tuleb lisada ainult juhul, kui ravimpreparaat on selleks raviks näidustatud.]

* Neid kõrvaltoimeid täheldati ainult siis, kui asitromütsiini manustati *Mycobacterium avium*'i kompleksi põhjustatud infektsiooni ennetamiseks või raviks HIV-iga inimestel, kellel immuunsüsteem ei ole piisavalt taastunud.

Need kõrvaltoimed esinesid sagedamini asitromütsiini manustamisel *Mycobacterium avium*'i kompleksi põhjustatud infektsiooni ennetamiseks või raviks HIV-iga inimestel, kellel immuunsüsteem ei ole piisavalt taastunud.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Intravenoosselt kasutatavad ravimvormid (500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber)

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

<Väljamõeldud nimetus> on näidustatud järgmiste infektsioonide raviks täiskasvanutele (vt lõigud 4.4 ja 5.1):

- olmetekkeline kopsupõletik;
- väikevaagnapõletik, alati kombinatsioonis teis(t)e sobiva(te) antibakteriaalse(te) ravimi(te)ga (nt metronidasooliga).

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

Annustamine

Asitromütsiini tuleb manustada ühekordse ööpäevase annusena. Annustamissoovitused täiskasvanutele on esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Intravenoosse asitromütsiini annustamissoovitused

Näidustus	Asitromütsiini manustamisskeem
Olmetekkeline kopsupõletik	500 mg üks kord ööpäevas vähemalt 2 päeva jooksul, millele järgneb 500 mg suukaudne annus ööpäevas kuni 7...10-päevase ravikuuri lõpuni.
Väikevaagnapõletik, kombinatsioonis teis(t)e sobiva(te) antibakteriaalse(te) ravimi(te)ga (nt metronidasooliga)	500 mg üks kord ööpäevas 1...2 päeva jooksul, millele järgneb 250 mg suukaudne annus üks kord ööpäevas kuni 7-päevase ravikuuri lõpuni.
Iga näidustuse korral tuleb arvesse võtta uuendatud ravijuhendites esitatud soovitusi raviskeemide, annuste ja ravi kestuse kohta. Suukaudsele ravile ülemineku ajastuse otsustab arst oma äranägemisel ja ravivastuse alusel.	

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Patsientidel, kellel on $GFR \geq 10$ ml/min, ei ole vaja annust kohandada. Patsientidele, kellel on $GFR < 10$ ml/min, tuleb asitromütsiini manustada ettevaatusega (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge (Childi-Pugh' A-klass) või mõõduka (Childi-Pugh' B-klass) maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Andmed raske (Childi-Pugh' C-klass) maksakahjustusega patsientide kohta puuduvad. Seetõttu tuleb neile patsientidele manustada asitromütsiini ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Kuna eakatel tekivad proarütmilised seisundid suurema tõenäosusega, tuleb nendel olla südame rütmihäirete ja *torsades de pointes*'i tekkeriski tõttu eriti ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Lapsed

<Väljamõeldud nimetus> ohutus ja efektiivsus olmetekkelise kopsupõletiku intravenoosseks raviks lastel ei ole tõestatud.

Puudub <väljamõeldud nimetus> asjakohane kasutus lastel vanuses alla 12 aasta väikevaagnapõletiku näidustusel, samas ei ole ohutus ega efektiivsus teismelistel tüdrukutel tõestatud.

Manustamisviis

Intravenoosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

Soovitav manustamistee on ainult intravenoosne infusioon. Ravimpreparaati ei tohi manustada intravenoosse booluse ega intramuskulaarse süstena. Lahuse kontsentratsioon ja infundeerimiskiirus peavad olema kas 1 mg/ml 3 tunni jooksul või 2 mg/ml 1 tunni jooksul. Asitromütsiini 500 mg annuse infundeerimine peab kestma vähemalt 1 tund.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

Ülitundlikkus toimeaine, erütromütsiini, mis tahes makroliid- või ketoliidantibiootikumi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

Resistentsuse tekkevõimalus

Kuna pärast ravi lõppu püsib asitromütsiini väike kontsentratsioon plasmas ning kudedes pikka aega, võib see soodustada resistentsuse teket (vt lõik 5.2). Asitromütsiiniga ravi tohib alustada alles pärast kasulikkuse ja riskide hoolikat hindamist, võttes arvesse resistentsuse kohalikku levikut, ja juhul, kui eelistatud raviskeemi ei ole esitatud.

Masked naha- ja ülitundlikkusreaktsioonid

Asitromütsiiniga raviga seoses on teatatud harvaesinevatest tõsistest allergilistest reaktsioonidest, sh angioödeem ja anafülaksia (harva surmaga lõppev), rasketest kutaansetest kõrvaltoimetest, sh Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja toksiline epidermise nekrolüüs (TEN), ravimireaktsioonist eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) ja ägedast generaliseerunud eksantematoossest pustuloosist (*acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP), mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga (vt lõik 4.8). Ravimi määramise ajal tuleb patsiente teavitada nahareaktsioonide nähtudest ja sümptomitest ning patsiente tuleb nende suhtes tähelepanelikult jälgida. Mõned asitromütsiini manustamise tagajärjel tekkinud nimetatud reaktsioonid on olnud korduvad ja vajanud pikemaajalist jälgimist ning ravi. Allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb asitromütsiiniga ravi lõpetada ja rakendada asjakohast ravi. Arstid peavad olema teadlikud, et sümptomaatilise ravi lõpetamisel võivad allergia sümptomid uuesti tekkida.

QT-intervalli pikenemine

Teiste makroliididega (sh asitromütsiin) ravi ajal on täheldatud südame repolarisatsiooni ja QT-intervalli pikenemist, mis võib põhjustada südame rütmihäirete ja *torsades de pointes*'i tekkeriski (vt lõik 4.8).

Järgmised olukorrad võivad viia ventrikulaarsete arütmiate (sh *torsades de pointes*) tekkeriski suurenemiseni, mis omakorda võivad põhjustada südameseiskust, mistõttu tuleb asitromütsiini kasutada ettevaatusega patsientidel (eriti naised ja eakad), kellel esinevad proarütmilised seisundid, nt patsiendid:

- kellel on kaasasündinud või dokumenteeritud QT-intervalli pikenemine;
- kes saavad samaaegset ravi teiste toimeainetega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli (vt lõik 4.5);
- kellel on elektrolüütide tasakaalu häire, eriti hüpokaleemia ja hüpomagneesiumia;
- kellel on kliiniliselt oluline bradükardia, südame rütmihäire või raske südamepuudulikkus;
- kes on eakad: eakad patsiendid võivad olla tundlikumad ravimite toimete suhtes QT-intervallile.

Maksatoksilisus

Kuna asitromütsiini eritub peamiselt maksa kaudu, tuleb olulise maksahaigusega patsientide ravimisel asitromütsiiniga olla ettevaatlik. Asitromütsiiniga ravi ajal on teatatud fulminantse hepatiidi juhtudest, mis võivad lõppeda eluohtliku maksapuudulikkusega. Asitromütsiiniga ravi ajal on teatatud hepatiidi, kolestaatilisest ikteruse, maksanekroosi ja maksapuudulikkuse juhtudest, millest mõned on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8). Võimalik, et mõnel patsiendil oli olemasolev maksahaigus või nad võtsid teisi maksatoksilisi ravimpreparaate. Patsientidele tuleb öelda, et maksa funktsioonihäire nähtude ja sümptomite, nt kiiresti arenev asteenia, millega kaasnevad ikterus, tume uriin, kalduvus veritsuste tekkeks või hepaatiline entsefalopaatia, tekkimise korral tuleb asitromütsiini manustamine lõpetada ja võtta ühendust oma arstiga. Sellistel juhtudel tuleb kohe teha maksafunktsiooni analüüsid ja/või uuringud.

Clostridioides difficile’iga seostatav kõhulahtisus ja pseudomembranoosne koliit

Asitromütsiiniga ravi ajal on teatatud *Clostridioides difficile*’iga seostatavast kõhulahtisusest (*Clostridioides difficile associated diarrhoea*, CDAD) ja pseudomembranoossest koliidist, mille raskusaste võib ulatuda kergest kõhulahtisusest kuni surmaga lõppeva koliidini (vt lõik 4.8). CDAD-i ja pseudomembranoosse koliidi esinemisvõimalust tuleb kaaluda patsientidel, kellel tekib kõhulahtisus asitromütsiini manustamise ajal või pärast seda. Tuleb kaaluda asitromütsiiniga ravi lõpetamist ja toetavate meetmete võtmist koos spetsiifilise ravi alustamisega *C. difficile* vastu. Peristaltikat pärssivaid ravimpreparaate ei tohi manustada.

Sugulisel teel levivad infektsioonid

Neisseria gonorrhoeae on suure tõenäosusega resistentne makroliidide, sh asaliidide klassi kuuluva asitromütsiini suhtes (vt lõik 5.1). Seetõttu ei soovitata kasutada asitromütsiini tüsistumata gonorröa ega väikevaagnapõletiku raviks, välja arvatud juhul, kui laboratoorsete uuringute tulemused on kinnitanud organismi tundlikkust asitromütsiini suhtes. Ravimata või suboptimaalselt ravitud kujul võib see seisund põhjustada hilistüsistusi, sh viljatust ja emakavälist rasedust.

Lisaks tuleb sugulisel teel levivatest infektsioonidest välistada *Treponema pallidum*’i põhjustatud kaasuv infektsioon, sest peiteajal võivad süüfilise sümptomid olla varjatud, mille tõttu võib diagnoosimine hilineda.

Kõigil sugulisel teel levivate urogenitaalsete infektsioonidega patsientidel tuleb alustada asjakohast antibakteriaalset ravi ja teha järelkontrolli analüüse.

Myasthenia gravis

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

Mittetundlikud organismid

Asitromütsiini kasutamise tagajärjel võib tekkida mittetundlike organismide ülekasv. Superinfektsioonide tekke korral võib olla vaja ravi katkestada või võtta muid asjakohaseid meetmeid.

Tungaltera derivaadid

Tungaltera derivaate saavatel patsientidel on mõne makroliidantibiootikumi samaaegne manustamine esile kutsunud ergotismi. Tungaltera ja asitromütsiini vahelise võimaliku koostoime kohta andmed puuduvad. Siiski ei tohi asitromütsiini ja tungaltera derivaate ergotismi teoreetilise tekkevõimaluse tõttu samaaegselt manustada.

<Teadaolevat toimet omavad abiained>

[Sellesse lõiku tuleb dokumentide kvaliteedi läbivaatamise vormi kohaselt lisada hoiatus kõigi abiainetega kohta, mis võivad põhjustada soovimatuid kõrvaltoimeid nt spetsiifiliste ainevahetushäiretega (nt fenüülketonuuria, fruktoositalumatus, glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, suhkroosi-isomaltasi puudulikkus) või allergiatega patsientidel. Kõik müügiloa hoidjad peavad nimetama oma ravimvormi(de) puhul kõik asjakohased abiained ja nendega seotud hoiatused.]

<Abiainetega täielik loetelu vt lõik 6.1.>

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

Kuigi asitromütsiin on CYP450 nõrk inhibiitor ega oma olulist koostoimet CYP450 substraatidega, ei saa CYP3A4 inhibeerimist täielikult välistada. Seetõttu on soovitatav olla ettevaatlik koosmanustamisel kitsa terapeutilise vahemikuga CYP3A4 substraatidega.

Asitromütsiin on transporteri P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitor. Asitromütsiini koosmanustamine P-gp substraatidega, nt digoksiini ja kolhitsiini, võib suurendada nende ekspositsiooni. Kitsa terapeutilise vahemikuga ravimite puhul on soovitatav olla ettevaatlik ja teha nõuetekohast kliinilist ja/või terapeutilist ravimiseiret ning vajaduse korral annust kohandada. Seejuures tuleb arvesse võtta asitromütsiini suhteliselt pikka poolväärtusajaga (vt lõik 5.2).

Teadaolevalt QT-intervalli pikendavad ravimid

Asitromütsiini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kes saavad teadaolevalt QT-intervalli pikendavaid ravimeid (vt lõik 4.4), nt IA klassi antiarütmikumid (nt kinidiin ja prokaiinamiid) ja III klassi antiarütmikumid (nt dofetiliid, amiodaroon ja sotalool), antipsühhootikumid (nt pimosiid), antidepressandid (nt tsitalopraam), fluorokinoloonid (nt moksifloksatsiin ja levofloksatsiin), tsisapriid, klorokviin ja hüdroklorokviin.

Teave asitromütsiini ja võimalike koosmanustatavate ravimipreparaatide koostoimete kohta on esitatud allolevas tabelis ja tekstis. Ravimite kirjeldatud koostoimed põhinevad asitromütsiini tehtud kliiniliste koostoimeuuringu tulemustel või, kui on märgitud, on tegemist asitromütsiini kooskasutamisel tekkida võivate koostoimetega.

Tabel 2. Asitromütsiini ja teiste ravimipreparaatide kliiniliselt olulised koostoimed

Ravimipreparaat (ravivaldkond)	Koostoime Toime ekspositsioonile	Mehhanism	Soovitus koosmanustamise kohta
Atorvastatiin (3-hüdroksü-3-metüülglutarüüli koensüüm A [3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, HMG CoA] reduktaasi inhibiitor) Asitromütsiini annus 500 mg suukaudselt üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul.	Asitromütsiin: ND Atorvastatiin: ↔ AUC ↔ C _{max}	Atorvastatiin on CYP3A4 ja P-gp substraat.	Tuleb olla ettevaatlik, sest turuletulekujärgselt on asitromütsiini ja statiine koosmanustanud patsientidel teatatud rabdomüolüüsi juhtudest.

Atorvastatiini annus 10 mg suukaudselt üks kord ööpäevas.			
Tsüklosporiin (immunosuppressant) Asitromütsiini annus 500 mg suukaudselt üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul. Tsüklosporiini üksikannus 10 mg/kg suukaudselt.	Asitromütsiin: ND Tsüklosporiin: ↔ AUC ↑ C _{max} 24%	Tsüklosporiin on CYP3A4 ja P-gp kitsa terapeutilise vahemikuga substraat ja/või konkureerib sapi kaudu eritumisel.	Asitromütsiiniga ravi ajal ja pärast selle lõppu on vajalik asjakohane kliiniline jälgimine ja terapeutiline ravimiseire. Vajaduse korral tuleb tsüklosporiini annust kohandada.
Kolhitsiin (podagra)	Asitromütsiin: ND Kolhitsiin: ↑ 57% AUC _{0-t} ↑ 22% C _{max}	Kolhitsiin on P-gp kitsa terapeutilise vahemikuga substraat.	Asitromütsiiniga ravi ajal ja pärast selle lõppu on vajalik kliiniline jälgimine.
Dabigatraan (suukaudne antikoagulant)	ND <i>Eeldatav</i> ↑ Dabigatraan	Dabigatraan on P-gp kitsa terapeutilise vahemikuga substraat.	Tuleb olla ettevaatlik, sest turuletulekujärgselt on asitromütsiini ja dabigatraani koosmanustanud patsientidel teatatud hemorraagiate riski suurenemisest.
Digoksiin (südameglükosiidid)	ND <i>Eeldatav</i> ↑ Digoksiin	Digoksiin on P-gp kitsa terapeutilise vahemikuga substraat.	Asitromütsiiniga ravi ajal ja pärast selle lõppu on vajalik kliiniline jälgimine ja võimalik, et digoksiini sisalduse jälgimine.
Varfariin (suukaudne antikoagulant) Asitromütsiini annus 500 mg suukaudselt üks kord ööpäevas 1. päeval ja seejärel 250 mg suukaudselt üks kord ööpäevas 4 päeva jooksul. Varfariini üksikannus 15 mg suukaudselt.	Asitromütsiin: ND Varfariin: ND Kliinilises koostoimeuuringus protrombiiniaja muutusi ei täheldatud, kuid turuletulekujärgselt on teatatud koosmanustamise korral asitromütsiiniga kumariini tüüpi antikoagulantide antikoagulatiivse toime tugevnemisest.	Ei ole teada.	Asitromütsiiniga ravi ajal ja pärast selle lõppu tuleb kaaluda protrombiiniaja sagedasemat jälgimist.
Märkus: „↑“ või „↓“ = üle 10-protsendilised statistiliselt olulised muutused; „↔“ = muutusteta; ND (not determined) = ei ole kindlaks tehtud.			

Kliinilistes uuringutes, milles hinnati võimalikke koostoimeid asitromütsiini koosmanustamisel karbamasepiini, tsetirisiini, efavirensi, flukonasooli, metüülprednisolooni, midasolaami, rifabutiini, sildenafili, teofüllüüli, triasolaami, trimetoprimi/sulfametoksasooli ja zidovudiiniga, ei täheldatud asitromütsiini ega koosmanustatud ravimpreparaatide ekspositsiooni kliiniliselt olulisi muutusi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

Rasedus

Reproduktsooniuuringud loomadel on tehtud annustega, millega saavutatakse emasloomale mõõdukalt toksilised kontsentratsioonid. Nendes uuringutes ei leitud tõendeid teratogeensete toimete kohta. Siiski puuduvad piisavad ja põhjaliku kontrolliga uuringud rasedatel.

Vaatlusuuringutest on saadud suur hulk andmeid asitromütsiini ekspositsiooni kohta raseduse ajal (rohkem kui 7000 asitromütsiini eksponeeritud raseda andmed). Enamik neist uuringutest saadud tulemusi ei viidanud lootele avalduvate kahjulike toimete, nt raskete kaasasündinud väärarendite või kardiovaskulaarsete väärarendite tekkeriski suurenemisele.

Epidemioloogilised tõendid raseduse katkemise riski kohta pärast ekspositsiooni asitromütsiini raseduse varajases etapis ei ole selged. Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Asitromütsiini tohib kasutada raseduse ajal üksnes siis, kui see on kliiniliselt vajalik.

Imetamine

Asitromütsiin eritub rinnapiima olulisel määral. Rinnaga toidetavatel imikutel ei ole asitromütsiini tõsiseid kõrvaltoimeid täheldatud; samas võib isegi subterapeutiliste annuste manustamisel esineda vastasündinutel / rinnaga toidetavatel imikutel selliseid kõrvaltoimeid nagu kõhulahtisus, limaskestade seeninfektsioon ja ülitundlikkus. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine / mitte alustamine asitromütsiiniga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Rottidel tehtud fertiilsusuuringutes täheldati pärast asitromütsiini manustamist tiinestumise määra vähenemist. Selle leiu tähtsus inimestele ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

<Väljamõeldud nimetus> mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Mõnel asitromütsiini võtval patsiendil on teatatud peapööratusest, unisusest ja krambihoogudest ning mõnel patsiendil esines nägemis- ja/või kuulmishäire. Patsiendi autojuhtimise ja masinatega töötamise võime hindamisel tuleb sellega arvestada (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

Ohutusprofili kokkuvõte

Ravi ajal kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid muu hulgas kõhulahtisus, peavalu, oksendamine, kõhuvalu, iiveldus ja kõrvalkalded laboratoorsete analüüside väärtustes. Teised olulised kõrvaltoimed on muu hulgas anafülaktilised reaktsioonid; *torsades de pointes*; arütmia, sh ventrikulaarne tahhükardia; pseudomembranoosne koliit ja maksapuudulikkus (vt lõik 4.4). Asitromütsiiniga raviga seoses on teatatud rasketest kutaansetest kõrvaltoimetest, sh Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS), toksilisest epidermise nekrolüüsist (TEN), ravimireaktsioonist eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) ja ägedast generaliseerunud eksantematoosist pustuloosist (AGEP) (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allpool on esitatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse jälgimise ajal tuvastatud kõrvaltoimed organsüsteemi klasside ja esinemissageduste järgi.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud 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 rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid			kandidiaas, kopsupõletik, seeninfektsioon, bakteriaalne infektsioon, tupeinfektsioon, farüngiit, gastroenteriit, riniit, suu kandidiaas		
Vere ja lümfisüsteemi häired		lümfootsüütide arvu vähenemine, eosinofiilide arvu suurenemine, basofiilide arvu suurenemine, monotsüütide arvu suurenemine, neutrofiilide arvu suurenemine	leukopeenia, neutropeenia, eosinofiilia, trombotsüütide arvu suurenemine, hematokriti väärtuse vähenemine		trombotsütopoetia, hemolüütiline aneemia
Immuunsüsteemi häired			angioödeem, ülitundlikkus (vt lõik 4.4)		anafülaktiline reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired			söögiisu vähenemine		
Psühhiaatrilised häired			närvilisus, unetus	agiteeritus	ärevus, deliirium, hallutsinatsioonid, agressiivsus
Närvisüsteemi häired		peavalu	pearinglus, düsgeusia,		myasthenia gravis (vt lõik 4.4),

			paresteesia, unisus		krambid, anosmia, ageusia, hüpesteesia, psühhomotoorne hüperaktiivsus, parosmia, süngoop
Silma kahjustused			nägemishäire		
Kõrva ja labürindi kahjustused			kõrvakahjustus, vertiigo		kurtus, kuulmisnõrkus, tinnitus
Südame häired			südamepekslemine		<i>torsades de pointes</i> (vt lõik 4.4), arütmia, sh ventrikulaarne tahhükardia (vt lõik 4.4), QT- intervalli pikenemine elektrokardiogrammil (vt lõik 4.4)
Vaskulaarsed häired			kuumahood		hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			düspnoe, respiratoorne häire, ninaverejooks		
Seedetrakti häired	kõhulahtisus, ebamugavustunne kõhupiirkonnas,	oksendamine, kõhuvalu, iiveldus	gastriit, kõhukinnisus, düspepsia, düsfagia, kõhu paisumine, suukuivus, suuhaavandid, ülemäärane süljeeritus, röhitsused, kõhupuhitus,		pankreatiit, pseudomembranoosne koliit (vt lõik 4.4), keele värvuse muutus
Maksa ja sapiteede häired			hepatiit, aspartaadi aminotransferaasi	maksafunktsiooni kõrvalekalded, kolestaatilise ikterus	maksapuudulikkus (vt lõik 4.4), fulminantne hepatiit,

			aktiivsuse suurenemine, alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere bilirubiinisisalduse suurenemine, aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine,		maksanekroos
Naha ja naha aluskoe kahjustused			lööve, sügelus, urtikaaria, dermatiit, nahakuivus, hüperhidroos	generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP), ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS), fotosensitiivsuse reaktsioon	toksiline epidermise nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			osteoartriit, müalgia, seljavalu, kaelavalu		artralgia
Neerude ja kuseteede häired			düsuuria, neeruvalu, vere uureasisalduse suurenemine, vere kreatiniinisisalduse suurenemine,		äge neerukahjustus, tubulointerstitsiaalne nefriit
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			menstruatsiooniväline veritsus, munandite kahjustus		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		valu süstekohas, põletik süstekohas	turse, astenia, üldine halb enesetunne, väsimus, näo turse, valu rinnus, palavik, valu,		

			perifeerne turse		
Uuringud		vere bikarbonaadisi salduse vähenemine	kõrvalekalde d vere kaaliumisisal duses, vere kloriidisisald use suurenemine, vere glükoosisal duse suurenemine, vere bikarbonaadi sisalduse suurenemine, kõrvalekalde d vere naatriumisisa lduses		
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			protseduurijä rgne tüsistus		

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

Sümptomid

Soovitatutest suuremate annuste kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed sarnanesid tavaannuste kasutamisel täheldatutega (vt lõik 4.8). Asitromütsiiniga üleannustamise tüüpilised sümptomid hõlmavad muu hulgas seedetrakti sümptomeid, st oksendamist, kõhulahtisust, kõhuvalu ja iiveldust.

Ravi

Üleannustamise korral on näidustatud üldine sümptomaatiline ravi ja elutähtsate funktsioonide toetamine. Dialüüsi toime kohta asitromütsiini eritumisele andmed puuduvad. Arvestades asitromütsiini eritumise mehhanismi, ei eemalda dialüüs tõenäoliselt toimeainet olulisel määral.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

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

Toimemehhanism

Asitromütsiini toimemehhanism põhineb bakteriaalse valgusünteesi inhibeerimisel, seondudes ribosoomi 50S alaühikuga ja inhibeerides peptiidide translokatsiooni.

Farmakokineetika/farmakodünaamika suhe

Haigust tekitava mikroobi puhul oleneb efektiivsus peamiselt kõveraaluse pindala (*area under the curve*, AUC) ja minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) vahelisest suhtest.

Resistentsuse mehhanismid

Resistentsus asitromütsiini suhtes võib põhineda järgmistel mehhanismidel.

- Väljapumpamine: resistentsust võib põhjustada rakumembraanis olevate väljavoolupumpade arvu suurenemine. See puudutab ainult 14- ja 15-lülilise ringiga makroliide (nn M-fenotüüp).
- Seondumiskoha struktuuri muutus: 23S rRNA metüülimine vähendab afiinsust ribosomaalsete seondumiskohtade suhtes, põhjustades resistentsust makroliidide (M), linkosamiidide (L) ja B-tüüpi streptogramiinide (SB) suhtes (nn MLSB-fenotüüp). Resistentsust põhjustavaid metülaase kodeerivad *erm*-geenid. Afiinsust ribosomaalsete seondumiskohtade suhtes vähendavad ka mutatsioonid 23S rRNA seondumiskohtade struktuurides või mutatsioonid ribosomaalsete valkude suurtes alaühikutes.
- Makroliidide ensümaatilise inaktiveerimine pakub ainult vähest kliinilist huvi.

M-fenotüübi puhul täheldatakse täielikku ristresistentsust asitromütsiini, klaritromütsiini, erütromütsiini ja roksitromütsiini vahel. MLSB-fenotüübi puhul esineb täiendav ristresistentsus klindamütsiini ja B-tüüpi streptogramiini suhtes. 16-lülilise ringiga makroliidi spiramütsiini suhtes esineb osaline ristresistentsus.

Välismembraani väikese permeaabluse tõttu on enamik gram-negatiivseid liike makroliidide suhtes loomuosalt resistentsed.

Tundlikkustestide tõlgendamise kriteeriumid

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) on asitromütsiini jaoks kehtestanud tundlikkuse testimise MIK (minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon) tõlgendamise kriteeriumid ja need on loetletud siin: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Omandatud resistentsuse levik

Teatud liikide puhul võib omandatud resistentsuse levik olla geograafiliselt ja ajaliselt erinev, seetõttu on eelkõige raskete infektsioonide ravimisel soovitatav lähtuda kohalikust resistentsust puudutavast teabest. Kui resistentsuse kohalik levik muudab ravimi kasulikkuse vähemalt mõnda tüüpi infektsiooni korral küsitavaks, tuleb vajaduse korral küsida nõu ekspertidelt. Eelkõige raskete infektsioonide või ravi ebaõnnestumise korral on oluline mikrobioloogiline diagnoos koos patogeeni tuvastamise ja selle tundlikkuse kindlakstegemisega asitromütsiini suhtes.

Tabel 4. Omandatud resistentsuse levik

Tavaliselt tundlikud liigid
<i>Aeroobsed gram-negatiivsed mikroorganismid</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Muud mikroorganismid</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o
<i>Chlamydophila psittaci</i>

<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
Liigid, mille puhul võib esineda probleem omandatud resistentsusega
<i>Aeroobsed gram-positiivsed mikroorganismid</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺
<i>Aeroobsed gram-negatiivsed mikroorganismid</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Loomuomaselt resistentsed organismid
<i>Aeroobsed gram-negatiivsed mikroorganismid</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Anaeroobsed mikroorganismid</i>
<i>Bacteroides</i> spp.

[°] Tabeli koostamise ajal uuendatud andmed puudusid. Kirjanduses, standardses teaduskirjanduses ja ravijuhistes avaldatud esmaste andmete kohaselt eeldatakse tundlikkust.

⁺ *Streptococcus pneumoniae* penitsilliini suhtes tundlikud tüved on suurema tõenäosusega asitromütsiini suhtes tundlikud kui *Streptococcus pneumoniae* penitsilliini suhtes resistentsed tüved.

5.2 Farmakokineetilised omadused

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

Olmetekkelise kopsupõletiku tõttu hospitaliseeritud patsientidel, kes said 2...5 päeva jooksul üks kord ööpäevas 1 tunni jooksul intravenoosse infusioonina 500 mg asitromütsiini kontsentratsiooniga 2 mg/ml, saavutati keskmine $C_{\max} \pm \text{standardhälve}$ $3,63 \pm 1,60 \mu\text{g/ml}$ ning keskmine minimaalne kontsentratsioon C_{trough} (C_{24}) pärast viimase infundeeritud annuse manustamise algust oli $0,2 \mu\text{g/ml}$ ja keskmine AUC_{0-24} oli $9,6 \pm 4,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Tervetel vabatahtlikel, kes said 3 tunni jooksul intravenoosse infusioonina 500 mg asitromütsiini kontsentratsiooniga 1 mg/ml, olid $C_{\max}$ -i, C_{trough} (C_{24}) ja AUC_{0-24} keskmised väärtused vastavalt $1,14 \pm 0,14 \mu\text{g/ml}$; $0,18 \pm 0,02 \mu\text{g/ml}$ ja $8,03 \pm 0,86 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Farmakokineetika parameetrite võrdlemisel plasmas pärast asitromütsiini 500 mg intravenoosse annuse esimest ja viiendat manustamist tervetele vabatahtlikele ei täheldatud peaaegu mingeid muutusi $C_{\max}$ -i osas, kuid AUC_{0-24} suurenes 40...61%, mis näitab C_{trough} (C_{24}) 2,2...3 kordset suurenemist.

Jaotumine

Asitromütsiin jaotub plasmast ulatuslikult ja kiiresti ekstravasaalselt, sh kudedesse, nt kurgumandlitesse, kopsudesse ja günekoloogilistesse kudedesse, samuti ka rakusiseselt, eriti polümorfonukleaarsetesse leukotsüütidesse, makrofaagidesse ja monotsüütidesse. Farmakokineetika uuringutes on näidatud, et asitromütsiini kontsentratsioon on teatud kudedes märgatavalt suurem (kuni 50 korda suurem kui plasmas täheldatud maksimaalne kontsentratsioon). See näitab ulatuslikku seondumist nende kudedega, jaotusruumala on tasakaalukontsentratsiooni tingimustes vahemikus 23...31 l/kg. Rakusisesest osast rakuvälisesse ossa ja seejärel plasmasse ümberjaotumise faasi tulemusel võib asitromütsiini väike kontsentratsioon püsida organismis pärast ravi lõpetamist pikka aega.

Asitromütsiini seonduvus plasmavalkudega on väike, peamiselt seondub see happelise alfa-1-glükoproteiiniga ja antibiootikumi kontsentratsiooni suurenedes see väheneb: 0,05; 0,1 ja 1 mg/l puhul on seonduvus plasmavalkudega vastavalt 50%, 23% ja 7%.

Biotransformatsioon

Asitromütsiin metaboliseerub minimaalsel määral maksas. Biotransformatsiooni peamine tee on desosamiinsuhkru N-demetüülimine. Teised teed on muu hulgas O-demetüülimine, kladinoosi hüdroolüüs (kladinoossuhkru dekonjugeerimine) ja desosamiinsuhkru ja makroliidi ringi hüdroksüülimine.

Puuduvad tõendid tsütokroom P450 CYP3A4 kliiniliselt olulise indutseerimise või inhibeerimise kohta maksas tsütokroomi-metaboliitide kompleksi moodustumise teel. Samuti ei ole selle tee puhul tuvastatud asitromütsiini autoindutseeritud metabolismi.

Eritumine

Asitromütsiin eritub (aktiivselt) peamiselt sapiga, enamasti muutumatul kujul ravimina, kuid ka metaboliitidena, millel puudub antibakteriaalne toime. Eritumine uriiniga on vähemoluline tee – uriiniga eritub alla 6% suukaudset manustatud annusest ja ligikaudu 20% süsteemsesse vereringesse jõudnud ravimist. Muutumatul kujul ühend moodustab üle 50% roojaga ja 12% uriiniga erituvast asitromütsiinist.

Pärast asitromütsiini 500 mg üksikannuse manustamist oli hinnanguline kliirens plasmast 630 ml/min ja lõplik poolväärtusaeg ligikaudu 68 h. Kliirens neerude kaudu on üldiselt vahemikus 100...189 ml/min, mis on oluliselt aeglasem kui kliirens plasmast, nagu võib eeldada renaalse eritumistee suhteliselt väikest osatähtsust arvestades.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Pärast toimeainet kiiresti vabastava ravimvormi suukaudset manustamist olid AUC_{0-24} ja C_{max} annusevahemikus 250...1000 mg annusega proportsionaalsed.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Asitromütsiini farmakokineetikat uuriti pärast 1,0 g üksikannuse (4 x 250 mg kapslit) suukaudset manustamist 43 täiskasvanule (vanuses 21...85 aastat), kellel oli $GFR > 80$ ml/min ($n = 12$), GFR vahemikus 10...80 ml/min ($n = 12$) ja $GFR < 10$ ml/min ($n = 19$).

Uuritavatel, kellel oli GFR vahemikus 10...80 ml/min, see asitromütsiini farmakokineetikat ei mõjutanud (keskmine C_{max} ja AUC_{0-120} suurenesid vastavalt 5,1% ja 4,2% võrreldes uuritavatega, kellel oli $GFR > 80$ ml/min). Uuritavatel, kellel oli $GFR < 10$ ml/min, suurenesid keskmine C_{max} ja AUC_{0-120} vastavalt 61% ja 35% võrreldes uuritavatega, kellel oli $GFR > 80$ ml/min.

Andmed dialüüsi saavate patsientide kohta puuduvad, kuid asitromütsiini eritumismehhanismi tõttu dialüüs tõenäoliselt ei eemalda toimeainet olulisel määral.

Maksakahjustus

Asitromütsiini farmakokineetikat uuriti pärast 500 mg üksikannuse (2 x 250 mg kapslit) suukaudset manustamist 22 täiskasvanule, kellel oli normaalne maksafunktsioon ($n = 6$), Childi-Pugh' A-klassi maksakahjustus ($n = 10$) ja Childi-Pugh' B-klassi maksakahjustus ($n = 6$). Uuritavatel, kellel oli Childi-Pugh' A- ja B-klassi maksakahjustus, oli asitromütsiini AUC_{0-inf} vastavalt 3% ja 19% väiksem ja C_{max} vastavalt 34% ja 72% suurem kui normaalse maksafunktsiooniga uuritavatel.

Eakad

Eakatel (> 65 aastat) vabatahtlikel, kellele manustati tühja kõhuga 500 mg (2 x 250 mg kapslit) asitromütsiini 1. päeval ja seejärel 250 mg 2. kuni 5. päeval, oli AUC_{0-24} 1. ja 5. päeval vastavalt 3,0 ja 2,7 $\mu g \cdot h/ml$. 5. päeval täheldati 29% suuremaid AUC_{0-24} , 8% suuremaid C_{max} -i ja 37,5% suuremaid T_{max} -i väärtusi kui noorematel (< 40 aastat) vabatahtlikel. Kuna neid erinevusi ei peeta kliiniliselt olulisteks, ei ole normaalse neeru- ja maksafunktsiooniga eakatel vaja annust kohandada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei näidanud muid inimestele selgelt asjakohaseid kahjulikke toimeid, mida ei ole käesoleva ravimi omaduste kokkuvõtte teistes lõikudes juba käsitletud.

Siiski on pärast asitromütsiini mitme annuse manustamist täheldatud hiirte, rottide ja koerte erinevates kudedes fosfolipidoosi (fosfolipiidide rakusisest kuhjumist). Fosfolipidoosi on samas ulatuses täheldatud ka vastsündinud rottide ja koerte kudedes. Ilmnes, et see toime on pärast asitromütsiiniga ravi lõpetamist pöörduv. Selle leiu tähtsus inimestele ei ole üldiselt teada.

Loomkatsetes, milles uuriti embrüotoksilisi toimeid emasloomale mõõdukalt toksiliste annuste (2...3 korda suuremad kui täiskasvanutele soovitatav maksimaalne, kehapindalal põhinev ööpäevane annus 500 mg) manustamisel, ei täheldatud hiirtel ega rottidel mingeid teratogeenseid toimeid. Tuvastati, et asitromütsiin läbib platsentaarbarjääri. Asitromütsiini annuste 100 ja 200 mg kehakaalu kg kohta ööpäevas (2...3 korda suuremad annused kui täiskasvanutele soovitatav maksimaalne, kehapindalal põhinev ööpäevane annus 500 mg) manustamine põhjustas rottidel loodete luustumise ja emasloomade kehakaalu suurenemise kerget pidurdumist. Rottidel tehtud peri- ja postnataalsetes uuringutes täheldati kerget pidurdumist pärast ravi asitromütsiini annustega 200 mg/kg ööpäevas (3 korda suurem annus kui täiskasvanutele soovitatav maksimaalne, kehapindalal põhinev ööpäevane annus 500 mg).

PAKENDI INFOLEHT

Intravenoosselt kasutatavad ravimvormid (500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber)

1. Mis ravim on <väljamõeldud nimetus> ja milleks seda kasutatakse

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

<Väljamõeldud nimetus> sisaldab toimeainet asitromütsiini. Asitromütsiin on antibiootikum, mis kuulub makroliidantibiootikumide rühma, mis takistab toimeaine suhtes tundlike bakterite kasvu.

<Väljamõeldud nimetus> kasutatakse järgmiste infektsioonide (nakkuste) raviks täiskasvanutel:

- kopsupõletik (olmetekkeline kopsupõletik, millesse ei haigestunud haiglas);
- emaka, munajuhade ja munasarjade bakteriaalne infektsioon (väikevaagnapõletik), alati kombinatsioonis teis(t)e antibiootikumi(de)ga, mille valib arst või apteeker.

2. Mida on vaja teada enne <väljamõeldud nimetus> manustamist

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

<Väljamõeldud nimetus> ei tohi kasutada

- Kui olete asitromütsiini, erütromütsiini, ükskõik millise makroliid- või ketoliidantibiootikumi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui teil on või on kunagi olnud mõni allpool nimetatud seisunditest, pidage enne <väljamõeldud nimetus> võtmist nõu oma arsti või apteekriga:

- südameprobleemid (nt probleemid südamerütmiga või südamepuudulikkus) või vere väike kaaliumi- või magneesiumisisaldus: need seisundid võivad kaasa aidata asitromütsiiniga seostatavate südamega seotud tõsisete kõrvaltoimete tekkele;
- maksaprobleemid: arst peab võib-olla jälgima teie maksatalitlust või ravi lõpetama;
- raske kõhulahtisus pärast ükskõik millise teise antibiootikumi manustamist;
- paikne lihase nõrkus (*myasthenia gravis*), sest selle haiguse sümptomid võivad ravi ajal halveneda või kui te võtate tungaltera mis tahes derivaate, nt ergotamiini (kasutatakse migreeni raviks), sest neid ravimeid ei tohi koos <väljamõeldud nimetus> kasutada.

Lõpetage selle ravimi kasutamine ja võtke kohe ühendust oma arstiga (vt ka lõik 4 „Tõsised kõrvaltoimed“):

- kui tunnete, et teil tekib allergiline reaktsioon (nt hingamisraskus, näo või kurgu turse, lööve, villide teke);
- kui täheldate lõigus 4 kirjeldatud mis tahes sümptomeid, mis on seotud raskete nahareaktsioonidega, sh Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs, ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) ja äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos, millest on teatatud seoses asitromütsiiniga raviga;
- kui tunnete <väljamõeldud nimetus> saamise ajal, et teil on südamerütmihäired või südamepekslemine, teil tekib pearinglus või te minestate;
- kui teil tekivad maksaprobleemide nähud (nt tume uriin, söögiisu kadumine või naha või silmavalgete muutumine kollaseks);
- kui teil tekib ravi ajal või pärast selle lõppu raske kõhulahtisus. Ärge võtke ilma arstiga nõu pidamata ühtegi ravimit kõhulahtisuse ravimiseks. Kui kõhulahtisus jätkub või tekib esimestel nädalatel pärast ravi uuesti, teavitage ka sellest oma arsti.

Superinfektsioon

Arst võib teid jälgida nende täiendavate bakteriaalsete või seeninfektsioonide nähtude suhtes, mida ei saa <väljamõeldud nimetus> ravida (superinfektsioon).

Sugulisel teel levivad infektsioonid

Arst võib teile teha analüüsi, et välistada võimalik nakatumine sugulisel teel levivasse haigusse süüfilisse, sest vastasel juhul võib see märkamatuult progresseeruda ja selle diagnoosimine viibida. Lisaks alustab arst kõigi sugulisel teel levivate infektsioonide korral ravi edukuse jälgimiseks laboratoorsete järelkontrollianalüüside tegemist.

Lapsed ja noorukid

Kui teie laps on alla 12 aasta vana või kui olete nooruk (vanuses 12...< 18 aastat), ärge seda ravimpreparaati kasutage, sest selle efektiivsust ega ohutust ei ole uuritud.

Muud ravimid ja <väljamõeldud nimetus>

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

<Väljamõeldud nimetus> kasutamine samaaegselt mõnede teiste ravimitega võib põhjustada kõrvaltoimeid. Seetõttu on eriti oluline öelda oma arstile, kui te kasutate mõnda järgmist ravimit:

- atorvastatiin ja statiinide rühma kuuluvad muud ravimid (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks ja südamehaiguse, sh südameinfarkti ja insuldi ennetamiseks);
- tsüklosporiin (kasutatakse selleks, et organism ei tõukaks siiratud elundit ära);
- kolhitsiin (kasutatakse podagra ja perekondliku Vahemere palaviku raviks);
- dabigatraan (kasutatakse verehüüvete ehk trombidide ennetamiseks ja raviks (antikoagulant));
- digoksiin (kasutatakse südamehaiguste raviks);
- varfariin või sarnased ravimid, mida kasutatakse vere hüübimise pärssimiseks (antikoagulandid);
- ravimid, mis võivad muuta südamelihase kokkutõmbed ja lõtvumise aeglasemaks kui tavaliselt (QT-pikenemine), nt järgmised ravimid:
 - kinidiin, prokainamiid, dofetiliid, amiodaroon ja sotalool (nendega ravitakse südame rütmihäireid ehk arütmiaid, sh siis, kui süda lööb liiga kiiresti või liiga aeglaselt);
 - pimosiid (kasutatakse psüühiliste haiguste raviks);
 - tsitalopraam (kasutatakse depressiooni raviks);
 - moksifloksatsiin ja levofloksatsiin (antibiootikumid);
 - tsisapriid (kasutatakse seedetrakti häirete raviks);
 - hüdroksüklorokviin või klorokviin (kasutatakse autoimmuunhaiguste, sh reumatoidartriidi raviks või malaaria raviks või ennetamiseks).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi saamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Arst otsustab, kas võite seda ravimit raseduse ajal võtta, alles siis, kui ta on teinud kindlaks, et kasu on suurem kui võimalikud riskid.

Imetamine

<Väljamõeldud nimetus> eritub rinnapiima. Arst otsustab, kas peate lõpetama rinnaga toitmise või vältima ravi <väljamõeldud nimetus>, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu teile.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

<Väljamõeldud nimetus> mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. On teatatud, et <väljamõeldud nimetus> põhjustab peeringlust, unisust ja krambihooget ning mõnel inimesel ka nägemis- ja kuulmisprobleeme. Need võimalikud kõrvaltoimed võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

<<Väljamõeldud nimetus> sisaldab {abiaine(te) nimetus}>

[Sellesse lõiku tuleb dokumentide kvaliteedi läbivaatamise vormi kohaselt lisada hoiatus kõigi abiainete kohta, mis võivad põhjustada soovimatuid kõrvaltoimeid nt spetsiifiliste ainevahetushäiretega (nt fenüülketonuuria, fruktoositalumatus, glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, suhkroosi-isomaltasi puudulikkus) või allergiatega patsientidel. Kõik müügiloa hoidjad peavad nimetama oma ravimvormi(de) puhul kõik asjakohased abiained ja nendega seotud hoiatused.]

3. Kuidas <väljamõeldud nimetus> kasutada

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

Seda ravimit manustatakse üks kord ööpäevas. Seda manustab tervishoiutöötaja kas 3 tundi või 1 tunni kestva infusiooni teel veeni. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Allolevas tabelis on esitatud soovitatavad manustamisskeemid täiskasvanud patsientidele.

Infektsioon	Ravikuur
Kopsupõletik (olmetekkeline kopsupõletik, millesse ei haigestunud haiglas)	500 mg üks kord ööpäevas vähemalt 2 päeva jooksul, millele järgneb 500 mg suukaudne annus ööpäevas kuni 7...10-päevase ravikuuri lõpuni.
Emaka, munajuhade ja munasarjade bakteriaalne infektsioon (väikevaagnapõletik). <Väljamõeldud nimetus> tuleb kasutada kombinatsioonis teise antibiootikumiga, mille valib arst või apteeker	500 mg üks kord ööpäevas 1...2 päeva jooksul, millele järgneb 250 mg suukaudne annus üks kord ööpäevas kuni 7-päevase ravikuuri lõpuni.

Manustamisviis

[Siin tuleb esitada ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.1 kohaselt teave manustamisviisi kohta, sh standardtermin EDQM-i järgi.]

Kui teile manustatakse <väljamõeldud nimetus> rohkem, kui ette nähtud

Arst otsustab, kuidas teid ravida, sh kas ravi lõpetada ja jälgida teid kõrvaltoimete nähtude suhtes. Kui teile manustatakse <väljamõeldud nimetus> rohkem, kui ette nähtud, siis on kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja iiveldus.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

[Selle lõigu tekst peab olema järgmine.]

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Lõpetage <väljamõeldud nimetus> kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole, kui märkate endal ükskõik millist järgmist sümptomit:

- äkki tekkiv vilistav hingamine; hingamisraskused; silmalaugude, nää või huulte turse; lööve või sügelus, eriti kui see haarab kogu keha (anafülaktiline reaktsioon, esinemissagedus teadmata);
- kiire või ebakorrapärane südame töö (südame arütmia või *torsades de pointes*, tahhükardia, esinemissagedus teadmata);

- tume uriin, söögiisu kadumine või naha või silmavalgete muutumine kollaseks, mis on maksahäirete nähud (maksapuudulikkus või maksanekroos (esinemissagedus teadmata), *hepatiit* (aeg-ajalt: võib esineda 1 inimesel 100-st));
- raske kõhulahtisus koos valulike soolespasmidega, veri roojas ja/või palavik võivad tähendada, et teil on jämesoole infektsioon (antibiootikumiga seostatav koliit, esinemissagedus teadmata). Ärge võtke roojamissagedust vähendavaid kõhulahtisuse vastaseid ravimeid (antiperistaltikumid);
- kehatüvele tekkivad punakad tasased märklauasarnased või ümmargused laigud, mille keskel on sageli villid; naha koorumine; haavandid suus, kurgus, ninas, suguelunditel ja silmades. Neile tõsistele nahalöövetele võivad eelneada palavik ja gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom või toksiline epidermise nekrolüüs, esinemissagedus teadmata);
- laiaulatuslik lööve, kõrge kehatemperatuur ja suurenenud lümfisõlmed (DRESS-sündroom või ravimi ülitundlikkusreaktsioon, harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st));
- punane ketendav laiaulatuslik lööve koos nahaaluste külmude ja villidega, millega kaasneb palavik. Sümptomid tekivad tavaliselt ravi alustamisel (äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos, harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)).

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- kõhulahtisus;
- ebamugavustunne kõhus.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- peavalu;
- oksendamine, kõhuvalu, iiveldus;
- muutused vereanalüüsi tulemustes (lümfotsüütide arvu vähenemine, eosinofiilide arvu suurenemine, basofiilide arvu suurenemine, monotsüütide arvu suurenemine, neutrofiilide arvu suurenemine, vere bikarbonaadisisalduse vähenemine);
- valu süstekohas;
- põletik süstekohas.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- soor (kandidiaas) – suu ja tupe seeninfektsioonid, muud seeninfektsioonid;
- kopsupõletik, kurgu bakteriaalne infektsioon, seedetrakti põletik, hingamishäired, nina limaskesta põletik, tupeinfektsioon;
- vere valgeliblede arvu muutused (leukopeenia, neutropeen, eosinofiilia);
- vereliistakute arvu suurenemine;
- kõigi vererakkude osakaalu vähenemine vere kogumahus (hematokriti väärtuse vähenemine);
- allergilised reaktsioonid, käe- ning jalalabade ja näo turse (angioödeem);
- isutus;
- närvilisus, unehäired (insomnia);
- pearinglus, unisus (somnolentsus), maitsetundlikkuse muutus (düsgeusia), torkimistunne või tuimus (paresteesia);
- nägemishäire;
- kõrvakahjustus;
- peapööritustunne (vertiigo);
- oma südamelöökide tundmine (südamepekslemine);
- kuumahood;
- järsku tekkiv vilistav hingamine, ninaverejooks;
- kõhukinnisus, kõhupuhitus, seedehäired (düspepsia), maolimaskesta põletik (gastriit), neelamisraskus (düsfaagia), kõhupaistetus, suukuivus, röhitsused, suuhaavandid, suurenenud süljeeritus;

- lööve, sügelus, nõgestõbi (urtikaaria), nahapõletik (dermatiit), nahakuivus, liighigistamine (hüperhidroos);
- liigeste turse ja valu (osteoartriit), lihasevalu, seljavalu, kaelavalu;
- valulik urineerimine (düsuuria), neeruvälu;
- ebaregulaarne menstruatsiooniveritsus (metrorraagia), munandite kahjustus;
- turse vedeliku kogunemise tõttu organismi kudedesse, eriti näol, pahkludel ja jalalabadel;
- nõrkus, väsimus, üldine halb enesetunne, palavik;
- valu rinnus, valu;
- kõrvalekalded laboratoorsete analüüside tulemustes (nt vere- või maksaanalüüsid);
- protseduurijärgne tüsistus.

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- ärrituse tunne;
- maksaprobleemid, naha või silmavalgete muutumine kollaseks;
- suurenenud tundlikkus päikesevalguse suhtes.

Teadmata (esinemissagedust saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- vere punaliblede arvu vähenemine vererakkude lagunemise kiirenemise tõttu, mis võib põhjustada väsimust ja naha kahvatust (hemolüütiline aneemia);
- vereliistakute arvu vähenemine, mis võib põhjustada veritsust ja verevalumeid (trombotsütopeeniat);
- viha-, agressiivsuse tunne; hirmu- ja muretunne (ärevus); äge segasusseisund (deliirium);
- hallutsinatsioonid;
- minestamine (sünkoop);
- krambid;
- puute-, valu- ja temperatuuritundlikkuse vähenemine (hüpesteesia);
- hüperaktiivsuse tunne;
- lõhnatundlikkuse muutused (anosmia, parosmia);
- maitsetundlikkuse täielik kadumine (ageusia);
- lihase nõrkus (myasthenia gravis);
- kõrvalekalded südame töös, mis on näha elektrokardiogrammil (EKG) (QT-pikenemine);
- kurtus, kuulmise halvenemine või helin kõrvus (tinnitus);
- madal vererõhk;
- kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat kõhu- ja seljavalu (pankreatiit);
- keele värvuse muutus;
- liigesevalu (artralgia);
- neerupõletik (interstitsiaalne nefriit) ja neerupuudulikkus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.