

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Наличните данни за потреблението показват, че употребата на азитромицин се е увеличила през последните години, включително по време на пандемията от COVID-19, като се има предвид, че той е включен в категорията „WATCH“ (Под наблюдение) на СЗО, съгласно която *„Тези лекарствени продукти трябва да бъдат приоритизирани като ключови цели на програмите за управление на употребата и наблюдение“*. Същевременно в световен мащаб се наблюдава нарастващо разпространение на резистентност към азитромицин при няколко патогена, свързани с одобрените показания.

В допълнение съществуват значителни разлики между продуктовата информация за продукти, съдържащи азитромицин в ЕС/ЕИП, по-специално в одобрените показания и дозировката, но също и в други точки от продуктовата информация. Възможно е някои показания да се сметат за твърде общи, което може да насърчи прекомерната употреба и развитието на резистентност. Освен това тези показания не са в съответствие с препоръката в настоящите насоки на ЕМА относно оценката на лекарствените продукти за лечение на бактериални инфекции (CPMP/EWP/558/95 Ред. 3).

В рамките на тази процедура по сезиране Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) направи критичен преглед на всички налични данни във връзка с ефикасността и безопасността на разрешените показания за интравенозни и перорални лекарствени продукти, съдържащи азитромицин, включително такива от клинични проучвания, фармакокинетични и фармакодинамични проучвания, епидемиологични проучвания, тестове за чувствителност, научна литература и доклади след пускане на пазара, информация за развитието на резистентност срещу патогени, свързани с одобрените показания в ЕС, и оценка на риска относно вероятността за развиване на резистентност по време на лечението, както и препоръките в действащите национални и европейски насоки за лечение, като се има предвид, че 1) азитромицин е класифициран в категорията „WATCH“ (Под наблюдение) от СЗО, 2) данните сочат прекомерна употреба на системен азитромицин и 3) в ЕС е установена нарастваща резистентност към азитромицин. CHMP също така проведе консултация с Работната група по инфекциозни болести (IDWP) и Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност (PRAC).

Цялостно обобщение на научната оценка

Във връзка с потенциалната необходимост от ограничаване на показанията на азитромицин до употреба от втора линия, IDWP посочи, че, от една страна, стандартното изречение в точка 4.1 от КХП *„Трябва да се вземат предвид официалните ръководства за правилната употреба на антибактериалните лекарства“* отразява в достатъчна степен необходимостта предписващите лекари да се консултират с националните или международните ръководства за лечение, както и с наличната регионална/национална информация за резистентност при избора на антибактериален агент. От друга страна, беше отбелязано, че това стандартно изречение е включено в КХП на продукти, съдържащи азитромицин, вече много години и въпреки това данните за потреблението сочат, че азитромицин се предписва твърде масово и твърде често и в някои държави членки се наблюдава нарастваща резистентност на бактериите към азитромицин. Независимо от това, с оглед на ниската степен на опасения за безопасността и факта, че не може да бъде разумно установен среден праг на резистентност, над който показанията от първа линия да продължават да са приемливи, CHMP счита, че настоящите данни не са достатъчни, за да подкрепят ограничаването на показанията до втора линия. С цел поддържане на ефективна и безопасна употреба на лекарствени продукти, съдържащи азитромицин, беше счетено за по-подходящо в техните терапевтични показания, описани по-долу, да се включи следното предупреждение в точка 4.4 от КХП: *„Потенциал за възникване на резистентност: Азитромицин може да благоприятства развитието на резистентност поради свързаните дълготрайни и намаляващи нива в плазмата и тъканите след края на лечението (вж. точка 5.2). Лечение с азитромицин трябва да*

бъде започнато само след внимателна оценка на ползата и рисковете, като се има предвид локалното разпространение на резистентност и когато не са показани предпочитани схеми на лечение." Това се допълва от съответните описания в точка 5.2 от КХП въз основа на съществуващите данни.

В допълнение във връзка с всички показания, но особено в случая с болестите, предавани по полов път, поради бързо променящия се терапевтичен климат и значението, което неуспешното лечение може да има от гледна точка на общественото здраве, в точка 4.2 е включено следното изречение: *„Трябва да се вземат предвид схемите на лечение, дозите и продължителността на лечението, както е препоръчано в актуализираните насоки за лечение за всяко показание."*

След като прегледа всички налични данни и като взе предвид настоящите препоръки на клиничните насоки, СНМР счита, че азитромицин продължава да бъде важна терапевтична възможност при повечето терапевтични показания. СНМР заключи, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи азитромицин, за системна употреба, е **положително** при следните терапевтични показания, но някои от тях изискват преформулиране, както е описано по-долу:

Инфекции на долните дихателни пътища (ИДДП)

СНМР прегледа данните, съответстващи на това общо показание, с цел неговото прецизиране и уточняване на определеното състояние, при което съотношението полза/риск на азитромицин е положително.

Пневмония, придобита в обществото (ППО)

Въпреки че са налице достатъчно доказателства в подкрепа на ефикасността на пероралния азитромицин при всички популации, за интравенозната форма няма налични клинични данни при педиатрични пациенти с ППО. Поради това СНМР заключи, че съотношението полза/риск е положително за лекарствени продукти, съдържащи азитромицин, за показанието ППО за твърди перорални форми при възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg, диспергиращи се таблетки при възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg, течни перорални форми при педиатрични пациенти на възраст 6 месеца и повече с тегло под 45 kg и възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg, които не могат да поглъщат твърди лекарствени форми, и интравенозни форми при възрастни.

По отношение на атипичната пневмония СНМР се съгласи със заключенията на IDWP, че терминът ППО обхваща както атипични, така и типични организми, поради което не е необходимо атипичната пневмония да бъде посочена в точката за показания в КХП.

Остри екзацербации на хроничен бронхит (ОЕХБ)

СНМР се съгласи с IDWP, че азитромицин е ефективен за лечението на ОЕХБ, но поиска показанието ОЕХБ да бъде ограничено само до възрастни, при които то се диагностицира в почти всички случаи. Поради това, предвид наличните данни за ефикасност и с оглед на известния профил на безопасност на азитромицин, съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи азитромицин, за показанието ОЕХБ е положително за твърди перорални форми при възрастни с тегло най-малко 45 kg, диспергиращи се таблетки при възрастни с тегло най-малко 45 kg и течни перорални форми при възрастни с тегло най-малко 45 kg, които не могат да поглъщат твърди лекарствени форми.

Други ИДДП

Показанието „остър бронхит“, посочено в продуктовата информация (ПИ) в началото на тази процедура, е обхванато от общия термин ИДДП, но по-новите прегледи показват само ограничени доказателства и малки ползи по отношение на кашлицата и нивото на активност при пациенти с

остър бронхит. Според настоящите насоки широкоспектърни антибиотици, включително азитромицин, не трябва да се предлагат рутинно при възрастни или деца с остър бронхит.

Що се отнася до „екзацербация на бронхиектазии (ЕБ)“, то не бе изрично посочено в ПИ в началото, като освен това Европейските насоки за лечение на инфекции на долните дихателни пътища при възрастни (Woodhead et al. 2005) не препоръчват макролидни антибиотици за лечение на ЕБ. Вместо това насоките на Европейското респираторно дружество за лечение на бронхиектазии при възрастни (Polverino et al., 2017) предлагат дългосрочно лечение с макролиди при определени обстоятелства, което обаче не е обхванато от настоящите одобрени схеми на дозиране и може да доведе до високи нива на макролидна резистентност.

Поради това, в съответствие с препоръката на IDWP, CHMP счита, че формулировката на показанията в частта за ИДДП трябва да бъде ограничена до ОЕХБ и ППО (включително атипична пневмония).

Инфекции на горните дихателни пътища (ИГДП)

В рамките на това общо показание CHMP прегледа данните, свързани със стрептококови инфекции на горните дихателни пътища, в проучвания за тонзилит, фарингит и бактериален синусит с оглед на тяхното прецизиране и уточняване на определеното състояние, при което съотношението полза/риск на азитромицин е положително.

Остър стрептококов тонзилит и фарингит

CHMP заключи, че съотношението полза/риск остава положително за лекарствени продукти, съдържащи азитромицин, за лечение на остър стрептококов тонзилит и фарингит за твърди перорални форми при възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg, диспергиращи се таблетки при възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg, течни перорални форми при педиатрични пациенти на възраст 6 месеца и повече с тегло под 45 kg и възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg, които не могат да поглъщат твърди лекарствени форми. Въпреки това в проведените педиатрични проучвания е установено, че схемата на дозиране с 10 mg/kg за 3 дни постига сходен клиничен отговор, но по-ниска бактериологична ерадикация в сравнение със схемата с 12 mg/kg за 5 дни. Поради тази причина схемата на дозиране с 10 mg/kg за 3 дни трябва да бъде премахната от точка 4.2 от КХП, така че двете схеми на дозиране, които трябва да останат за остър стрептококов фаринготонзилит, са 20 mg/kg за 3 дни или 12 mg/kg за 5 дни.

Остър бактериален синусит

CHMP заключи, че съотношението полза/риск е положително за лекарствени продукти, съдържащи азитромицин, за лечение на остър бактериален синусит за твърди перорални форми при възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg, диспергиращи се таблетки при възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg, течни перорални форми при педиатрични пациенти на възраст 6 месеца и повече с тегло под 45 kg и възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg, които не могат да поглъщат твърди лекарствени форми.

Остър отит на средното ухо (АОМ)

Данни от рандомизирани клинични изпитвания, микробиологични данни и данни от литературата показват, че азитромицин е ефективен при лечението на остър отит на средното ухо при деца и е сравним с лечението с амоксицилин или амоксицилин/клавуланат.

Тъй като АОМ е нечесто срещано заболяване при възрастните и усложненията могат да бъдат тежки, препоръчително е всички възрастни пациенти с АОМ да се лекуват с антибиотици в допълнение към аналгетично лечение. В малкото налични публикувани данни като терапии от първа линия се препоръчват амоксицилин или амоксицилин/клавуланова киселина, последвано от цефалоспорини.

В настоящите насоки за лечение амоксицилин е посочен като първи избор на лекарство. Комбинацията с клавуланова киселина е необходима само в региони с повишено β -лактамазно образуване на *Haemophilus influenzae* или *Moraxella catarrhalis*. В настоящите клинични насоки макролиди като азитромицин се разглеждат само при пациенти с алергия към пеницилин.

Трябва да се отбележи, че азитромицин е един от най-често предписваните антибиотици от педиатрите, особено при респираторни инфекции и АОМ, тъй като е лесен за прилагане при деца под формата на перорална суспензия, с еднократна дневна доза и сравнително кратка продължителност на лечението (три до пет дни) и с благоприятен профил на нежелани реакции. Въпреки това решението дали изобщо да се използва антибиотик за лечение на остър бактериален отит на средното ухо при деца трябва да бъде внимателно обмислено. Поради високия процент на спонтанно отзвучаване на АОМ при педиатричната популация от почти 80 %, ползата от даден антибиотик трябва да се оценява на индивидуална база спрямо неговите рискове, включително риска от селекцията на по-резистентни бактерии както на индивидуално, така и на колективно ниво. Основните проблеми при използването на азитромицин за лечение на остър отит на средното ухо обаче са рецидивиращите резистентни пневмококови щамове и неоптималната клинична ефикасност срещу *H. influenzae*, определена въз основа на нивата на бактериална ерадикация в течност от средното ухо (Ovetchkine et al., 2013). Описани са високи и нарастващи нива на резистентност от над 30 % при инфекции, причинени от изолати на *Streptococcus pneumoniae*, към макролиди, включително азитромицин, като се има предвид, че СНМР отбелязва, че най-честите бактериални причинители на АОМ при деца и възрастни са *Streptococcus pneumoniae*.

Предвид съотношението, обяснено по-горе, и с добавянето на новото предупреждение за резистентност в точка 4.4 допълнителни ограничения в точка 4.1 от КХП не бяха сметнати за оправдани. Предвид наличните данни за ефикасност, с оглед на известния профил на безопасност на азитромицин и по препоръка на IDWP, СНМР заключи, че съотношението полза/риск за лекарствени продукти, съдържащи азитромицин, за лечение на остър бактериален отит на средното ухо (АОМ) остава положително за твърди перорални форми при възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg, диспергиращи се таблетки при възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg, течни перорални форми при педиатрични пациенти на възраст 6 месеца и повече с тегло под 45 kg и възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg, които не могат да поглъщат твърди лекарствени форми.

Въпреки това СНМР отбелязва, че профилактиката/лечението на рецидивиращ АОМ, който преди това не е бил посочен като част от показанията, не се препоръчва в клиничните насоки. Предвид ограничените налични данни в подкрепа на употребата на азитромицин за антибиотична профилактика/лечение на рецидивиращ АОМ и след формулировката, предложена от IDWP за това показание, беше решено то да не се включва в показанието АОМ.

Остри бактериални инфекции на кожата и кожните структури (ОБИККС)

Предвид наличните данни за ефикасност и с оглед на известния профил на безопасност на азитромицин, СНМР заключи, че съотношението полза/риск за лекарствени продукти, съдържащи азитромицин, за показанието ОБИККС е положително за твърди перорални форми при възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg, диспергиращи се таблетки при възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg, течни перорални форми при педиатрични пациенти на възраст 6 месеца и повече с тегло под 45 kg и възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg, които не могат да поглъщат твърди лекарствени форми. В точка 5.1, *S. aureus* е включен в списъка на организмите, при които придобитата резистентност може да представлява проблем, но както бе обяснено по-горе, допълнителни ограничения в точка 4.1 от КХП не бяха сметнати за оправдани, като се има предвид новото предупреждение относно резистентността, добавено в точка 4.4.

Еритема мигранс (ранна локализирана лаймска болест)

Предвид наличните данни за ефикасност и с оглед на известния профил на безопасност на азитромицин, CHMP заключи, че съотношението полза/риск за лекарствени продукти, съдържащи азитромицин, за лечението на еритема мигранс (ранна локализирана лаймска болест) остава положително за твърди перорални форми при възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg, диспергиращи се таблетки при възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg, течни перорални форми при педиатрични пациенти на възраст 6 месеца и повече с тегло под 45 kg и възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg, които не могат да поглъщат твърди лекарствени форми. Освен това, тъй като по-новите проучвания и последните насоки за лечение в ЕС и САЩ препоръчват по-дълга продължителност на лечението с азитромицин при еритема мигранс, CHMP счита, че продължителността на лечението трябва да бъде увеличена от 5 на 10 дни в препоръките за дозиране в точка 4.2 от КХП.

Пародонтални абсцеси и пародонтит

CHMP прегледа данните, съответстващи на общото показание зъбни/одонтостоматологични инфекции, с цел неговото прецизиране и уточняване на определеното(ите) състояние(я), при което(които) съотношението полза/риск на азитромицин е положително. Показанието „зъбни инфекции“ присъства в някои КХП, като се има предвид, че „пародонтални абсцеси и пародонтит“ вече е включено в други ПИ. Повечето клинични изпитвания са проведени при пародонтални абсцеси и пародонтит. Като цяло, в областта на зъбните инфекции, CHMP, в съответствие с IDWP, заключи, че лекарствените продукти, съдържащи азитромицин, са ефикасни при показанията „пародонтални абсцеси и пародонтит“.

Въпреки това в насоките е отбелязано, че антибиотици трябва да се използват само като допълнение към механичния дебридман и че добрата устна хигиена е от решаващо значение за дългосрочния успех, поради което лекарите трябва да се консултират с местните официални насоки съгласно препоръката в точка 4.1. Освен това беше подчертана ограничената антибактериална активност на азитромицин срещу организми от групата на *Bacteroides fragilis*, което доведе до включването на *Bacteroides* spp. в списъка на организмите, при които придобитата резистентност може да представлява проблем, в точка 5.1 от КХП.

Във връзка с гореизложеното, предвид наличните данни за ефикасност и с оглед на известния профил на безопасност на азитромицин, CHMP заключи, че съотношението полза/риск за лекарствени продукти, съдържащи азитромицин, е положително за лечението на пародонтални абсцеси и пародонтит за твърди перорални форми при възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg, диспергиращи се таблетки при възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg, течни перорални форми при педиатрични пациенти на възраст 6 месеца и повече с тегло под 45 kg и възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg, които не могат да поглъщат твърди лекарствени форми.

Болести, предавани по полов път, причинени от *C. trachomatis*, *N. gonorrhoea* или *M. genitalium* (уретрит, цервицит, хроничен простатит)

CHMP прегледа данните в подкрепа на съотношението полза/риск на азитромицин за лечението на тези състояния, причинени от *C. trachomatis* и *N. gonorrhoea*. Разгледани бяха и тези, причинени от *M. genitalium*, въпреки че той не беше изрично посочен в съществуващите вече показания.

Клиничните данни показват, че азитромицин като цяло е ефективен като еднократна перорална доза от 2 g за лечение на остър гонококов уретрит/цервицит. Въпреки това Европейските насоки за диагностика и лечение на гонорея при възрастни (2020 г.) препоръчват азитромицин да се прилага в комбинация с цефтриаксон, когато се използва за лечение на гонококови инфекции.

Употребата на азитромицин като монотерапия за лечение на урогенитални инфекции, причинени от *Neisseria gonorrhoeae*, не се препоръчва, освен ако не се установи, че организъмът е чувствителен. Когато има възможност за незабавна лабораторна оценка (напр. оцветяване по Грам) на проби от уретрата, емпиричното лечение на гонококов уретрит включва цефтриаксон.

Както беше предложено от IDWP, CHMP счита, че в точка 4.4 трябва да се добави предупреждение, което да отразява факта, че съществува голяма вероятност *Neisseria gonorrhoeae* да е резистентна към макролиди, включително азитромицин. Поради това азитромицин не се препоръчва за лечение на неусложнена гонорея и тазово-възпалителна болест, освен ако лабораторните резултати не потвърдят чувствителността на организма към азитромицин. Ако не се лекува или се лекува неоптимално, това състояние може да доведе до късни усложнения като безплодие и извънматочна бременност. В началото на точка 4.1 се съдържа кръстосана препратка към това изявление, а в самото предупреждение се съдържа кръстосана препратка към точка 5.1 КХП, където *Neisseria gonorrhoeae* е включен в таблицата, посочваща организмите, при които придобитата резистентност може да представлява проблем.

Що се отнася до хламидиалния уретрит/цервицит, по-ранни проучвания и по-нови литературни данни показват, че еднократната доза азитромицин е толкова безопасна и ефективна, колкото и стандартната 7-дневна схема с доксициклин.

Що се отнася до хроничния простатит, известно е, че азитромицин проявява *in vitro* активност срещу *Chlamydia trachomatis*, поради което, по препоръка на IDWP, това показание трябва да бъде ограничено до този патоген. Ефикасността е подкрепена и от наличните клинични данни.

Въпреки че уретритът и цервицитът, причинени от *M. genitalium* не са споменати в показанията, те могат да се считат за част от общо показание, включено в някои КХП под формата на „микоплазмоза“. Въз основа на наличните насоки за лечение на ЕС IDWP предложи това да бъде изрично включено в разрешените показания за лекарствените продукти, съдържащи азитромицин, с подходяща фармацевтична форма и концентрация, с 5-дневен курс на лечение. Това обаче не беше подкрепено от CHMP, предвид вече високите нива на селекция на мутации с резистентност и по-новите данни, показващи намалена ефикасност (Mitjà et al. 2023). Освен това, като се има предвид, че изследването за *M. genitalium* може да не е широко достъпно и поради високия риск от възникване на резистентност при този организъм, в точка 4.4 бе добавено предупреждение за изключване на съпътстваща урогенитална инфекция с *Mycoplasma genitalium* преди обмисляне на лечението на уретрит и цервицит, причинени от *N. gonorrhoeae* или *C. trachomatis* с еднократни схеми.

Предвид наличните данни за ефикасност и с оглед на известния профил на безопасност на азитромицин, CHMP заключи, че съотношението полза/риск за лекарствени продукти, съдържащи азитромицин, е положително за лечение на уретрит и цервицит, причинени от *Chlamydia trachomatis* или *Neisseria gonorrhoeae* (последното в комбинация с друг подходящ антибактериален агент (напр. цефтриаксон)) и хроничен простатит, причинен от *Chlamydia trachomatis* за твърди перорални форми при възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg, диспергиращи се таблетки при възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg и течни перорални форми при възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg, които не могат да поглъщат твърди лекарствени форми.

Шанкроид

Лечението на неусложнени инфекции на урогениталния тракт, причинени от *Haemophilus ducreyi*, с перорален азитромицин е подкрепено в достатъчна степен от наличните данни. CHMP заключи, че съотношението полза/риск за лекарствени продукти, съдържащи азитромицин, е положително за лечението на шанкроид за твърди перорални форми при възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg, диспергиращи се таблетки при възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg и течни

перорални форми при възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg, които не могат да поглъщат твърди лекарствени форми.

Тазово-възпалителна болест (ТВБ) в комбинация с друг(и) подходящ(и) антибактериален(ни) агент(и) (напр. метронидазол).

Клиничните проучвания показват сходна ефикасност на самостоятелното или комбинираното приложение на азитромицин при ТВБ в сравнение с други антибиотици, но въз основа на настоящите клинични насоки ролята на азитромицин в лечението на ТВБ е ограничена, предвид факта, че той се препоръчва само като част от алтернативни схеми. В допълнение, монотерапията с азитромицин се препоръчва рядко, като се наблюдава обща тенденция за добавяне на метронидазол към всички схеми за лечение на ТВБ. Показанието ТВБ е ограничено само до възрастни, предвид факта, че не съществува приложима употреба на азитромицин за лечение на тазово-възпалителни заболявания при деца под 12-годишна възраст и че безопасността и ефикасността при момичета в юношеска възраст не са установени.

Както бе обяснено по-горе във връзка с други болести, предавани по полов път, с оглед на повишените нива на резистентност, съобщени при *Neisseria gonorrhoeae*, СНМР подкрепи предложението на IDWP за включване на съобщение, което предупреждава срещу емпирично лечение с азитромицин и подчертава необходимостта от изследване на чувствителността.

Ако за лечението на ТВБ се използва азитромицин (което се препоръчва само като част от алтернативни схеми или в много специфични ситуации), лечението винаги трябва да започва с интравенозно приложение. Макар че в КХП на интравенозната форма е предвидена възможността за преминаване към перорална форма за продължаване на лечението, ТВБ не е отразена в точка 4.1 от тези КХП. Поради това и предвид наличните подкрепящи данни, СНМР счита, че КХП на пероралните форми трябва да бъде приведена в съответствие със съществуващите препоръки в КХП на интравенозните форми.

Във връзка с гореизложеното, предвид наличните данни за ефикасност и с оглед на известния профил на безопасност на азитромицин, СНМР потвърди, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи азитромицин, е положително за лечението на ТВБ в комбинация с друг(и) подходящ(и) антибактериален(ни) агент(и) при възрастни за интравенозната форма и като последващо лечение след интравенозен азитромицин за пероралните твърди форми, включително диспергиращи се таблетки.

**Дисеминирана инфекция с *Mycobacterium avium* complex (DMAC) при лица с авансирала инфекция с ХИВ в комбинация с етамбутол и
Профилактика на инфекция с *Mycobacterium avium* complex (MAC) при лица с ХИВ с недостатъчно имунно възстановяване.**

Очаква се тези показания да се срещат много рядко, предвид настоящите препоръки за лечение на ХИВ и наличието на мощни антиретровирусни схеми.

Подходът „проба и лечение“ с мощни комбинирани антиретровирусни схеми рязко намали вероятността от опортюнистични инфекции благодарение на достатъчното и устойчиво имунно възстановяване. Следователно, в случай на предприето антиретровирусно лечение в съответствие с насоките за лечение на ЕС, профилактика вече не се препоръчва (EACS, 2023). Въпреки това при малкото пациенти с мултирезистентни щамове без оптимално терапевтично лечение необходимостта от профилактика все още се счита за значима при лица с ХИВ (PLWHIV) с брой CD4 <50 клетки/ μ l, които остават виремични при антиретровирусно лечение, поради което това показание трябва да бъде ограничено до тези пациенти.

Предвид препоръчителната дозировка от 1 200 mg веднъж седмично за *профилактика* на MAC, се изисква наличието на концентрация от 600 mg. Въпреки това, тъй като тази концентрация не е общодостъпна, дозировката трябва да се актуализира на 1 250 mg веднъж седмично (в съответствие с Насоките на EACS, версия 12.0, октомври 2023 г.) в КХП, съдържащи това показание, в които обаче липсва информация за подходящата концентрация.

По отношение на *лечението* на дисеминирана MAC, клиничните данни установяват сравнима ефикасност на азитромицин и кларитромицин и предвид фармакокинетичните проучвания, CHMP се съгласи, че доза от 500 mg или 600 mg веднъж дневно би била подходяща. Юноши с тегло най-малко 45 kg са включени в точка 4.1 от КХП на твърдите перорални форми на азитромицин, като се има предвид, че ефикасността може да се екстраполира от възрастни със същото тегло, докато ефикасността на азитромицин за профилактика или лечение на MAC инфекции не е установена при деца.

Настоящите препоръки включват употребата на азитромицин в доза от 500 или 600 mg веднъж дневно в комбинация с други антимикобактериални агенти. Поради това препоръката за дозиране трябва да бъде приведена в съответствие с концентрациите, налични в съответната КХП (т.е. да се редактира на 500 mg или да остане 600 mg веднъж дневно).

Продължителността на лечението с азитромицин при показания за лечение и профилактика на MAC ще зависи от различни специфични за пациента фактори (напр. АРТ, брой CD4 клетки, безопасност и поносимост по време на лечението с азитромицин, други опортюнистични инфекции), които трябва да се вземат предвид от лекуващия лекар. Предвид гореизложеното и факта, че точка 4.2 включва следната информация: „Трябва да се вземат предвид схемите на лечение, дозите и продължителността на лечението, както е препоръчано в актуализираните насоки за лечение за всяко показание.“ Продължителността на лечението с азитромицин за тези две показания не е включена в точка 4.2.

Освен това и двете показания са включени в КХП на течните перорални форми при възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg, само когато те не могат да поглъщат твърди лекарствени форми.

По отношение на деца на възраст под 12 години безопасността и ефикасността за профилактика или лечение на MAC не са установени. Въз основа на педиатричните фармакокинетични данни, доза от 20 mg/kg би била подобна на дозата за възрастни от 1 200 mg, но с по-висока C_{max} . Предвид факта, че понастоящем препоръката за деца с ХИВ включва започване на антиретровирусно лечение веднага след поставяне на диагнозата и предвид потенциалната необходимост от дългосрочно лечение с азитромицин, показанието за профилактика или лечение на инфекция с MAC не се счита за подходящо при деца.

Във връзка с гореизложеното, предвид наличните данни за ефикасност и с оглед на известния профил на безопасност на азитромицин, CHMP заключи, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи азитромицин, е положително за азитромицин за:

- Лечение на дисеминирана инфекция с *Mycobacterium avium* complex (DMAC) при лица с авансирала инфекция с ХИВ в комбинация с етамбутол
- Профилактика на инфекции с *Mycobacterium avium* complex (MAC) при лица с ХИВ с недостатъчно имунно възстановяване.

Това се отнася за възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg за таблетките от 600 mg (и таблетките от 500 mg, когато концентрацията вече е разрешена), както и за диспергиращите се таблетки при възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg и за течните перорални форми при възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg, които не могат да поглъщат твърди лекарствени форми.

Съотношението полза/риск на следните показания за пероралните форми на азитромицин обаче се счита за **отрицателно** и те трябва да бъдат премахнати от продуктовата информация за продуктите, в които понастоящем са включени:

Умерено акне вулгарис

Азитромицин е разрешен за употреба при това показание в много малко държави членки. Във времето обаче ролята на антибиотиците при лечението на акне е претърпяла промени. Понастоящем пероралните антибиотици като част от схемата за лечение се считат за лечение от втора или трета линия при пациенти, които не са се повлияли от предходни лечения. Въпреки че съществуват данни за известна ефикасност на лечението на умерено акне вулгарис с азитромицин, употребата му в продължение на 9 до 12 седмици и повече се свързва с макролидна резистентност при *C. acnes*, член на нормалната кожна микробиота, и с нарушения в нея. СНМР отбеляза, че съгласно настоящите насоки на САЩ, на които се позовава и IDWP, азитромицин може да играе само остатъчна роля в лечението на умерено акне, когато тетрациклините като доксициклин или миноциклин са неподходящи. Sardana et al. 2021 препоръчват ограничаване на употребата на перорален азитромицин при акне, предвид риска от резистентност, показанията на азитромицин за важни инфекциозни заболявания и данните за ниска ефективност при лечение на акне. Според авторите следователно се препоръчват неантибиотични терапии.

Като цяло, предвид промяната в терапевтичния климат в посока на неантимикробно лечение, риска от дългосрочно лечение по отношение на селекцията на резистентност (подкрепен от по-нови данни за чувствителност), както и недостатъчните налични доказателства в подкрепа на това показание, СНМР, по препоръка на IDWP, заключи, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи азитромицин, за лечението на умерено акне вулгарис е отрицателно.

Ерадикация на *Helicobacter pylori*

Овладеяването на инфекции с *H. pylori* е добре застъпено в съществуващите терапевтични насоки и напоследък се основава главно на бисмутова четворна терапия (т.е. инхибитор на протонната помпа (PPI), бисмут, тетрациклин, метронидазол) за емпирично лечение от първа линия. Азитромицин не е включен в европейските или международните насоки за лечение на инфекция с *H. pylori*, като това показание е одобрено в две държави членки. Трябва да се използват схеми за лечение, при които е постигнат процент на ерадикация от поне $\geq 80\%$ при анализ на намерението за лечение (ИТТ) в рандомизирани, контролирани изпитвания за лечение.

Към настоящия момент клиничните доказателства в подкрепа на употребата на макролиди при това показание се основават само на кларитромицин, който е единственият макролид, включен в терапевтичните насоки при това показание. Поради дизайна на проучването SUM-AD-05-97-HR-2, който включва лечение с азитромицин и в двете рамена и следователно не сравнява азитромицин с установено стандартно лечение без азитромицин, това проучване не се счита за достатъчно, за да подкрепи ефикасността на азитромицин за ерадикация на *H. pylori*. Въпреки наличието на данни за клинична ефикасност на азитромицин като част от лечебна схема за ерадикация на *H. pylori*, прегледът на по-новата научна литература показва, че хетерогенността на комбинациите, дозите и продължителността на лечението в публикуваните проучвания (със степен на ерадикация, варираща от 15 до 90%) е такава, че степен на ерадикация $\geq 80\%$ за азитромицин като част от лечебна схема за ерадикация на *H. pylori* не може да се счита за надлежно доказана. Като цяло не са налични достатъчни микробиологични или клинични доказателства от рандомизирани контролирани изпитвания (РКИ) в подкрепа на ефикасността на азитромицин при показанието „Гастродуоденални инфекции, причинени от *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)“.

Във връзка с гореизложеното и предвид нарастващата резистентност на *H. pylori* към кларитромицин и високата кръстосана резистентност между макролидите, CHMP, по препоръка на IDWP, счита, че съотношението полза/риск на азитромицин за лечение на инфекции с *H. pylori* е отрицателно.

Превенция на екзацербации на еозинофилна и неоеозинофилна астма

В подкрепа на употребата на азитромицин за това показание са проведени различни клинични изпитвания, включително с други схеми, като резултатите са противоречиви. Първоначално това показание бе разрешено в много малък брой държави членки въз основа на рандомизирано и двойно сляпо проучване, оценяващо тази схема като допълнително лечение за превенция на екзацербации на еозинофилна и неоеозинофилна астма при възрастни пациенти със симптоматична астма, които вече получават лечение със средни и високи дози инхалаторни глюкокортикостероиди и β -2 агонист с продължително действие. Въпреки това, два по-нови систематични прегледа и мета-анализи на рандомизирани контролирани изпитвания стигат до заключението, че допълнителното лечение с азитромицин не е ефективна за лечение на екзацербации на астма и други съответни крайни точки.

Поради това CHMP, по препоръка на IDWP, заключи, че съотношението полза/риск от азитромицин за профилактика на екзацербации на еозинофилна и неоеозинофилна астма е отрицателно.

Други промени

Освен това CHMP счита, че са необходими редица допълнителни промени в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи азитромицин, за системна употреба.

В допълнение към посочените по-горе промени точката за дозировка и начин на приложение беше допълнително редактирана, за да предостави на предписващите лекари подходящи и актуални насоки за употребата на азитромицин. CHMP прегледа настоящите налични данни и хармонизира противопоказанията, свързани с употребата на азитромицин.

CHMP също така прегледа съществуващите данни за нежеланите реакции и експозицията по време на бременност, наблюдавани при употребата на азитромицин, и предостави редакции на точки 4.6 и 4.8 в съответствие с препоръките на PRAC.

Допълнителните промени, които бяха счетени за необходими в продуктовата информация, се отнасят до актуализирането на взаимодействията, информацията за нежеланите събития и разпространението на резистентност към азитромицин при организмите, свързани с показанията, за които съотношението полза/риск се счита за положително.

В допълнение, информацията, препоръчваща избягване на употребата на азитромицин за лечение на малария въз основа на проучвания при деца (PT/W/0007/pdWS/001), бе премахната от точка 5.1 от КХП. Предвид факта, че азитромицин не се препоръчва за лечение на малария в нито една от настоящите насоки за лечение и ниската изследователска активност, оценяваща азитромицин, използван при малария, CHMP заключи, че рискът от употреба не по предназначение е нисък. Поради тази причина информацията за отрицателните резултати от проучването вече не е от значение за предписващите лекари.

Листовката се актуализира по съответния начин.

Напомня се и задължението на ПРУ да поддържат актуална продуктовата информация, което включва изявленията за помощните вещества с известен ефект, както и инструкциите за реконституиране и приложение, особено тези за праха за перорална суспензия в бутилка.

Заклучение

Като цяло CHMP счита, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи азитромицин, за системна употреба, остава благоприятно с предложените промени в продуктовата информация.

Основания за становището на CHMP

Като се има предвид, че:

- Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) разгледа процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за лекарствените продукти, съдържащи азитромицин, за системна употреба.
- CHMP взе предвид всички налични данни, включително от клинични проучвания, фармакокинетични проучвания, фармакодинамични проучвания, епидемиологични проучвания, тестове за чувствителност, научна литература и доклади след пускане на пазара, представени писмено от притежателите на разрешения за употреба, както и резултатите от консултациите с Работната група по инфекциозни болести и Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност (PRAC).
- CHMP заключи, че показанията трябва да бъдат редактирани, но че ефикасността на лекарствените продукти, съдържащи азитромицин, за системна употреба, продължава да надвишава рисковете в различни възрастови групи в зависимост от показанията и със специфики по отношение на формите за лечение на:
 - остър стрептококов тонзилит и фарингит;
 - остър бактериален синусит;
 - остър бактериален отит на средното ухо;
 - придобита в обществото пневмония;
 - остри бактериални инфекции на кожата и кожните структури;
 - еритема мигранс (ранна локализирана лаймска болест);
 - пародонтални абсцеси и пародонтит;
 - уретрит и цервицит, причинени от *Chlamydia trachomatis*;
 - уретрит и цервицит, причинени от *Neisseria gonorrhoeae*, в комбинация с друг подходящ антибактериален агент (напр. цефтриаксон);
 - хроничен простатит, причинен от *Chlamydia trachomatis*;
 - шанкرويد;
 - дисеминирана инфекция с *Mycobacterium avium* complex (DMAC) при лица с авансирала инфекция с ХИВ в комбинация с етамбутол;
 - остри екзацербации на хроничен бронхит;
 - тазово-възпалителна болест (ТВБ) в комбинация с друг(и) подходящ(и) антибактериален(ни) агент(и) (напр. метронидазол);

и при профилактика на инфекция с *Mycobacterium avium* complex (MAC) при лица с ХИВ с недостатъчно имунно възстановяване.

- В контекста на променящите се стандарти за лечение и опасенията, свързани със селекция на резистентност при продължително лечение, CHMP счита, че наличните данни не показват положително съотношение полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи азитромицин, за системна употреба, при лечението на (умерено) акне вулгарис и на гастродуоденални инфекции, причинени от *Helicobacter pylori*. Освен това последните данни поставят под сериозно съмнение ефикасността на азитромицин за превенция на екзацербации на еозинофилна и неоеозинофилна астма и CHMP заключи, че съотношението полза/риск е отрицателно и при това показание.
- CHMP счита, че трябва да се включат нови предупреждения във връзка с потенциала за резистентност като цяло, както и необходимостта от тестване за чувствителност преди лечението на инфекции, предавани по полов път, и изключването на определени патогени преди лечението на част от тези инфекции. В останалите случаи специалните предупреждения и предпазни мерки са хармонизирани.
- CHMP счита, че е необходима редакция на схемата на дозиране на лекарствените продукти, съдържащи азитромицин, за системна употреба, при стрептококов тонзилит и еритема мигранс, като същевременно се въвеждат корекции за различните одобрени показания и подпопулации от пациенти. Освен това беше подчертана необходимостта от взимане под внимание на насоките за лечение.
- CHMP прегледа и съществуващите данни за нежеланите реакции, наблюдавани при употребата на лекарствени продукти, съдържащи азитромицин, за системна употреба, и заключи, че изискваните актуализации отразяват данните по подходящ начин.
- На последно място CHMP препоръча актуализации на точката за нежелани събития и на препоръките при бременност и кърмене за продукта, които да отразяват наличните клинични и неклинични данни за експозицията при бременност. Взаимодействията, както и фармакокинетичните и фармакодинамичните данни в продуктова информация също трябва да бъдат актуализирани.

Становище на CHMP

В резултат на това CHMP счита, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи азитромицин, за системна употреба, остава благоприятно при условията на съгласуваните изменения в продуктова информация. Поради това CHMP препоръчва изменение на условията на разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи азитромицин, за системна употреба.