

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Τα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την κατανάλωση δείχνουν ότι τα τελευταία χρόνια η χρήση αζιθρομυκίνης αυξήθηκε, μεταξύ άλλων κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, ενώ η ουσία περιλαμβάνεται στην κατηγορία WATCH του ΠΟΥ, γεγονός το οποίο φέρει την έννοια ότι *«αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να ιεραρχούνται ως βασικοί στόχοι των προγραμμάτων επιστάσις και παρακολούθησης»*. Ταυτόχρονα, σημειώνεται σε παγκόσμιο επίπεδο αύξηση του επιπολασμού της αντοχής στην αζιθρομυκίνη σε διάφορους παθογόνους παράγοντες που σχετίζονται με τις εγκεκριμένες ενδείξεις.

Επιπλέον, σε ολόκληρη την ΕΕ/στον ΕΟΧ σημειώνονται σημαντικές διαφορές μεταξύ των πληροφοριών προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν αζιθρομυκίνη, ιδίως όσον αφορά τις εγκεκριμένες ενδείξεις και τη δοσολογία, αλλά και σε άλλες παραγράφους των πληροφοριών προϊόντος. Αρκετές ενδείξεις μπορούν να θεωρηθούν υπερβολικά ευρείες, γεγονός το οποίο μπορεί να προωθήσει την υπερβολική χρήση και την ανάπτυξη ανθεκτικότητας. Επιπλέον, οι εν λόγω ενδείξεις δεν συνάδουν με τη σύσταση που περιλαμβάνεται στις τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές του EMA σχετικά με την αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων που ενδείκνυνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων (CPMP/EWP/558/95 Αναθ. 3).

Στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής, η CHMP εξέτασε με κριτικό πνεύμα όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των εγκεκριμένων ενδείξεων για τα ενδοφλέβια και από του στόματος χορηγούμενα φάρμακα τα οποία περιέχουν αζιθρομυκίνη, μεταξύ άλλων και δεδομένα από κλινικές μελέτες, φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές μελέτες, επιδημιολογικές μελέτες, δοκιμές ευαισθησίας, επιστημονική βιβλιογραφία και αναφορές μετά την κυκλοφορία στην αγορά, πληροφορίες σχετικά με την ανάπτυξη ανθεκτικότητας έναντι παθογόνων που σχετίζονται με τις εγκεκριμένες ενδείξεις στην ΕΕ, καθώς και μια αξιολόγηση κινδύνου σχετικά με την πιθανότητα ανάπτυξης ανθεκτικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και τις συστάσεις των υφιστάμενων εθνικών και ευρωπαϊκών κατευθυντήριων γραμμών θεραπείας, δεδομένου ότι 1) η αζιθρομυκίνη έχει ταξινομηθεί από τον ΠΟΥ στην κατηγορία WATCH, 2) υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν υπερβολική συστηματική χρήση της αζιθρομυκίνης, και 3) αυξημένη ανθεκτικότητα στην αζιθρομυκίνη εντός της ΕΕ. Η CHMP ζήτησε επίσης τη γνώμη της ομάδας εργασίας για τις λοιμώξεις νόσους (IDWP) και της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης — Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC).

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης

Όσον αφορά την πιθανή ανάγκη περιορισμού των ενδείξεων της αζιθρομυκίνης στη χρήση της ως θεραπείας δεύτερης γραμμής, η IDWP επεσήμανε ότι, αφενός, η τυποποιημένη πρόταση στην παράγραφο 4.1 της ΠΧΠ *«Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες σχετικά με την κατάλληλη χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.»* εξετάζει επαρκώς την ανάγκη να λαμβάνονται υπόψη κατά την επιλογή αντιβακτηριακού από τους συνταγογραφούντες οι εθνικές ή διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας, καθώς και οι διαθέσιμες σε περιφερειακό/εθνικό επίπεδο πληροφορίες σχετικά με τη μικροβιακή αντοχή. Από την άλλη πλευρά, επισημάνθηκε ότι αυτή η τυποποιημένη πρόταση περιλαμβάνεται στις ΠΧΠ των προϊόντων που περιέχουν αζιθρομυκίνη εδώ και πολλά χρόνια και ότι, παρά το γεγονός αυτό, τα στοιχεία κατανάλωσης δείχνουν ότι η αζιθρομυκίνη συνταγογραφείται σε υπερβολικά ευρεία κλίμακα και πολύ συχνά, ενώ σε ορισμένα κράτη μέλη παρατηρείται αυξανόμενη αντοχή των βακτηρίων στην αζιθρομυκίνη. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη το χαμηλό επίπεδο ανησυχιών για την ασφάλεια και το γεγονός ότι δεν μπορεί εύλογα να αποδειχθεί το μέσο επίπεδο αντοχής πάνω από το οποίο η ένδειξη πρώτης γραμμής δεν θα ήταν πλέον κατάλληλη, η CHMP έκρινε ότι τα τρέχοντα δεδομένα δεν ήταν επαρκή για να στηρίξουν τον περιορισμό των ενδείξεων στη δεύτερη γραμμή. Προκειμένου να διατηρηθεί η αποτελεσματική και ασφαλής χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αζιθρομυκίνη στις θεραπευτικές ενδείξεις που αναφέρονται περαιτέρω στη συνέχεια, κρίθηκε σκοπιμότερο να συμπεριληφθεί στην παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ η

ακόλουθη προειδοποίηση: *«Πιθανότητα εμφάνισης ανθεκτικότητας: Η αζιθρομυκίνη μπορεί να ευνοήσει την ανάπτυξη ανθεκτικότητας λόγω των σχετικών μακροχρόνιων και μειούμενων επιπέδων στο πλάσμα και τους ιστούς μετά το τέλος της θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.2). Η έναρξη της θεραπείας με αζιθρομυκίνη πρέπει να γίνεται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους και των κινδύνων, λαμβανομένου υπόψη του τοπικού επιπολασμού αντοχής και όταν τα προτιμώμενα θεραπευτικά σχήματα δεν ενδείκνυνται»*. Αυτό συμπληρώνεται με αντίστοιχες περιγραφές στην παράγραφο 5.2 της ΠΧΠ, με βάση τα υφιστάμενα δεδομένα.

Επιπλέον, όσον αφορά όλες τις ενδείξεις, αλλά ιδίως στην περίπτωση σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων λόγω των ραγδαίων αλλαγών στο θεραπευτικό τοπίο και της σημασίας που μπορεί να έχουν οι αστοχίες της θεραπείας από πλευράς δημόσιας υγείας, στην παράγραφο 4.2 συμπεριλήφθηκε η ακόλουθη πρόταση: *«Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα θεραπευτικά σχήματα, οι δόσεις και η διάρκεια της θεραπείας, όπως συνιστάται στις επικαιροποιημένες κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας για κάθε ένδειξη.»*

Αφού εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα και λαμβάνοντας υπόψη τις τρέχουσες συστάσεις των κλινικών κατευθυντήριων γραμμών, η CHMP έκρινε συνολικά ότι η αζιθρομυκίνη εξακολουθεί να αποτελεί σημαντική θεραπευτική επιλογή σε σχέση με τις περισσότερες θεραπευτικές ενδείξεις. Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αζιθρομυκίνη για συστηματική χρήση είναι **θετική** για τις ακόλουθες θεραπευτικές ενδείξεις. Ωστόσο, για ορισμένες από αυτές απαιτείται αναδιτύπωση, όπως περιγράφεται αναλυτικά παρακάτω:

Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (LRTI)

Η CHMP επανεξέτασε τα δεδομένα που αντιστοιχούν σε αυτή την ευρεία ένδειξη, με σκοπό τη βελτίωσή της και τον προσδιορισμό της καθορισμένης προϋπόθεσης για την οποία η σχέση οφέλους-κινδύνου της αζιθρομυκίνης είναι θετική.

Πνευμονία της κοινότητας (CAP)

Παρόλο που υπάρχουν επαρκή στοιχεία που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της από του στόματος χορηγούμενης αζιθρομυκίνης σε όλους τους πληθυσμούς, δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς με CAP για το ενδοφλέβιο σκεύασμα. Ως εκ τούτου, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου είναι θετική για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αζιθρομυκίνη στην ένδειξη της CAP για σκευάσματα με στερεά μορφή για από του στόματος λήψη σε ενήλικες και εφήβους βάρους τουλάχιστον 45 kg, διασπειρόμενα δισκία σε ενήλικες και εφήβους βάρους τουλάχιστον 45 kg, σκευάσματα με υγρή μορφή για από του στόματος λήψη σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 μηνών και άνω βάρους κάτω των 45 kg και ενήλικες και εφήβους βάρους τουλάχιστον 45 kg που δεν είναι σε θέση να καταπιούν φαρμακευτικά σκευάσματα σε στερεά μορφή, καθώς και ενδοφλέβια σκευάσματα σε ενήλικες.

Όσον αφορά την άτυπη πνευμονία, η CHMP συμφώνησε με τα συμπεράσματα της IDWP ότι ο όρος CAP καλύπτει τόσο τους μη τυπικούς όσο και τους τυπικούς οργανισμούς και, ως εκ τούτου, η άτυπη πνευμονία δεν χρειάζεται να προσδιοριστεί στην παράγραφο των ενδείξεων της ΠΧΠ.

Οξείες εξάρσεις χρόνιας βρογχίτιδας (AECB)

Η CHMP συμφώνησε με την IDWP ότι η αζιθρομυκίνη είναι αποτελεσματική στη θεραπεία των AECB, ωστόσο ζήτησε να περιοριστεί η ένδειξη AECB μόνο στους ενήλικες, στους οποίους και έχει διαγνωστεί σχεδόν σε όλα τα περιστατικά. Ως εκ τούτου, λαμβανομένων υπόψη των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα υπό το πρίσμα των γνωστών χαρακτηριστικών ασφάλειας για την αζιθρομυκίνη, η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αζιθρομυκίνη στην ένδειξη AECB είναι θετική για σκευάσματα με στερεά μορφή για από του στόματος λήψη σε ενήλικες βάρους τουλάχιστον 45 kg, διασπειρόμενα δισκία σε ενήλικες βάρους τουλάχιστον 45 kg και

σκευάσματα με υγρή μορφή για από του στόματος λήψη σε ενήλικες βάρους τουλάχιστον 45 kg που δεν είναι σε θέση να καταπιούν φαρμακευτικά σκευάσματα σε στερεά μορφή.

Λοιπές LRTI

Η ένδειξη «οξεία βρογχίτιδα» η οποία αναφέρεται στις πληροφορίες προϊόντος (ΠΠ) κατά την έναρξη της παρούσας διαδικασίας καλύπτεται από τον ευρύ όρο των LRTI. Ωστόσο, από τις πλέον πρόσφατες ανασκοπήσεις εμφανίστηκαν περιορισμένα μόνο αποδεικτικά στοιχεία και μικρά οφέλη για τα επίπεδα βήχα και δραστηριότητας στους ασθενείς με οξεία βρογχίτιδα. Σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές, τα γενικά αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανομένης της αζιθρομυκίνης, δεν πρέπει να χορηγούνται συστηματικά σε ενήλικες ή παιδιά με οξεία βρογχίτιδα.

Όσον αφορά την «παρόξυνση βρογχεκτασίας (ΑΕΒ)», αυτή δεν αναφέρθηκε ρητά στις πληροφορίες προϊόντος στην αρχή, ενώ επιπλέον, στις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές για τη διαχείριση λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος σε ενήλικες (Woodhead et al.) 2005) δεν συνιστώνται αντιβιοτικά της κατηγορίας των μακρολιδίων για τη θεραπεία της ΑΕΒ. Αντ' αυτού, στις κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας για τη διαχείριση της βρογχεκτασίας ενηλίκων (Polverino et al., 2017) υποδεικνύεται μακροχρόνια θεραπεία με μακρολίδια υπό ορισμένες περιστάσεις, οι οποίες ωστόσο δεν καλύπτονται από τα υφιστάμενα εγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα και μπορούν να έχουν ως αποτέλεσμα τη δημιουργία αντοχής στα μακρολίδια σε υψηλά επίπεδα.

Ως εκ τούτου, η CHMP, σύμφωνα με τη σύσταση της IDWP, έκρινε ότι η διατύπωση των ενδείξεων που αναφέρονται στο πλαίσιο των LRTI θα πρέπει να περιορίζεται στην AECB και στην CAP (περιλαμβανομένης της άτυπης πνευμονίας).

Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (URTI)

Στο πλαίσιο αυτής της ευρείας ένδειξης, η CHMP επανεξέτασε τα δεδομένα σχετικά με τις στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού σε μελέτες για την αμυγδαλίτιδα, τη φαρυγγίτιδα και τη βακτηριακή παραρρινοκολπίτιδα, με σκοπό τη βελτίωσή τους και τον προσδιορισμό της καθορισμένης πάθησης σε σχέση με την οποία η σχέση οφέλους-κινδύνου της αζιθρομυκίνης κρίνεται θετική.

Οξεία στρεπτοκοκκική αμυγδαλίτιδα και φαρυγγίτιδα

Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου παραμένει θετική για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αζιθρομυκίνη για τη θεραπεία της οξείας στρεπτοκοκκικής αμυγδαλίτιδας και της φαρυγγίτιδας, για τα σκευάσματα σε στερεά μορφή για από του στόματος λήψη σε ενήλικες και εφήβους βάρους τουλάχιστον 45 kg, τα διασπειρόμενα δισκία σε ενήλικες και εφήβους βάρους τουλάχιστον 45 kg, τα σκευάσματα σε υγρή μορφή για από του στόματος λήψη σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 μηνών και άνω βάρους κάτω των 45 kg, καθώς και για ενήλικες και εφήβους βάρους τουλάχιστον 45 kg, οι οποίοι δεν είναι σε θέση να καταπιούν φαρμακευτικά σκευάσματα σε στερεά μορφή. Ωστόσο, στις παιδιατρικές μελέτες που διενεργήθηκαν, το δοσολογικό σχήμα των 10 mg/kg που χορηγήθηκε για 3 ημέρες κατέδειξε παρόμοια κλινική απόκριση αλλά κατώτερη βακτηριολογική εκρίζωση από το δοσολογικό σχήμα των 12 mg/kg που χορηγήθηκε για 5 ημέρες. Ως εκ τούτου, το δοσολογικό σχήμα των 10 mg/kg για 3 ημέρες πρέπει να διαγραφεί από την παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ, οπότε τα δύο δοσολογικά σχήματα που πρέπει να διατηρηθούν για την οξεία στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα είναι 20 mg/kg για 3 ημέρες ή 12 mg/kg για 5 ημέρες.

Οξεία βακτηριακή παραρρινοκολπίτιδα

Η CHMP κατέληξε σε θετική σχέση οφέλους-κινδύνου για φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία περιέχουν αζιθρομυκίνη για τη θεραπεία της οξείας βακτηριακής παραρρινοκολπίτιδας για σκευάσματα σε στερεά μορφή για από του στόματος λήψη σε ενήλικες και εφήβους βάρους τουλάχιστον 45 kg, διασπειρόμενα

δισκία σε ενήλικες και εφήβους βάρους τουλάχιστον 45 kg, σκευάσματα σε υγρή μορφή για από του στόματος λήψη σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 μηνών και άνω βάρους κάτω των 45 kg και ενήλικες και εφήβους βάρους τουλάχιστον 45 kg οι οποίοι δεν είναι σε θέση να καταπιούν φαρμακευτικά σκευάσματα σε στερεά μορφή.

Οξεία μέση ωτίτιδα

Δεδομένα από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, μικροβιολογικά δεδομένα και βιβλιογραφικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η αζιθρομυκίνη είναι αποτελεσματική στη θεραπεία της οξείας μέσης ωτίτιδας σε παιδιά και είναι συγκρίσιμη με τη θεραπεία με αμοξυκιλλίνη ή αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ.

Δεδομένου ότι η οξεία μέση ωτίτιδα είναι ασυνήθιστη στους ενήλικες και οι επιπλοκές μπορεί να είναι σοβαρές, φαίνεται σκόπιμο όλοι οι ενήλικες ασθενείς με οξεία μέση ωτίτιδα να λαμβάνουν θεραπεία με αντιβιοτικά, πλέον της θεραπείας με αναλγητικά. Με βάση τα ελάχιστα διαθέσιμα δημοσιευμένα δεδομένα, οι θεραπείες με αμοξυκιλλίνη ή αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ ακολουθούμενες από θεραπεία με κεφαλοσπορίνες συνιστώνται ως θεραπείες πρώτης γραμμής.

Ο χαρακτηρισμός της αμοξυκιλλίνης ως φαρμάκου πρώτης επιλογής συνάδει με τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία. Ο συνδυασμός με κλαβουλανικό οξύ είναι απαραίτητος μόνο σε περιοχές με αυξημένο σχηματισμό β-λακταμάσης των βακτηρίων *Haemophilus influenzae* ή *Moraxella catarrhalis*. Στις ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες γραμμές, μακρολίδια όπως η αζιθρομυκίνη λαμβάνονται υπόψη μόνο για ασθενείς με αλλεργίες στην πενικιλίνη.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η αζιθρομυκίνη είναι ένα από τα συνηθέστερα αντιβιοτικά που συνταγογραφούνται από παιδίατρους, ιδίως για περιστατικά αναπνευστικών λοιμώξεων και οξείας μέσης ωτίτιδας, δεδομένου ότι η αζιθρομυκίνη χορηγείται εύκολα σε παιδιά ως πόσιμο εναιώρημα, με χορήγηση εφάπαξ ημερησίως για σχετικά σύντομη διάρκεια θεραπείας (τρεις έως πέντε ημέρες) και ευνοϊκό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών. Ωστόσο, η απόφαση σχετικά με τη χορήγηση οποιουδήποτε αντιβιοτικού για τη θεραπεία της οξείας βακτηριακής μέσης ωτίτιδας σε παιδιά θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά. Λόγω του υψηλού ποσοστού αυθόρμητης επούλωσης της οξείας μέσης ωτίτιδας στον παιδιατρικό πληθυσμό, το οποίο ανέρχεται σε σχεδόν 80%, το όφελος ενός αντιβιοτικού πρέπει να αξιολογείται μεμονωμένα σε σχέση με τους κινδύνους που ενέχει, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου επιλογής περισσότερο ανθεκτικών βακτηρίων τόσο σε ατομικό όσο και σε συλλογικό επίπεδο. Ωστόσο, τα βασικά προβλήματα που εμφανίζονται κατά τη χορήγηση αζιθρομυκίνης για τη θεραπεία των περιστατικών μέσης οξείας ωτίτιδας είναι τα επαναλαμβανόμενα ανθεκτικά πνευμονιοκοκκικά στελέχη και η μη βέλτιστη κλινική αποτελεσματικότητα έναντι του *H. influenzae*, που καθορίζεται από τα επίπεδα βακτηριακής εκκρίωσης στο κοίλο τυμπάνου (Ovetchkine et al., 2013). Για λοιμώξεις που προκαλούνται από απομονωθέντα στελέχη του στρεπτόκοκκου της πνευμονίας έχουν περιγραφεί υψηλά και αυξανόμενα ποσοστά αντοχής άνω του 30% στα μακρολίδια, συμπεριλαμβανομένης της αζιθρομυκίνης, ενώ η CHMP επεσήμανε ότι τα συνηθέστερα βακτηριακά παθογόνα της οξείας μέσης ωτίτιδας σε παιδιά και ενήλικες είναι ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας.

Συνολικά, όπως εξηγείται ανωτέρω, δεν κρίθηκε δικαιολογημένος κανένας πρόσθετος περιορισμός στην παράγραφο 4.1 της ΠΧΠ, με την προσθήκη της νέας προειδοποίησης για την αντίσταση στην παράγραφο 4.4. Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα υπό το πρίσμα των γνωστών χαρακτηριστικών ασφάλειας της αζιθρομυκίνης, και σύμφωνα με τη συμβουλή της IDWP, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αζιθρομυκίνη για τη θεραπεία της οξείας βακτηριακής μέσης ωτίτιδας παραμένει θετική για τα σκευάσματα σε στερεά μορφή για από του στόματος λήψη σε ενήλικες και εφήβους βάρους τουλάχιστον 45 kg, τα διασπειρόμενα δισκία σε ενήλικες και εφήβους βάρους τουλάχιστον 45 kg, τα σκευάσματα σε υγρή μορφή για από του στόματος λήψη σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 μηνών και άνω βάρους κάτω των 45 kg, καθώς και για ενήλικες και εφήβους βάρους

τουλάχιστον 45 kg, οι οποίοι δεν είναι σε θέση να καταπιούν φαρμακευτικά σκευάσματα σε στερεά μορφή.

Ωστόσο, η CHMP επεσήμανε ότι η προφύλαξη/ η θεραπεία της υποτροπιάζουσας οξείας μέσης ωτίτιδας, η οποία δεν είχε προηγουμένως προσδιοριστεί ως μέρος των ενδείξεων, δεν συνιστάται στις κλινικές κατευθυντήριες γραμμές. Λαμβάνοντας υπόψη τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα προς στήριξη της χρήσης της αζιθρομυκίνης για την προφύλαξη με αντιβιοτικά/ τη θεραπεία υποτροπιάζουσας οξείας μέσης ωτίτιδας και σύμφωνα με τη διατύπωση που πρότεινε το IDWP για τη συγκεκριμένη ένδειξη, αποφασίστηκε να εξαιρεθεί από την ένδειξη οξείας μέσης ωτίτιδας.

Οξείες βακτηριακές λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (ABSSSI)

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα υπό το πρίσμα των γνωστών χαρακτηριστικών ασφάλειας της αζιθρομυκίνης, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αζιθρομυκίνη για την ένδειξη οξείων βακτηριακών λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων (ABSSSI) είναι θετική για τα σκευάσματα σε στερεά μορφή για από του στόματος λήψη σε ενήλικες και εφήβους βάρους τουλάχιστον 45 kg, τα διασπειρόμενα δισκία σε ενήλικες και εφήβους βάρους τουλάχιστον 45 kg, τα σκευάσματα σε υγρή μορφή για από του στόματος λήψη σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 μηνών και άνω βάρους κάτω των 45 kg, καθώς και για ενήλικες και εφήβους βάρους τουλάχιστον 45 kg, οι οποίοι δεν είναι σε θέση να καταπιούν φαρμακευτικά σκευάσματα σε στερεά μορφή. Στην παράγραφο 5.1, το *S. aureus* περιλαμβάνεται στους οργανισμούς για τους οποίους η επίκτητη μικροβιακή αντοχή ενδέχεται να αποτελεί πρόβλημα, ωστόσο, όπως εξηγείται ανωτέρω, δεν κρίθηκε δικαιολογημένος κανένας πρόσθετος περιορισμός στην παράγραφο 4.1 της ΠΧΠ, δεδομένου ότι στην παράγραφο 4.4 προστέθηκε νέα προειδοποίηση για την αντοχή.

Μεταναστευτικό ερύθημα (πρώιμη τοπική νόσος του Lyme)

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα υπό το πρίσμα των γνωστών χαρακτηριστικών ασφάλειας της αζιθρομυκίνης, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αζιθρομυκίνη για τη θεραπεία του μεταναστευτικού ερυθήματος (πρώιμης τοπικής νόσου του Lyme) παραμένει θετική για τα σκευάσματα σε στερεά μορφή για από του στόματος λήψη σε ενήλικες και εφήβους βάρους τουλάχιστον 45 kg, τα διασπειρόμενα δισκία σε ενήλικες και εφήβους βάρους τουλάχιστον 45 kg, τα σκευάσματα σε υγρή μορφή για από του στόματος λήψη σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 μηνών και άνω βάρους κάτω των 45 kg, καθώς και για ενήλικες και εφήβους βάρους τουλάχιστον 45 kg, οι οποίοι δεν είναι σε θέση να καταπιούν φαρμακευτικά σκευάσματα σε στερεά μορφή. Επιπλέον, δεδομένου ότι οι πλέον πρόσφατες μελέτες και πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας εντός της ΕΕ και των ΗΠΑ συνιστούν μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας με αζιθρομυκίνη για τη θεραπεία του ερυθήματος, η CHMP έκρινε ότι η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να παραταθεί από 5 σε 10 ημέρες στις συστάσεις δοσολογίας της παραγράφου 4.2 της ΠΧΠ.

Περιοδοντικά αποστήματα και περιοδοντίτιδα

Η CHMP επανεξέτασε τα δεδομένα που αντιστοιχούν στην ευρεία ένδειξη των οδοντικών/οδοντοστοματολογικών λοιμώξεων, με σκοπό τη βελτίωσή της και τον προσδιορισμό των συγκεκριμένων παθήσεων για τις οποίες η σχέση οφέλους-κινδύνου της αζιθρομυκίνης είναι θετική. Σε ορισμένα έντυπα ΠΧΠ η ένδειξη «οδοντιατρικές λοιμώξεις» υπήρχε, ενώ η ένδειξη «περιοδοντικά αποστήματα και περιοδοντίτιδα» περιλαμβανόταν ήδη σε άλλα έντυπα πληροφοριών προϊόντος. Οι περισσότερες κλινικές δοκιμές διεξήχθησαν σε σχέση με τα περιοδοντικά αποστήματα και την περιοδοντίτιδα. Γενικά, στον τομέα των οδοντικών λοιμώξεων, η CHMP, σύμφωνα και με την IDWP, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αζιθρομυκίνη είναι αποτελεσματικά για τις ενδείξεις «περιοδοντικά αποστήματα και περιοδοντίτιδα».

Ωστόσο, σημειώθηκε στις κατευθυντήριες γραμμές ότι τα αντιβιοτικά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο ως συμπλήρωμα της μηχανικής αποκόλλησης και ότι η καλή στοματική υγιεινή αποτελεί στοιχείο ζωτικής σημασίας για τη μακροπρόθεσμη επιτυχία και, ως εκ τούτου, οι γιατροί θα πρέπει να συμβουλευούνται τις τοπικές επίσημες κατευθυντήριες γραμμές σύμφωνα με τη σύσταση που βρίσκεται στην παράγραφο 4.1. Επιπλέον, επισημάνθηκε η περιορισμένη αντιβακτηριακή δράση της αζιθρομυκίνης έναντι των οργανισμών της ομάδας *Bacteroides fragilis*, γεγονός που οδήγησε στη συμπερίληψη του *Bacteroides* spp. στον κατάλογο των οργανισμών για τους οποίους η επίκτητη βακτηριακή αντοχή μπορεί να αποτελεί πρόβλημα στην παράγραφο 5.1 της ΠΧΠ.

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα υπό το πρίσμα των γνωστών χαρακτηριστικών ασφάλειας της αζιθρομυκίνης, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αζιθρομυκίνη για τη θεραπεία των περιοδοντικών αποστημάτων και της περιοδοντίτιδας είναι θετική για τα σκευάσματα σε στερεά μορφή για από του στόματος λήψη σε ενήλικες και εφήβους βάρους τουλάχιστον 45 kg, τα διασπειρόμενα δισκία σε ενήλικες και εφήβους βάρους τουλάχιστον 45 kg, τα σκευάσματα σε υγρή μορφή για από του στόματος λήψη σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 μηνών και άνω βάρους κάτω των 45 kg, καθώς και για ενήλικες και εφήβους βάρους τουλάχιστον 45 kg, οι οποίοι δεν είναι σε θέση να καταπιούν φαρμακευτικά σκευάσματα σε στερεά μορφή.

Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα που προκαλούνται από τα βακτήρια *C. trachomatis*, *N. gonorrhoea* ή *M. genitalium* (ουρηθρίτιδα, τραχηλίτιδα, χρόνια προστατίτιδα)

Η CHMP επανεξέτασε τα δεδομένα που υποστηρίζουν τη σχέση οφέλους-κινδύνου της αζιθρομυκίνης στη θεραπεία των εν λόγω παθήσεων που προκαλούνται από το *C. trachomatis* και το *N. gonorrhoea*. Εξετάστηκαν επίσης παθήσεις όπως οι παραπάνω οι οποίες προκαλούνται από το *M. genitalium*, παρόλο που δεν αναφέρονται συγκεκριμένα σε προϋπάρχουσες ενδείξεις.

Τα κλινικά δεδομένα έδειξαν ότι η αζιθρομυκίνη είναι γενικά αποτελεσματική σε εφάπαξ δόση 2 g για λήψη από του στόματος για τη θεραπεία της οξείας γονοκοκκικής ουρηθρίτιδας/τραχηλίτιδας. Ωστόσο, σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές για τη διάγνωση και τη θεραπεία της γονόρροιας σε ενήλικες (2020), όταν η αζιθρομυκίνη χρησιμοποιείται για γονοκοκκικές λοιμώξεις, πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με κεφτριαξόνη. Η χρήση της αζιθρομυκίνης σε μονοθεραπεία για τη θεραπεία ουρογεννητικών λοιμώξεων που οφείλονται στο βακτήριο *Neisseria gonorrhoeae* δεν συνιστάται, εκτός εάν έχει αποδειχθεί ότι ο οργανισμός είναι ευαίσθητος. Όποτε υπάρχουν διαθέσιμες άμεσες εργαστηριακές αξιολογήσεις των δειγμάτων ουρήθρας (π.χ. χρώση κατά Gram), στην εμπειρική θεραπεία για τη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα περιλαμβάνεται η κεφτριαξόνη.

Σύμφωνα και με την πρόταση της IDWP, η CHMP έκρινε ότι πρέπει να προστεθεί προειδοποίηση στην παράγραφο 4.4 ώστε να αντικατοπτρίζεται το γεγονός ότι το μικρόβιο *Neisseria gonorrhoeae* είναι πολύ πιθανό να είναι ανθεκτικό στα μακρολίδια, συμπεριλαμβανομένης της αζιθρομυκίνης. Ως εκ τούτου, η αζιθρομυκίνη δεν συνιστάται για τη θεραπεία της μη επιπλεγμένης γονόρροιας και της φλεγμονώδους νόσου της πυέλου εκτός εάν τα εργαστηριακά αποτελέσματα έχουν επιβεβαιώσει την ευαισθησία του οργανισμού στην αζιθρομυκίνη. Εάν δεν αντιμετωπιστεί θεραπευτικά ή δεν αντιμετωπιστεί με τον βέλτιστο τρόπο θεραπείας, η πάθηση αυτή μπορεί να προκαλέσει επιπλοκές όψιμης έναρξης, όπως στειρότητα και έκτοπη εγκυμοσύνη. Η δήλωση αναφέρεται στην αρχή της παραγράφου 4.1 και η ίδια η προειδοποίηση παραπέμπει στην παράγραφο 5.1 της ΠΧΠ, στην οποία το βακτήριο της *Neisseria gonorrhoeae* περιλαμβάνεται στον πίνακα στον οποίο παρατίθενται οι οργανισμοί για τους οποίους η επίκτητη βακτηριακή αντοχή ενδέχεται να αποτελεί πρόβλημα.

Σε ό, τι αφορά τη χλαμυδιακή ουρηθρίτιδα/τραχηλίτιδα, προηγούμενες μελέτες και πιο πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα κατέδειξαν ότι η εφάπαξ δόση αζιθρομυκίνης υπήρξε εξίσου ασφαλής και αποτελεσματική με το σύνθετες δοσολογικό σχήμα δοξκυκλίνης διάρκειας 7 ημερών.

Όσον αφορά τη χρόνια προστατίτιδα, είναι γνωστό ότι η αζιθρομυκίνη παρουσιάζει δραστηριότητα *in vitro* ενάντια του *Chlamydia trachomatis* και, ως εκ τούτου, σύμφωνα με τη γνωμοδότηση της IDWP, η ένδειξη αυτή θα πρέπει να περιορίζεται σε αυτό το παθογόνο. Η αποτελεσματικότητα υποστηρίχθηκε επίσης από τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα.

Παρόλο που η ουρηθρίτιδα και η τραχηλίτιδα που οφείλονται στο *M. genitalium* δεν αναφέρονται στις ενδείξεις, μπορεί να θεωρηθεί μέρος μιας ευρείας ένδειξης που περιλαμβάνεται σε ορισμένες ΠΧΠ με τη μορφή της «μυκοπλάσμωσης». Με βάση τις διαθέσιμες κατευθυντήριες γραμμές της ΕΕ για τη θεραπεία, η IDWP πρότεινε να συμπεριληφθεί ρητά στην εγκεκριμένη ένδειξη για τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αζιθρομυκίνη με κατάλληλη φαρμακοτεχνική μορφή και περιεκτικότητες, με κύκλο θεραπείας 5 ημερών. Ωστόσο, αυτό δεν υποστηρίχθηκε από την CHMP, λαμβάνοντας υπόψη τα ήδη υψηλά ποσοστά επιλογής για τις μεταλλάξεις αντοχής, καθώς και τα πιο πρόσφατα δεδομένα που υποδεικνύουν μειωμένη αποτελεσματικότητα (Mitjà et al. 2023). Επιπλέον, δεδομένου ότι οι δοκιμές για το *M. genitalium* ενδέχεται να μην είναι ευρέως διαθέσιμες και λόγω του υψηλού κινδύνου εμφάνισης ανθεκτικότητας σε αυτόν τον οργανισμό, προστέθηκε προειδοποίηση στην παράγραφο 4.4 για τον αποκλεισμό της ταυτόχρονης ουρογεννητικής λοίμωξης από *Mycoplasma genitalium* πριν εξεταστεί το ενδεχόμενο θεραπείας με τα σχήματα μίας δόσης της ουρηθρίτιδας και της τραχηλίτιδας της μήτρας που προκαλούνται από το *N. gonorrhoeae* ή το *C. trachomatis*.

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αζιθρομυκίνη υπό το πρίσμα των γνωστών χαρακτηριστικών ασφάλειας της αζιθρομυκίνης, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αζιθρομυκίνη είναι θετική για τη θεραπεία της ουρηθρίτιδας και της τραχηλίτιδας που προκαλούνται από *Chlamydia trachomatis* ή *Neisseria gonorrhoeae* (η τελευταία σε συνδυασμό με άλλο κατάλληλο αντιβακτηριακό παράγοντα (π.χ. κεφτριαξόνη)) και της χρόνιας προστατίτιδας που προκαλείται από *Chlamydia trachomatis* για σκευάσματα σε στερεά μορφή για από του στόματος λήψη σε ενήλικες και εφήβους βάρους τουλάχιστον 45 kg, διασπειρόμενα δισκία σε ενήλικες και εφήβους βάρους τουλάχιστον 45 kg, και σκευάσματα σε υγρή μορφή για από του στόματος λήψη σε ενήλικες και εφήβους βάρους τουλάχιστον 45 kg, οι οποίοι δεν είναι σε θέση να καταπιούν φαρμακευτικά σκευάσματα σε στερεά μορφή.

Μαλακό έλκος

Η θεραπεία μη επιπλεγμένων λοιμώξεων του ουρογεννητικού συστήματος που προκαλούνται από το *Haemophilus ducreyi* με από του στόματος αζιθρομυκίνη υποστηρίζεται επαρκώς από τα διαθέσιμα δεδομένα. Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αζιθρομυκίνη είναι θετική σε σχέση με τη θεραπεία του μαλακού έλκους για σκευάσματα σε στερεά μορφή για από του στόματος λήψη σε ενήλικες και εφήβους βάρους τουλάχιστον 45 kg, διασπειρόμενα δισκία σε ενήλικες και εφήβους βάρους τουλάχιστον 45 kg, και σκευάσματα σε υγρή μορφή για από του στόματος λήψη σε ενήλικες και εφήβους βάρους τουλάχιστον 45 kg οι οποίοι δεν είναι σε θέση να καταπιούν φαρμακευτικά σκευάσματα σε στερεά μορφή.

Φλεγμονώδης νόσος της πυέλου (ΦΝΠ), σε συνδυασμό με άλλους κατάλληλους αντιβακτηριακούς παράγοντες (π.χ. μετρονιδαζόλη).

Κλινικές μελέτες κατέδειξαν παρόμοια αποτελεσματικότητα της αζιθρομυκίνης ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με την ΦΝΠ σε σύγκριση με άλλα αντιβιοτικά, ωστόσο, με βάση τις τρέχουσες κλινικές κατευθυντήριες γραμμές, ο ρόλος της αζιθρομυκίνης στη θεραπεία της ΦΝΠ, είναι περιορισμένος, δεδομένου ότι συνιστάται μόνο στο πλαίσιο εναλλακτικών σχημάτων. Επιπλέον, η μονοθεραπεία με αζιθρομυκίνη συνιστάται σπάνια και υπάρχει μια γενική τάση για την προσθήκη μετρονιδαζόλης σε όλα τα σχήματα για τη θεραπεία της ΦΝΠ. Η ένδειξη ΦΝΠ περιορίζεται μόνο στους ενήλικες, λαμβάνοντας υπόψη ότι δεν υπάρχει σχετική χρήση της αζιθρομυκίνης για τη θεραπεία της φλεγμονώδους νόσου της πυέλου σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών και ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε έφηβα κορίτσια δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Όπως αναλύθηκε παραπάνω σε σχέση με άλλες σεξουαλικά μεταδιδόμενες ασθένειες, λαμβανομένων υπόψη των αυξημένων ποσοστών αντοχής που αναφέρονται στο μικρόβιο της *Neisseria gonorrhoeae*, η CHMP υποστήριξε την πρόταση της IDWP να συμπεριληφθεί προειδοποίηση σχετικά με την εμπειρική θεραπεία με αζιθρομυκίνη και να επισημανθεί η ανάγκη δοκιμών ευαισθησίας.

Εάν η αζιθρομυκίνη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ΦΝΠ (η οποία συνιστάται μόνο στο πλαίσιο εναλλακτικών θεραπευτικών σχημάτων ή σε πολύ συγκεκριμένες περιπτώσεις), η θεραπεία πρέπει πάντα να ξεκινά ενδοφλεβίως. Παρόλο που στις ΠΧΠ του ενδοφλέβιου σκευάσματος προβλέπεται η δυνατότητα μετάβασης σε σκευάσματα από του στόματος λήψης για τη συνέχιση της θεραπείας, η ΦΝΠ δεν αποτυπώθηκε στην παράγραφο 4.1 των εν λόγω ΠΧΠ. Ως εκ τούτου, και λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα υποστηρικτικά δεδομένα, η CHMP έκρινε ότι οι ΠΧΠ των πόσιμων σκευασμάτων θα πρέπει να ευθυγραμμιστούν με τις υφιστάμενες συστάσεις της ΠΧΠ για τα σκευάσματα για ενδοφλέβια χορήγηση.

Με βάση τα ανωτέρω, λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα υπό το πρίσμα των γνωστών χαρακτηριστικών ασφάλειας της αζιθρομυκίνης, η CHMP επιβεβαίωσε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αζιθρομυκίνη είναι θετική στη θεραπεία της ΦΝΠ σε συνδυασμό με άλλους κατάλληλους αντιβακτηριακούς παράγοντες σε ενήλικες για το ενδοφλέβιο σκεύασμα και ως θεραπεία παρακολούθησης της αζιθρομυκίνης ενδοφλέβια χορήγησης για τα σκευάσματα σε στερεά μορφή για από του στόματος λήψη, συμπεριλαμβανομένων των διασπειρόμενων δισκίων.

Διάχυτη λοίμωξη από σύμπλεγμα *Mycobacterium avium* (DMAC) σε άτομα με προχωρημένη λοίμωξη από τον ιό HIV, σε συνδυασμό με εθαμβουτόλη και

Προφυλακτική αγωγή για τη λοίμωξη από σύμπλεγμα *Mycobacterium avium* (MAC) σε άτομα με HIV με ανεπαρκή αποκατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος.

Οι ενδείξεις αυτές αναμένεται να εκδηλωθούν πολύ σπάνια, δεδομένων των ισχυουσών συστάσεων για τη θεραπεία του HIV και της διαθεσιμότητας ισχυρών αντιρετροϊκών θεραπευτικών σχημάτων.

Η προσέγγιση δοκιμής και θεραπείας με συνδυασμένα αντιρετροϊκά σχήματα υψηλής δραστηριότητας έχει μειώσει σημαντικά την πιθανότητα ευκαιριακών λοιμώξεων χάρη στην επαρκή και διαρκή αποκατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος. Συνεπώς, η προφυλακτική αγωγή δεν συνιστάται πλέον εάν η αντιρετροϊκή θεραπεία έχει ξεκινήσει σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας της ΕΕ (EACS, 2023). Ωστόσο, στους λιγιστούς ασθενείς που εμφανίζουν πολυανθεκτικά στελέχη χωρίς βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπιση, η ανάγκη προφυλακτικής αγωγής εξακολουθεί να θεωρείται συναφής σε άτομα που πάσχουν από HIV (PLWHIV) και εμφανίζουν επίπεδα CD4 <50 κύτταρα/μL και παραμένουν ιαιμικοί στην αντιρετροϊκή θεραπεία, συνεπώς, η εν λόγω ένδειξη θα πρέπει να περιορίζεται στους εν λόγω ασθενείς.

Δεδομένης της συνιστώμενης δοσολογίας των 1 200 mg μία φορά την εβδομάδα για *προφυλακτική αγωγή κατά του MAC*, κάτι τέτοιο απαιτεί τη διαθεσιμότητα περιεκτικότητας 600 mg. Ωστόσο, δεδομένου ότι η περιεκτικότητα αυτή δεν είναι γενικά διαθέσιμη, η δοσολογία θα πρέπει να επικαιροποιηθεί στις ΠΧΠ στα 1 250 mg μία φορά την εβδομάδα (σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές EACS έκδοση 12.0, Οκτώβριος 2023), συμπεριλαμβάνοντας την εν λόγω ένδειξη, χωρίς όμως τις πληροφορίες σχετικά με την κατάλληλη περιεκτικότητα.

Όσον αφορά τη *θεραπεία* της διάχυτης MAC, τα κλινικά δεδομένα κατέδειξαν συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα της αζιθρομυκίνης και της κλαριθρομυκίνης, και λαμβάνοντας επίσης υπόψη τις μελέτες φαρμακοκινητικής, η CHMP συμφώνησε ότι η δόση των 500 mg ή 600 mg άπαξ ημερησίως θα ήταν επαρκής. Οι έφηβοι βάρους τουλάχιστον 45 kg περιλαμβάνονται στην παράγραφο 4.1 της ΠΧΠ των σκευασμάτων αζιθρομυκίνης σε στερεά μορφή για από του στόματος λήψη, δεδομένου ότι η αποτελεσματικότητα μπορεί να παρεκταθεί σε ενήλικες με το ίδιο βάρος, ενώ η αποτελεσματικότητα της αζιθρομυκίνης στην πρόληψη ή τη θεραπεία λοιμώξεων από MAC δεν έχει τεκμηριωθεί για τα παιδιά.

Στις τρέχουσες συστάσεις περιλαμβάνεται η χρήση αζιθρομυκίνης σε δόση 500 ή 600 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με άλλους αντιμυκοβακτηριακούς παράγοντες. Ως εκ τούτου, η σύσταση δοσολογίας θα πρέπει να εναρμονιστεί με τις περιεκτικότητες που είναι διαθέσιμες στην αντίστοιχη ΠΧΠ (ήτοι να αναθεωρηθεί σε 500 mg ή να παραμείνει στα 600 mg μία φορά την ημέρα).

Η διάρκεια της θεραπείας με αζιθρομυκίνη για την ένδειξη και προφυλακτική αγωγή για το MAC εξαρτάται από διάφορους ειδικούς για τον ασθενή παράγοντες (π.χ. αντιρετροϊκές θεραπείες, αριθμός κυττάρων CD4, ασφάλεια και ανεκτικότητα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αζιθρομυκίνη, άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις), οι οποίοι πρέπει να λαμβάνονται υπόψη από τον θεράποντα ιατρό. Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω και το γεγονός ότι η παράγραφος 4.2 περιλαμβάνει τις ακόλουθες πληροφορίες: «Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα θεραπευτικά σχήματα, οι δόσεις και η διάρκεια της θεραπείας, όπως συνιστάται στις επικαιροποιημένες κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας για κάθε ένδειξη.», η διάρκεια της θεραπείας με αζιθρομυκίνη για τις δύο αυτές ενδείξεις δεν περιλαμβάνεται στην παράγραφο 4.2.

Επιπλέον, και οι δύο ενδείξεις συμπεριλήφθηκαν στις ΠΧΠ για τα σκευάσματα σε υγρή μορφή για από του στόματος λήψη σε ενήλικες και εφήβους βάρους τουλάχιστον 45 kg, μόνο όταν αυτοί δεν είναι σε θέση να καταπιούν φαρμακευτικά σκευάσματα σε στερεά μορφή.

Σε ό,τι αφορά τα παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα για την πρόληψη ή τη θεραπεία των MAC δεν έχουν τεκμηριωθεί. Βάσει των παιδιατρικών φαρμακοκινητικών δεδομένων, η δόση των 20 mg/kg θα ήταν παρόμοια με τη δόση των 1 200 mg για τους ενήλικες, αλλά με υψηλότερη τιμή C_{max} . Δεδομένου ότι επί του παρόντος η σύσταση για τα παιδιά που πάσχουν από HIV είναι η έναρξη αντιρετροϊκής θεραπείας αμέσως μόλις γίνει η διάγνωση και δεδομένης της ενδεχόμενης ανάγκης για μακροχρόνια θεραπεία με αζιθρομυκίνη, η ένδειξη για προφυλακτική αγωγή ή θεραπεία της λοίμωξης από MAC δεν κρίνεται κατάλληλη για τα παιδιά.

Με βάση τα παραπάνω, λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα υπό το πρίσμα των γνωστών χαρακτηριστικών ασφάλειας της αζιθρομυκίνης, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αζιθρομυκίνη είναι θετική για την αζιθρομυκίνη σε:

- Θεραπεία της διάχυτης λοίμωξης από σύμπλεγμα *Mycobacterium avium* (DMAC) σε άτομα με προχωρημένη λοίμωξη από τον ιό HIV, σε συνδυασμό με εθαμβουόλη
- Προφυλακτική αγωγή για λοιμώξεις από σύμπλεγμα *Mycobacterium avium* (MAC) σε άτομα με HIV με ανεπαρκή αποκατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος.

Αυτό ισχύει για ενήλικες και εφήβους βάρους τουλάχιστον 45 kg για τα δισκία των 600 mg (και τα δισκία των 500 mg, όταν έχουν ήδη εγκριθεί), καθώς και για τα διασπειρόμενα δισκία σε ενήλικες και εφήβους βάρους τουλάχιστον 45 kg και για τα σκευάσματα σε υγρή μορφή για από του στόματος λήψη σε ενήλικες και εφήβους βάρους τουλάχιστον 45 kg που δεν μπορούν να καταπιούν φαρμακευτικά σκευάσματα σε στερεά μορφή.

Ωστόσο, η σχέση οφέλους-κινδύνου των ακόλουθων ενδείξεων για τα σκευάσματα αζιθρομυκίνης για από του στόματος λήψη θεωρήθηκε **αρνητική** και θα πρέπει να αφαιρεθεί από τις πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων στις οποίες περιλαμβάνονται επί του παρόντος:

Κοινή ακμή μέτριας μορφής

Η αζιθρομυκίνη εγκρίθηκε για την εν λόγω ένδειξη σε εξαιρετικά ελάχιστα κράτη μέλη. Ωστόσο, με την πάροδο του χρόνου, ο ρόλος των αντιβιοτικών στη θεραπεία της ακμής έχει αλλάξει. Επί του παρόντος, τα αντιβιοτικά για από του στόματος λήψη εν γένει στο πλαίσιο θεραπευτικής αγωγής θεωρούνται θεραπεία δευτέρας ή τρίτης γραμμής για ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν σε προηγούμενες θεραπείες.

Παρά τα υφιστάμενα δεδομένα που υποδεικνύουν κάποια αποτελεσματικότητα για τη θεραπεία της κοινής ακμής μέτριας μορφής με αζιθρομυκίνη, η χρήση της για 9 έως 12 εβδομάδες και πέρα έχει συσχετιστεί με μακρολιδική αντοχή στο *C. acnes*, μέλος του φυσιολογικού μικροβιώματος του δέρματος, καθώς και με διατάραξη του φυσιολογικού μικροβιώματος του δέρματος. Η CHMP επεσήμανε ότι, σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές των ΗΠΑ στις οποίες παραπέμπει επίσης η IDWP, ο ρόλος της αζιθρομυκίνης στη θεραπεία της ακμής μέτριας μορφής μπορεί να είναι μόνο υπολειμματική όταν οι τετρακυκλίνες, όπως η δοξυκυκλίνη ή η μινοκυκλίνη, είναι ακατάλληλες. Οι Sardana et al. συνέστησαν το 2021 τον περιορισμό της χρήσης της από του στόματος αζιθρομυκίνης για την ακμή, λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο αντοχής, τις ενδείξεις της αζιθρομυκίνης για σημαντικές μολυσματικές νόσους και τα στοιχεία της χαμηλής αποτελεσματικότητας στη θεραπεία κατά της ακμής. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, συνιστάται συνεπώς η χορήγηση μη αντιβιοτικών θεραπειών.

Συνολικά, λαμβάνοντας υπόψη τη μεταβολή που έχει επέλθει στο θεραπευτικό τοπίο με κατεύθυνση προς τις μη αντιμικροβιακές θεραπείες, τον κίνδυνο της μακροχρόνιας θεραπείας ως προς την επιλογή για αντοχή (ο οποίος υποστηρίζεται από πιο πρόσφατα δεδομένα ευαισθησίας) σε συνδυασμό με τα ανεπαρκή αποδεικτικά στοιχεία που είναι διαθέσιμα για την υποστήριξη αυτής της ένδειξης, η CHMP, ακολουθώντας τη συμβουλή της IDWP, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αζιθρομυκίνη για τη θεραπεία της κοινής ακμής μέτριας μορφής είναι αρνητική.

Εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (*Helicobacter pylori*)

Η αντιμετώπιση των λοιμώξεων από *H. pylori* έχει τεκμηριωθεί επαρκώς στις υφιστάμενες θεραπευτικές κατευθυντήριες γραμμές και βασίζεται κυρίως πιο πρόσφατα στη χρήση τετραπλής θεραπείας με βισμούθιο (δηλαδή PPI, βισμούθιο, τετρακυκλίνη, μετρονιδαζόλη) σε εμπειρική θεραπεία πρώτης γραμμής. Η αζιθρομυκίνη δεν περιλαμβάνεται στις ευρωπαϊκές ή διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία της λοίμωξης από το *ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού*. Η εν λόγω ένδειξη έχει εγκριθεί σε δύο κράτη μέλη. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται θεραπευτικά σχήματα που έχουν επιτύχει ποσοστό εκρίζωσης τουλάχιστον $\geq 80\%$ κατά την ανάλυση πρόθεσης θεραπείας (ITT) σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές θεραπειών.

Μέχρι σήμερα, η κλινική επίδειξη προς υποστήριξη της χρήσης μακρολιδίων στην εν λόγω ένδειξη βασιζόταν μόνο στην κλαριθρομυκίνη, η οποία αποτελεί το μοναδικό μακρολιδικό μέρος των θεραπευτικών κατευθυντήριων γραμμών για την εν λόγω ένδειξη. Λόγω του σχεδιασμού της μελέτης SUM-AD-05-97-HR-2, η οποία περιελάμβανε τη θεραπεία με αζιθρομυκίνη και στα δύο σκέλη και, ως εκ τούτου, δεν συνέκρινε την αζιθρομυκίνη με κάποια καθιερωμένη συνήθη θεραπεία χωρίς αζιθρομυκίνη, η εν λόγω μελέτη δεν θεωρείται επαρκής για τη στήριξη της αποτελεσματικότητας της αζιθρομυκίνης για την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου *H. pylori*. Μολονότι υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα της αζιθρομυκίνης στο πλαίσιο θεραπευτικού συστήματος για την εκρίζωση του *H. pylori*, επισκόπηση της πλέον πρόσφατης επιστημονικής βιβλιογραφίας δείχνει ότι η ανομοιογένεια των συνδυασμών, των δόσεων και της διάρκειας της θεραπείας σε όλες τις δημοσιευμένες μελέτες (με ποσοστά εκρίζωσης που κυμαίνονται από 15 έως 90 %) είναι τέτοια ώστε το ποσοστό εξάλειψης $\geq 80\%$ της αζιθρομυκίνης δεν μπορεί να θεωρηθεί επαρκώς αποδεδειγμένο στο πλαίσιο ενός θεραπευτικού σχήματος για την εκρίζωση του *H. pylori*. Συνολικά, δεν υπάρχουν επαρκή μικροβιολογικά ή κλινικά στοιχεία από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της αζιθρομυκίνης στην ένδειξη «Γαστροδωδεκαδακτυλικές λοιμώξεις που προκαλούνται από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*H. pylori*)».

Με βάση τα ανωτέρω και λαμβάνοντας υπόψη το αυξανόμενο ποσοστό αντοχής της κλαριθρομυκίνης στο *H. pylori* και την υψηλή διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ των μακρολιδίων, η CHMP, ακολουθώντας τη συμβουλή της IDWP, έκρινε αρνητική τη σχέση οφέλους-κινδύνου της αζιθρομυκίνης για τη θεραπεία των λοιμώξεων από *H. pylori*.

Πρόληψη παροξύνσεων ηωσινοφιλικού και μη ηωσινοφιλικού άσθματος

Για την υποστήριξη της χρήσης αζιθρομυκίνης για αυτή την ένδειξη αυτή έχουν διεξαχθεί διάφορες κλινικές δοκιμές, μεταξύ άλλων με άλλα σχήματα, με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Η εν λόγω ένδειξη εγκρίθηκε αρχικά σε πολύ λίγα κράτη μέλη, βάσει τυχαιοποιημένης και διπλά τυφλής μελέτης για την αξιολόγηση αυτού του δοσολογικού σχήματος ως πρόσθετης αγωγής για την πρόληψη των παροξύνσεων του ηωσινοφιλικού και μη ηωσινοφιλικού άσθματος σε ενήλικες ασθενείς με συμπτωματικό άσθμα, οι οποίοι λαμβάνουν ήδη θεραπεία με μέτριες και υψηλές δόσεις εισπνεόμενων γλυκοκορτικοστεροειδών και αγωνιστή β-2 μακράς δράσης. Ωστόσο, δύο πιο πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-ανάλυσεις τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συμπληρωματική θεραπεία με αζιθρομυκίνη δεν υπήρξε αποτελεσματική για τη θεραπεία των παροξύνσεων του άσθματος και άλλων συναφών τελικών σημείων ελέγχου.

Ως εκ τούτου, η CHMP, ακολουθώντας τη συμβουλή της IDWP, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου της αζιθρομυκίνης για την πρόληψη των παροξύνσεων του ηωσινοφιλικού και μη ηωσινοφιλικού άσθματος είναι αρνητική.

Άλλες αλλαγές

Η CHMP έκρινε επίσης ότι απαιτούνται ορισμένες πρόσθετες αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αζιθρομυκίνη για συστηματική χρήση.

Εκτός από τις αλλαγές που επισημάνθηκαν ανωτέρω, η παράγραφος της δοσολογίας και της μεθόδου χορήγησης αναθεωρήθηκε περαιτέρω ώστε να παρέχει στους συνταγογραφούντες κατάλληλη και επικαιροποιημένη καθοδήγηση σχετικά με τη χρήση της αζιθρομυκίνης. Η CHMP επανεξέτασε τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα και εναρμόνισε τις αντενδείξεις που συνδέονται με τη χρήση της αζιθρομυκίνης.

Η CHMP επανεξέτασε επίσης τα υφιστάμενα δεδομένα σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες και την έκθεση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης που παρατηρήθηκαν με τη χρήση αζιθρομυκίνης και υπέβαλε αναθεωρήσεις για τις παραγράφους 4.6 και 4.8 σύμφωνα με τις συμβουλές της PRAC.

Περαιτέρω αλλαγές οι οποίες θεωρήθηκαν απαραίτητες για τις πληροφορίες του προϊόντος αφορούσαν την επικαιροποίηση των αλληλεπιδράσεων, τις πληροφορίες για τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τον επιπολασμό της ανθεκτικότητας στην αζιθρομυκίνη στους οργανισμούς που σχετίζονται με τις ενδείξεις για τις οποίες η σχέση οφέλους-κινδύνου θεωρείται θετική.

Επιπλέον, οι πληροφορίες που συνιστούσαν αποφυγή της χρήσης αζιθρομυκίνης για τη θεραπεία της ελονοσίας βάσει μελετών σε παιδιά (PT/W/0007/pdWS/001) αφαιρέθηκαν από την παράγραφο 5.1 της ΠΧΠ. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η αζιθρομυκίνη δεν συνιστάται για τη θεραπεία της ελονοσίας από κανένα ισχύον έντυπο κατευθυντήριων γραμμών θεραπείας και τη χαμηλή ερευνητική δραστηριότητα για την αξιολόγηση της αζιθρομυκίνης που χρησιμοποιείται στην ελονοσία, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος μη προβλεπόμενης χρήσης ήταν χαμηλός. Ως εκ τούτου, οι πληροφορίες σχετικά με τα αρνητικά αποτελέσματα της μελέτης δεν είναι πλέον σημαντικές για τους συνταγογραφούντες ιατρούς.

Το φύλλο οδηγιών χρήσης τροποποιήθηκε αναλόγως.

Υπενθυμίζεται επίσης στους ΚΑΚ η υποχρέωσή τους να επικαιροποιούν τις πληροφορίες προϊόντος, συμπεριλαμβανομένων των δηλώσεων σχετικά με τα έκδοχα με γνωστή επίδραση, καθώς και των οδηγιών ανασύστασης και χορήγησης, ιδίως εκείνων της σκόνης για πόσιμο εναιώρημα σε φιάλη.

Συμπέρασμα

Συνολικά, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αζιθρομυκίνη για συστηματική χρήση παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των συμφωνηθεισών τροποποιήσεων στις πληροφορίες προϊόντος.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από τη CHMP

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αζιθρομυκίνη για συστηματική χρήση.
- Η CHMP έλαβε υπόψη το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων, μεταξύ άλλων δεδομένα από κλινικές μελέτες, μελέτες φαρμακοκινητικής, μελέτες φαρμακοδυναμικής, επιδημιολογικές μελέτες, δοκιμές ευαισθησίας, επιστημονική βιβλιογραφία και εκθέσεις μετά την κυκλοφορία στην αγορά που υποβλήθηκαν γραπτώς από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας, καθώς και το αποτέλεσμα διαβούλευσης με την ομάδα εργασίας για τις λοιμώδεις νόσους και την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης — Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC).
- Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ενδείξεις θα πρέπει να αναθεωρηθούν, ωστόσο η αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αζιθρομυκίνη για συστηματική χρήση συνέχισε να υπερτερεί των κινδύνων που συνδέονται με αυτά, σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες ανάλογα με τις ενδείξεις και με τις ιδιαιτερότητες των σκευασμάτων για τη θεραπεία:
 - Οξεία στρεπτοκοκκική αμυγδαλίτιδα και φαρυγγίτιδα,
 - Οξεία βακτηριακή παραρρινοκολπίτιδα,
 - Οξεία βακτηριακή μέση ωτίτιδα,
 - Πνευμονία της κοινότητας,
 - Οξείες βακτηριακές λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων,
 - Μεταναστευτικό ερύθημα (πρώιμη τοπική νόσος του Lyme),
 - Περιοδοντικά αποστήματα και περιοδοντίτιδα,
 - Ουρηθρίτιδα και τραχηλίτιδα που προκαλούνται από το *Chlamydia trachomatis*,
 - Ουρηθρίτιδα και τραχηλίτιδα που προκαλούνται από το *Neisseria gonorrhoeae*, σε συνδυασμό με άλλο κατάλληλο αντιβακτηριακό παράγοντα (π.χ. κεφτριαξόνη),
 - Χρόνια προστατίτιδα που προκαλείται από το *Chlamydia trachomatis*,
 - Μαλακό έλκος,
 - Διάχυτη λοίμωξη από σύμπλεγμα *Mycobacterium avium* (DMAC) σε άτομα με προχωρημένη λοίμωξη από τον ιό HIV, σε συνδυασμό με εθαμβουτόλη,
 - Οξείες εξάρσεις χρόνιας βρογχίτιδας,
 - Φλεγμονώδης νόσος της πυέλου σε συνδυασμό με άλλους κατάλληλους αντιβακτηριακούς παράγοντες (π.χ. μετρονιδαζόλη).

και για την προφυλακτική αγωγή για τη λοίμωξη από σύμπλεγμα *Mycobacterium avium* (MAC) σε άτομα με HIV με ανεπαρκή αποκατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος.

- Στο πλαίσιο των εξελισσόμενων προτύπων θεραπείας και της ανησυχίας σχετικά με την επιλογή για ανθεκτικότητα με μακροχρόνια θεραπεία, η CHMP έκρινε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα δεν καταδεικνύουν θετική σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν

αζιθρομυκίνη για συστηματική χρήση στη θεραπεία της (μέτριας) κοινής ακμής και των γαστροδωδεκαδακτυλικών λοιμώξεων που προκαλούνται από το *Helicobacter pylori*. Επιπλέον, τα πρόσφατα δεδομένα εγείρουν σοβαρές αμφιβολίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα της αζιθρομυκίνης σε ό,τι αφορά την πρόληψη των παροξύνσεων του ηωσινοφιλικού και μη ηωσινοφιλικού άσθματος, και η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου είναι αρνητική και για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

- Η CHMP έκρινε ότι θα πρέπει να συμπεριληφθούν νέες προειδοποιήσεις σχετικά με την πιθανότητα αντοχής εν γένει, καθώς και σχετικά με την ανάγκη ελέγχου ευαισθησίας πριν από τη θεραπεία των σεξουαλικά μεταδιδόμενων λοιμώξεων και τον αποκλεισμό ορισμένων παθογόνων πριν από τη θεραπεία ορισμένων από αυτές τις λοιμώξεις. Κατά τα άλλα εναρμονίστηκαν οι ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις.
- Η CHMP έκρινε ότι απαιτούνται αναθεωρήσεις του δοσολογικού σχήματος για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αζιθρομυκίνη για συστηματική χρήση όσον αφορά τη στρεπτοκοκκική αμυγδαλίτιδα και το μεταναστευτικό ερύθημα, ενώ πραγματοποιήθηκαν προσαρμογές για τις διάφορες εγκεκριμένες ενδείξεις και υποπληθυσμούς ασθενών. Επιπλέον, επισημάνθηκε η ανάγκη να ληφθούν υπόψη οι κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας.
- Η CHMP επανεξέτασε επίσης τα υφιστάμενα δεδομένα σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε σχέση με τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αζιθρομυκίνη για συστηματική χρήση και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι απαιτούμενες ενημερώσεις αντικατοπτρίζουν επαρκώς τα δεδομένα.
- Τέλος, η CHMP συνέστησε επικαιροποιήσεις στην παράγραφο για τα ανεπιθύμητα συμβάντα και στις συστάσεις για την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία στο προϊόν, ώστε να αντικατοπτρίζονται τα διαθέσιμα κλινικά και μη κλινικά δεδομένα σχετικά με την έκθεση κατά την εγκυμοσύνη. Χρειάστηκε επίσης να επικαιροποιηθούν οι αλληλεπιδράσεις καθώς και τα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά δεδομένα στις πληροφορίες προϊόντος.

Γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP)

Κατά συνέπεια, η CHMP θεωρεί ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αζιθρομυκίνη για συστηματική χρήση παραμένει θετική, με την επιφύλαξη των συμφωνηθεισών τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος. Συνεπώς, η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αζιθρομυκίνη για συστηματική χρήση.