

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Kättesaadavad tarbimisandmed tõendavad, et asitromütsiini kasutamine on viimastel aastatel, sealhulgas COVID-19 pandeemia ajal, suurenenud, kuigi see on WHO klassis WATCH, mis tähendab, et „neid ravimeid tuleb prioriseerida kui resistentsuse ennetamise programmide ja järelevalve peamisi sihtmärke“. Samal ajal suureneb kogu maailmas mitme patogeeni resistentsus asitromütsiini suhtes, mis on asjakohane heakskiidetud näidustuste korral.

Ühtlasi esineb ELis/EMPs olulisi erinevusi asitromütsiini sisaldavate ravimite ravimiteabes, eelkõige heakskiidetud näidustuste ja annustamise lõigus ning ka muudes ravimiteabe lõikudes. Mitut näidustust võib pidada liiga laiaks, mis võib soodustada liigset kasutamist ja resistentsuse teket. Lisaks ei ole need näidustused kooskõlas kehtivas EMA suunises esitatud soovitusega bakterinfektsioonide raviks näidustatud ravimite hindamise kohta (CPMP/EWP/558/95 Rev 3).

Selles esildismenetluses vaatas inimravimite komitee kriitiliselt läbi kõik kättesaadavad andmed intravenoosete ja suukaudsete asitromütsiini sisaldavate ravimite heakskiidetud näidustuste efektiivsuse ja ohutuse kohta, sealhulgas kliinilistest uuringutest, farmakokineetika ja farmakodünaamika uuringutest, epidemioloogilistest uuringutest, tundlikkusuringutest, teaduskirjandusest ja turustamisjärgsetest teadetest, ELis heakskiidetud näidustustel oluliste patogeenide suhtes resistentsuse tekke teabest ning ravi ajal resistentsuse tekke tõenäosuse riskihindamisest, samuti kehtivate riiklike ja Euroopa ravisuuniste soovitustest, arvestades, et 1) WHO on asitromütsiini klassifitseerinud klassi WATCH, 2) andmed viitavad süsteemse asitromütsiini liigsele kasutamisele ja 3) ELis on leitud, et resistentsus asitromütsiini suhtes suureneb. Inimravimite komitee konsulteeris ka nakkushaiguste töörühma ja ravimiohutuse riskihindamise komiteega.

Teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Nakkushaiguste töörühm märkis seoses võimaliku vajadusega piirata asitromütsiini näidustusi teise valiku kasutamisega, et ühelt poolt käsitleb ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.1 standardlause „Arvestada tuleb ametlikke suuniseid antibakteriaalsete ainete nõuetekohase kasutamise kohta“ piisavalt vajadust, et ravimi määrajad konsulteerivad antibakteriaalse aine valimisel riiklike või rahvusvahelisi ravisuuniseid, samuti kättesaadavat piirkondlikku/riiklikku teavet antimikroobse resistentsuse kohta. Teisalt märgiti, et see standardlause on olnud asitromütsiini sisaldavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõtetes juba aastaid ning sellele vaatamata viitavad tarbimisandmed, et asitromütsiini määratakse liiga laialt ja liiga sageli ning mõnes liikmesriigis on täheldatud bakterite suurenevat resistentsust asitromütsiini suhtes. Arvestades siiski ohutusprobleemide vähesust ja asjaolu, et keskmist resistentsuse läviväärtust, mille ületamisel ei oleks esimese valiku näidustus enam asjakohane, ei saa mõistlikult kindlaks teha, leidis inimravimite komitee, et praegused andmed ei ole näidustuste teise valiku näidustustega piiramiseks piisavad. Asitromütsiini sisaldavate ravimite allpool kirjeldatud näidustustel tõhusa ja ohutu kasutuse säilitamiseks peeti asjakohasemaks lisada ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4 järgmine hoiatus: „Resistentsuse tekke võimalus: asitromütsiin võib soodustada resistentsuse teket seoses selle pikaajalise ja väheneva sisalduse tõttu plasmas ja kudedes pärast ravi lõppu (vt lõik 5.2). Ravi asitromütsiiniga tuleb alustada üksnes pärast kasulikkuse ja riskide hoolikat hindamist, arvestades resistentsuse kohalikku levimust, ja kui eelistatud ravirežiimid ei ole näidustatud.“ Seda on olemasolevatele andmetele tuginedes täiendatud vastavate kirjeldustega ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 5.2.

Lisaks on kõigi näidustuste, kuid eelkõige sugulisel teel levivate haiguste korral asjakohane ravimaastiku kiire muutumise ja selle tõttu, kui olulise tähtsusega võib olla ravi ebaõnnestumine rahvatervise seisukohast, järgmine lause, mis on lisatud lõiku 4.2: „Iga näidustuse korral tuleb kaalutleda ajakohastatud ravisuunistes soovitatud raviskeeme, annuseid ja ravi kestust.“

Pärast kõigi kättesaadavate andmete läbivaatamist ning kehtivaid kliinilisi suuniseid arvestades järeldas inimravimite komitee üldiselt, et asitromütsiin jääb näidustustest enamiku korral endiselt oluliseks ravivõimaluseks. Inimravimite komitee järeldas, et süsteemsete asitromütsiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on **positiivne** järgmistel näidustustel, kuid mõni neist vajab järgmist ümbersõnastamist.

Alumiste hingamisteede infektsioonid

Inimravimite komitee vaatas läbi sellele laiale näidustusele vastavad andmed, et seda täpsustada ja eritleda, mis määratletud seisundi korral on asitromütsiini kasulikkuse ja riski suhe positiivne.

Keskkonnatekkeline kopsupõletik

Kuigi on piisavalt tõendeid, mis toetavad suukaudse asitromütsiini efektiivsust kõigis patsiendirühmades, puuduvad kliinilised andmed keskkonnatekkelise kopsupõletikuga laste intravenoosse ravimvormiga ravimise kohta. Seetõttu järeldas inimravimite komitee, et asitromütsiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on keskkonnatekkelise kopsupõletiku näidustuse ravis positiivne suukaudsete tahkete ravimvormide korral vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanutel ja noorukitel, disperseeruvate tablettide korral vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanutel ja noorukitel, suukaudsete vedelate ravimvormide korral vähemalt 6-kuustel alla 45 kg kehamassiga lastel ning vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanutel ja noorukitel, kes ei suuda neelata tahkeid ravimvorme, ning intravenoossete ravimvormide korral täiskasvanutel.

Ebatüüpilise kopsupõletiku osas nõustus inimravimite komitee nakkushaiguste töörühma järeldestega, et mõiste „keskkonnatekkeline kopsupõletik“ hõlmab nii ebatüüpilisi kui ka tüüpilisi organisme ning seega ei ole vaja ravimi omaduste kokkuvõtte näidustuste lõigus nimetada ebatüüpilist kopsupõletikku.

Kroonilise bronhiidi akuutne ägenemine

Inimravimite komitee nõustus nakkushaiguste töörühmaga, et asitromütsiin on kroonilise bronhiidi akuutse ägenemise ravis efektiivne, kuid nõudis siiski, et kroonilise bronhiidi akuutse ägenemise näidustus piirduks ainult täiskasvanutega, kellel see diagnoositakse peaaegu kõigil juhtudel. Arvestades kättesaadavaid efektiivsusandmeid koos asitromütsiini teadaoleva ohutusprofiiliga, on asitromütsiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe kroonilise bronhiidi akuutse ägenemise näidustusel positiivne tahkete suukaudsete ravimvormide korral vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanutel, disperseeruvate tablettide korral vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanutel ja vedelate suukaudsete ravimvormide korral vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanutel, kes ei suuda neelata tahkeid ravimvorme.

Muud alumiste hingamisteede infektsioonid

Menetluse alguses ravimiteabes märgitud näidustus „äge bronhiit“ on hõlmatud laia mõistega „alumiste hingamisteede infektsioonid“, kuid uuematel läbivaatamistel on selgunud, et ägeda bronhiidiga patsientide korral on köha ravis ja aktiivsustaseme kohta vähe tõendeid ning kasulikkus on väike. Praeguste suuniste kohaselt ei tohi ägeda bronhiidiga täiskasvanutele ega lastele tavaolukorras manustada üldisi antibiootikume, sealhulgas asitromütsiini.

„Bronheктаasia süvenemist“ ei ole ravimiteabes algusest peale selge sõnaga nimetatud, samuti ei soovitata täiskasvanute alumiste hingamisteede infektsioonide ohjamise Euroopa suunistes (Woodhead jt, 2005) makroliidantibiootikume bronheктаasia süvenemise raviks. Selle asemel soovitatakse Euroopa kopsuarstide assotsiatsiooni täiskasvanute bronheктаasia ravisuunistes (Polverino jt, 2017) pikaajalist ravi makroliididega teatud tingimustel, mida praegused heakskiidetud annustamisskeemid siiski ei hõlma, ning see võib põhjustada suurt makroliidiresistentsust.

Seega leidis inimravimite komitee kooskõlas nakkushaiguste töörühma soovitusel, et alumiste hingamisteede infektsioonide korral tuleb näidustuste sõnastus piirata ainult kroonilise bronhiidi akuutse ägenemise ja keskkonnatekkelise kopsupõletikuga (sh ebatüüpilise kopsupõletikuga).

Ülemiste hingamisteede infektsioonid

Selle laia näidustuse osas vaatas inimravimite komitee läbi ülemiste hingamisteede streptokokkinfektsioonide andmed tonsilliidi, farüngiidi ja bakteriaalse sinusiidi uuringutes, et neid täiustada ja täpsustada, mis määratletud seisundi korral on asitromütsiini kasulikkuse ja riski tasakaal positiivne.

Äge streptokokktonsilliit ja -farüngiit

Inimravimite komitee järeldas, et asitromütsiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on ägeda streptokokktonsilliidi ja -farüngiidi ravis positiivne suukaudsete tahkete ravimvormide korral vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanutel ja noorukitel, disperseeruvate tablettide korral vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanutel ja noorukitel, suukaudsete vedelate ravimvormide korral vähemalt 6-kuustel alla 45 kg kehamassiga lastel ning vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanutel ja noorukitel, kes ei suuda neelata tahkeid ravimvorme. Pediaatrilistes uuringutes ilmnis siiski, et annustamisskeem „10 mg/kg 3 ööpäeva“ tagab sarnase kliinilise vastuse, kuid halvema bakterioloogilise likvideerimise kui annustamisskeem „12 mg/kg 5 ööpäeva“. Seega tuleb ravimi omaduste kokkuvõtte lõigust 4.2 kustutada annustamisskeem „10 mg/kg 3 ööpäeva“, nii et kaks annustamisskeemi, mis tuleb jätta ägeda streptokokkide põhjustatud farüngotonsilliidi raviks, on „20 mg/kg 3 ööpäeva“ või „12 mg/kg 5 ööpäeva“.

Äge bakteriaalne sinusiit

Inimravimite komitee järeldas, et asitromütsiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on ägeda bakteriaalse sinusiidi ravis positiivne tahkete ravimvormide korral vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanutel ja noorukitel, disperseeruvate tablettide korral vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanutel ja noorukitel, suukaudsete vedelate ravimvormide korral vähemalt 6-kuustel alla 45 kg kehamassiga lastel ning vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanutel ja noorukitel, kes ei suuda neelata tahkeid ravimvorme.

Äge keskkõrvapõletik

Randomiseeritud kliiniliste uuringute andmed, mikrobioloogilised andmed ja kirjandusandmed näitavad, et asitromütsiin on laste ägeda keskkõrvapõletiku ravis efektiivne ning selle toime on võrreldav amoksitsilliini või amoksitsilliini/klavulanaadi omaga.

Et ägeda keskkõrvapõletiku esinemissagedus täiskasvanutel on aeg-ajalt ja selle tüsistused võivad olla rasked, näib olevat soovitatav ravida kõiki ägeda keskkõrvapõletikuga täiskasvanud patsiente lisaks analgeetilisele ravile antibiootikumidega. Vähestes kättesaadavates avaldatud andmetes soovitatakse esmavaliku ravina kasutada amoksitsilliini või amoksitsilliini/klavulaanhapet, millele järgnevad tsefalosporiinid.

Praegustes ravisuunistes nimetatakse amoksitsilliini järjepidevalt esmavaliku ravimiks. Kombinatsiooni klavulaanhappega on vaja ainult piirkondades, kus on suurenenud *Haemophilus influenzae* või *Moraxella catarrhalis*'e β -laktamaasi teke. Praegustes kliinilistes suunistes kaalutletakse makroliidide, näiteks asitromütsiini kasutamist ainult penitsilliiniallergiaga patsientidel.

Tuleb märkida, et asitromütsiin on üks sagedamaid lastearstide määratavaid antibiootikume, eelkõige hingamisteede infektsioonide ja ägeda keskkõrvapõletiku raviks, sest asitromütsiini saab lastele kergesti anda kord ööpäevas ja suhteliselt lühikese ravikestusega (3–5 päeva) manustatava suukaudse suspensioonina ning selle kõrvalnähtude profiil on soodne. Siiski tuleb hoolikalt kaalutleda, kas üldse kasutada antibiootikumi laste ägeda bakteriaalse keskkõrvapõletiku raviks. Ägeda keskkõrvapõletiku

iseenesliku paranemise suure sageduse tõttu lastel (ligikaudu 80%) tuleb antibiootikumi kasulikkust hinnata individuaalselt selle riskide järgi, sealhulgas resistentsete bakterite selekteerumise riskile nii individuaalsel kui ka kollektiivsel tasandil. Peamised probleemid asitromütsiini kasutamisel ägeda keskkõrvapõletiku raviks on siiski korduvad resistentset pneumokokkitüved ja suboptimaalne kliiniline efektiivsus *H. influenzae* vastu, mille määrab bakterite likvideerimise tase keskkõrvavedelikus (Ovetchkine jt, 2013). Kirjeldatud on *Streptococcus pneumoniae* isolaatide põhjustatud infektsioonide suurt ja kasvavat (üle 30%) resistentsust makroliidide, sealhulgas asitromütsiini suhtes, samas kui inimravimite komitee märkis, et ägeda keskkõrvapõletiku kõige sagedamad bakteriaalsed patogeendid lastel ja täiskasvanutel on *Streptococcus pneumoniae*.

Nagu eespool selgitatud, ei peetud täiendavaid piiranguid ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.1 põhjendatuks ja lõiku 4.4 lisati uus hoiatus resistentsuse kohta. Arvestades eespool esitatut ja kättesaadavaid efektiivsusandmeid koos asitromütsiini teadaoleva ohutusprofiiliga ning järgides nakkushaiguste töörühma nõuandeid, järeldas inimravimite komitee, et asitromütsiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on ägeda keskkõrvapõletiku ravis positiivne suukaudsete tahkete ravimvormide korral vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanutel ja noorukitel, disperseeruvate tablettide korral vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanutel ja noorukitel, suukaudsete vedelate ravimvormide korral vähemalt 6-kuustel alla 45 kg kehamassiga lastel ning vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanutel ja noorukitel, kes ei suuda neelata tahkeid ravimvorme.

Inimravimite komitee märkis siiski, et kliinilistes suunistes ei soovitatud korduva ägeda keskkõrvapõletiku profülaktikat/ravi, mida ei ole näidustustes varem nimetatud. Arvestades, et kättesaadavad andmed, mis toetavad asitromütsiini kasutamist ägeda keskkõrvapõletiku ennetamiseks/raviks, on piiratud, ning järgides nakkushaiguste töörühma selle näidustuse jaoks soovitatud sõnastust, otsustati jätta see ägeda keskkõrvapõletiku näidustusest välja.

Ägedad naha ja nahastruktuuri bakterinfektsioonid

Arvestades eespool esitatut ja kättesaadavaid efektiivsusandmeid koos asitromütsiini teadaoleva ohutusprofiiliga, järeldas inimravimite komitee, et asitromütsiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on ägeda bakteriaalse naha ja nahastruktuuri põletiku ravis positiivne suukaudsete tahkete ravimvormide korral vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanutel ja noorukitel, disperseeruvate tablettide korral vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanutel ja noorukitel, suukaudsete vedelate ravimvormide korral vähemalt 6-kuustel alla 45 kg kehamassiga lastel ning vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanutel ja noorukitel, kes ei suuda neelata tahkeid ravimvorme. Lõigus 5.1 on *S. aureus* loetletud organismina, mille korral võib omandatud resistentsus olla probleem, kuid nagu eespool selgitatud, ei peetud ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.1 põhjendatuks täiendavaid piiranguid, arvestades, et lõiku 4.4 lisati uus hoiatus resistentsuse kohta.

Rändeerüteem (varakult lokaliseerunud Lyme'i tõbi)

Arvestades eespool esitatut ja kättesaadavaid efektiivsusandmeid koos asitromütsiini teadaoleva ohutusprofiiliga ning järgides nakkushaiguste töörühma nõuandeid, järeldas inimravimite komitee, et asitromütsiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on rändeerüteemi (varakult lokaliseerunud Lyme'i tõbi) ravis positiivne suukaudsete tahkete ravimvormide korral vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanutel ja noorukitel, disperseeruvate tablettide korral vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanutel ja noorukitel, suukaudsete vedelate ravimvormide korral vähemalt 6-kuustel alla 45 kg kehamassiga lastel ning vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanutel ja noorukitel, kes ei suuda neelata tahkeid ravimvorme. Et hiljutisemates uuringutes ning hiljutistes ELi ja USA ravisuunistes on soovitatud rändeerüteemi korral pikemat asitromütsiinravi, leidis inimravimite komitee, et ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.2 annustamissoovituste kohaselt tuleb ravi kestust pikendada 5 päevalt 10 päevale.

Periodontaalsed abstsessid ja periodontiit

Inimravimite komitee vaatas läbi dentaalsete/odontostomatoloogiliste infektsioonide laiale näidustusele vastavad andmed, et seda viimistleda ja täpsustada, mis määratletud seisundi(te) korral on asitromütsiini kasulikkuse ja riski suhe positiivne. Mõnes ravimi omaduste kokkuvõttes oli näidustus „dentaalsed infektsioonid“ olemas ning „periodontaalsed abstsessid ja periodontiit“ oli juba olemas muus ravimiteabes. Enamik kliinilistest uuringutest käsitlesid periodontaalseid abstsesse ja periodontiiti. Üldiselt järeldas inimravimite komitee kooskõlas nakkushaiguste töörühmaga dentaalsete infektsioonide valdkonnas, et asitromütsiini sisaldavad ravimid on näidustuse „periodontaalsed abstsessid ja periodontiit“ korral efektiivsed.

Suunistes märgitakse siiski, et antibiootikume tohib kasutada ainult lisaks mehaanilisele puhastamisele ja hea suuhügieen on pikaajalise edu jaoks väga oluline, mistõttu peavad arstid konsulteerima kohalikke ametlikke suuniseid, nagu on soovitatud lõigus 4.1. Lisaks tõstetakse esile asitromütsiini piiratud antibakteriaalne toime *Bacteroides fragilis*'e rühma organismide suhtes, mille tõttu lisati *Bacteroides* spp. ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 5.1 nende organismide loetellu, mille suhtes omandatud resistentsus võib olla probleem.

Arvestades eespool esitatut ja kättesaadavaid efektiivsusandmeid koos asitromütsiini teadaoleva ohutusprofiiliga, järeldas inimravimite komitee, et asitromütsiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on periodontaalsete abstsesside ja periodontiidi ravis positiivne suukaudsete tahkete ravimvormide korral vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanutel ja noorukitel, disperseeruvate tablettide korral vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanutel ja noorukitel, suukaudsete vedelate ravimvormide korral vähemalt 6-kuustel alla 45 kg kehamassiga lastel ning vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanutel ja noorukitel, kes ei suuda neelata tahkeid ravimvorme.

***C. trachomatis*'e, *N. gonorrhoea* või *M. genitalium*'i põhjustatud sugulisel teel levivad haigused (uretriit, tservitsiit, krooniline prostatiit)**

Inimravimite komitee vaatas läbi andmed, mis toetavad asitromütsiini kasulikkuse ja riski suhet *C. trachomatis*'e ja *N. gonorrhoea* põhjustatud haiguste ravis. Kaalutleti ka *M. genitalium*'i põhjustatud haigusi, kuigi nendele ei ole varasemates näidustustes konkreetselt viidatud.

Kliinilised andmed tõendasid, et asitromütsiin on ägeda gonokokkide põhjustatud uretriidi ja tservitsiidi ravis üldiselt efektiivne ühekordse suukaudse 2 g annusena. Täiskasvanutel gonorröa diagnoosimise ja ravi Euroopa suunistes (2020) soovitakse asitromütsiini kasutamisel gonokokkinfektsioonide ravis seda manustada koos tseftriaksooniga. Asitromütsiini ainuravimina kasutamine *Neisseria gonorrhoeae* põhjustatud urogenitaalsete infektsioonide ravis ei ole soovitatav, v.a kui kinnitatakse, et organism on selle suhtes tundlik. Kui saab kasutada kütist võetud proovide vahetut laborihinnangut (nt Gram-värvimist), hõlmab gonokokkide põhjustatud uretriidi empiiriline ravi tseftriaksooni.

Inimravimite komitee leidis vastavalt nakkushaiguste töörühma soovitatule, et lõiku 4.4 tuleb lisada hoiatus, et *Neisseria gonorrhoeae* on väga tõenäoliselt resistentne makroliidide, sealhulgas asitromütsiini suhtes. Seega ei soovitata asitromütsiini tüsistumata gonorröa ja vaagnapiirkonna põletikuliste haiguste raviks, v.a kui laboritulemused on kinnitanud organismi tundlikkust asitromütsiini suhtes. Kui seda seisundit ei ravita üldse või ei ravita optimaalselt, võib see põhjustada hilise tekkega tüsistusi, näiteks viljatust ja emakavälist rasedust. Sellele väitele viidatakse lõigu 4.1 alguses ja hoiatuse endaga viidatakse ravimi omaduste kokkuvõtte lõigule 5.1, kus *Neisseria gonorrhoeae* on loetletud tabelis, milles on loetletud organismid, mille korral võib omandatud resistentsus olla probleem.

Klamüdiaalse uretriidi ja tservitsiidi osas ilmneb varasematest uuringutest ja uuematest kirjandusandmetest, et asitromütsiini üksikannus on sama ohutu ja efektiivne kui doksütsükliini ühekordne 7-päevane raviskeem.

Kroonilise prostatiidi korral on teada, et asitromütsiinil on *in vitro* toime *Chlamydia trachomatis*'e vastu, mistõttu peaks nakkushaiguste tööühma nõuande kohaselt see näidustus piirduma selle patogeeniga. Efektiivsust toetasid ka kättesaadavad kliinilised andmed.

Kuigi *M. genitalium*'i põhjustatud uretriiti ja tservitsiiti ei ole näidustustes mainitud, võib neid pidada mõnes ravimi omaduste kokkuvõttes oleva üldnäidustuse „mükoplasmoos“ osaks. Tuginedes kättesaadavatele ELi ravisuunistele, soovitas nakkushaiguste tööühm lisada need selge sõnaga asjakohase ravimvormi ja toimeaine kogusega asitromütsiini sisaldavate ravimite heakskiidetud näidustusse, koos 5-päevase ravikuuriga. Inimravimite komitee seda siiski ei toetanud, arvestades juba niigi suurt resistentsete mutatsioonide selekteerumist ja uuemaid andmeid efektiivsuse vähenemise kohta (Mitjå jt, 2023). Arvestades, et *M. genitalium*'i testid ei pruugi olla laialdaselt kättesaadavad, ja sellel organismil on suur resistentsuse tekkimise risk, lisati lõiku 4.4 hoiatus *Mycoplasma genitalium*'i põhjustatud samaaegse urogenitaalse infektsiooni välistamise kohta, enne kui kaalutletakse *N. gonorrhoeae* või *C. trachomatis*'e põhjustatud uretriidi ja tservitsiidi ravi üheannuseliste raviskeemidega.

Arvestades kättesaadavaid efektiivsusandmeid koos asitromütsiini teadaoleva ohutusprofiiliga, järeldas inimravimite komitee, et asitromütsiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on positiivne *Chlamydia trachomatis*'e või *Neisseria gonorrhoeae* (viimase korral kombinatsioonis muu asjakohase antibakteriaalse ainega (nt tseftriaksooniga)) põhjustatud uretriidi ja tservitsiidi ning *Chlamydia trachomatis*'e põhjustatud kroonilise prostatiidi ravis suukaudsete tahkete ravimvormide korral vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanutel ja noorukitel, disperseeruvate tablettide korral vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanutel ja noorukitel, suukaudsete vedelate ravimvormide korral vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanutel ja noorukitel, kes ei suuda neelata tahkeid ravimvorme.

Šankroid

Urogenitaaltrakti *Haemophilus dukreyi* põhjustatud tüsistumata infektsioonide ravi suukaudse asitromütsiiniga on kättesaadavate andmete alusel piisavalt tõendatud. Inimravimite komitee järeldas, et asitromütsiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on šankroidi ravis positiivne suukaudsete tahkete ravimvormide korral vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanutel ja noorukitel, disperseeruvate tablettide korral vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanutel ja noorukitel, suukaudsete vedelate ravimvormide korral vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanutel ja noorukitel, kes ei suuda neelata tahkeid ravimvorme.

Vaagnapiirkonna põletikulised haigused kombinatsioonis muu(de) asjakohas(t)e antibakteriaalse(te) aine(te)ga (nt metronidasool)

Kliinilised uuringud tõendasid, et asitromütsiin on ainuravimina või kasutamisel kombinatsioonis vaagnapiirkonna põletikuliste haiguste ravis sama efektiivne kui muud antibiootikumid, kuid praeguste kliiniliste suuniste alusel on asitromütsiini roll vaagnapiirkonna põletikuliste haiguste ravis piiratud, sest seda soovitatakse kasutada üksnes alternatiivsete raviskeemide raames. Lisaks soovitatakse harva kasutada asitromütsiini ainuravimina ja kõigisse vaagnapiirkonna põletikuliste haiguste ravirežiimidesse lisatakse üldsuundumusena metronidasool. Vaagnapiirkonna põletikuliste haiguste näidustus piirdub ainult täiskasvanutega, sest asitromütsiini ei kasutata vaagnapiirkonna põletikuliste haiguste raviks alla 12-aastastel lastel ning selle ohutus ja efektiivsus kasutamisel noorukitel ei ole tõendatud.

Nagu selgitati eespool seoses muude sugulisel teel levivate haigustega, toetas inimravimite komitee ravimi *Neisseria gonorrhoeae* resistentsuse suurenemist arvestades nakkushaiguste tööühma soovitus lisada hoiatus empiirilise ravi kohta asitromütsiiniga ja rõhutada tundlikkustestide vajadust.

Asitromütsiini kasutamisel vaagnapiirkonna põletikuliste haiguste ravis (mida soovitatakse ainult alternatiivsete raviskeemide raames või väga konkreetsetes olukordades) tuleb ravi alustada alati intravenoossena. Kuigi intravenoosse ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtetes nähti ette võimalus

minna ravi jätkamiseks üle suukaudsetele ravimvormidele, ei mainitud vaagnapiirkonna põletikulisi haigusi ravimi omaduste kokkuvõtete lõigus 4.1. Seetõttu ja arvestades kättesaadavaid toetavaid andmeid, otsustas inimravimite komitee, et suukaudsete ravimvormide ravimi omaduste kokkuvõtte tuleb viia kooskõlla olemasolevate soovitustega intravenoossete ravimvormide ravimi omaduste kokkuvõttes.

Arvestades eespool esitatut ja kättesaadavaid efektiivsusandmeid koos asitromütsiini teadaoleva ohutusprofiiliga, kinnitas inimravimite komitee, et asitromütsiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on vaagnapiirkonna põletikuliste haiguste ravis positiivne täiskasvanutel intravenoosse ravimvormi kasutamisel koos teiste asjakohaste antibakteriaalsete ainetega ning suukaudsete tahkete ravimvormide, sealhulgas dispergeeritavate tablettide manustamisel intravenoosse asitromütsiini järelravina.

Dissemineerunud *Mycobacterium avium*'i kompleksi põhjustatud infektsioon kauglearenenud HIV-infektsiooniga inimestel, koos etambutooliga, ja *Mycobacterium avium*'i kompleksi põhjustatud infektsiooni profülaktika ebapiisavalt taastuva immuunsüsteemiga HIV-infektsiooniga inimestel

Eeldatakse, et need näidustused esinevad väga harva, arvestades praegusi HIV-ravi soovitusi ja tõhusate retroviirusvastaste raviskeemide kättesaadavust.

Testimine ja ravi väga tõhusate kombineeritud retroviirusvastaste raviskeemidega on tänu immuunsüsteemi piisavale ja püsivale taastamisele oportunistlike infektsioonide tõenäosust järsult vähendanud. Seega vastavalt ELi ravisuunistele ei soovitata enam profülaktikat pärast retroviirusvastase ravi alustamist (EACS, 2023). Nendel vähestel patsientidel, kellel esinevad multiresistentsed tüved, millele puudub optimaalne ravi, peetakse profülaktikat siiski asjakohaseks (näiteks HIV-infektsiooniga inimesed, kelle CD4-rakkude arv on <50 rakku/ μ l ja kellel esineb viirus edasi, vaatamata jäävad retroviirusvastasele ravile), mistõttu see näidustus peaks piirduma nende patsientidega.

Arvestades *Mycobacterium avium*'i kompleksi profülaktikaks soovitatavat annust 1200 mg üks kord nädalas, on vaja 600 mg tugevuse kättesaadavust. Et seda tugevust üldiselt ei turustata, tuleb annustamist seda näidustust hõlmavates ravimi omaduste kokkuvõtetes, milles ei ole asjakohase tugevuse teavet, ajakohastada kuni annuseni 1250 mg üks kord nädalas (kooskõlas EACSi suuniste versiooniga 12.0, oktoober 2023).

Asitromütsiini ja klaritromütsiini kliinilised andmed dissemineerunud *Mycobacterium avium*'i kompleksi põhjustatud infektsiooni ravi kohta näitavad võrreldavat efektiivsust ning arvestades ka farmakokineetilisi uuringuid, nõustus inimravimite komitee, et piisab annusest 500 mg või 600 mg üks kord ööpäevas. Vähemalt 45 kg kehamassiga noorukid on lisatud suukaudse asitromütsiini tahkete ravimvormide ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.1, arvestades, et efektiivsust saab ekstrapoleerida sama kehamassiga täiskasvanutelt, kuid asitromütsiini efektiivsus *Mycobacterium avium*'i kompleksi põhjustatud infektsioonide ennetamisel või ravis lastel ei ole tõestatud.

Praegused soovitusel hõlmavad asitromütsiini kasutamist annuses 500 mg või 600 mg üks kord ööpäevas koos muude mükobakterivastaste ainetega. Seetõttu tuleb annustamissoovitused viia vastavusse vastavates ravimi omaduste kokkuvõtetes kättesaadavate tugevustega (st muuta annuseks 500 mg või jätta annuseks 600 mg, üks kord ööpäevas).

Asitromütsiinravi kestus *Mycobacterium avium*'i kompleksi põhjustatud infektsioonide ravi ja profülaktika näidustuse korral oleneb mitmest patsiendispetsiifilisest tegurist (nt ART, CD4-rakkude arv, asitromütsiinravi ohutus ja talutavus, muud oportunistlikud infektsioonid), mida raviarst peab arvestama. Arvestades eespool esitatut ja asjaolu, et lõigus 4.2 on järgmine teave: „Iga näidustuse

korral tuleb kaalutleda ajakohastes ravisuunistes soovitatud raviskeeme, annuseid ja ravi kestust," ei sisalda lõik 4.2 asitromütsiinravi kestust kummagi näidustuse korral.

Samuti lisati mõlemad näidustused suukaudsete vedelate ravimvormide ravimi omaduste kokkuvõttesse ainult juhul, kui vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanud või noorukid ei suuda neelata tahkeid ravimvorme.

Alla 12-aastaste lastega seoses ei ole ohutus ja efektiivsus *Mycobacterium avium*'i kompleksi põhjustatud infektsioonide ennetamisel ega ravis tõestatud. Pediaatriliste farmakokineetiliste andmete põhjal sarnaneb annus 20 mg/kg täiskasvanute annusega 1200 mg, kuid selle C_{max} on suurem. Arvestades, et praegu soovitatakse HIV-infektsiooniga lastel alustada retroviirusvastast ravi kohe pärast diagnoosimist, ja arvestades võimalikku asitromütsiini pikaajalise ravi vajadust, ei peeta *Mycobacterium avium*'i kompleksi põhjustatud infektsiooni profülaktika või ravi näidustust lastele asjakohaseks.

Arvestades eespool esitatut ja kättesaadavaid efektiivsusandmeid koos asitromütsiini teadaoleva ohutusprofiiliga, järeldas inimravimite komitee, et asitromütsiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on asitromütsiini korral positiivne järgmiste patsiendirühmade puhul:

- dissemineerinud *Mycobacterium avium*'i kompleksi põhjustatud infektsiooni ravi kauglearenenud HIV-infektsiooniga inimestel (koos etambutooliga) ja
- *Mycobacterium avium*'i kompleksi põhjustatud infektsioonide profülaktika ebapiisavalt taastuva immuunsüsteemiga HIV-infektsiooniga inimestel.

See kehtib vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanute ja noorukite kohta 600 mg tablettide korral (ja 500 mg tablettide korral, kui see on juba heaks kiidetud), samuti disperseeruvate tablettide kohta vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanutel ja noorukitel ning vedelate suukaudsete ravimvormide kohta vähemalt 45 kg kehamassiga täiskasvanutel ja noorukitel, kes ei suuda neelata tahkeid ravimvorme.

Asitromütsiini suukaudsete ravimvormide järgmiste näidustuste kasulikkuse ja riski suhet peeti siiski **negatiivseks** ning need tuleb kustutada nende toodete ravimiteabest, kus need praegu on:

Mõõdukad harilikud vinnid

Asitromütsiin oli sellel näidustusel heaks kiidetud väga vähestes liikmesriikides. Aja jooksul on antibiootikumide roll akne ravis siiski muutunud. Praegu peetakse suukaudseid antibiootikume raviskeemi osana üldiselt teise või kolmanda valiku ravimiteks patsientidel, kellel ei tekkinud varasemale ravile ravivastust. Kuigi on andmeid, mis viitavad teatud efektiivsusele mõõdukate harilike vinnide ravil asitromütsiiniga, on selle kasutamist vähemalt 9–12 nädala jooksul seostatud bakteri *C. acnes* kui naha normaalse mikrobiota osa makroliidiresistentsusega ja selle häiretega. Inimravimite komitee märkis, et kehtivate USA suuniste kohaselt, millele on viidanud ka nakkushaiguste töörühm, võib asitromütsiinil olla mõõduka akne ravis ainult jääkroll, kui tetratsükliinid, näiteks doksütsükliin või minotsükliin, ei sobi. Sardana jt (2021) soovitasid piirata suukaudse asitromütsiini kasutamist akne ravis, arvestades resistentsuse riski, asitromütsiini näidustusi oluliste nakkushaiguste korral ja tõendeid ravimi vähese efektiivsuse kohta akne ravis. Autorite väitel soovitatakse seetõttu antibiootikumideta ravimeetodeid.

Üldiselt, arvestades ravimaastiku muutumist antimikroobikumideta ravi suunas, resistentsuse selektsiooni riski pikaajalisel ravil (mida toetavad uuemad tundlikkusandmed) ja selle näidustuse toetuseks kättesaadavaid ebapiisavaid tõendeid, järeldas inimravimite komitee nakkushaiguste töörühma nõuande põhjal, et asitromütsiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe mõõdukate harilike vinnide ravis on negatiivne.

***Helicobacter pylori* likvideerimine**

H. pylori infektsioonide ravi on olemasolevates ravisuunistes hästi tõendatud ja on hiljuti empiirilises esmavaliku ravis peamiselt tuginenud vismutipõhisele nelikravile (prootonpumba inhibiitorid, vismut, tetratsükliin, metronidasool). Asitromütsiin ei ole loetletud *H. pylori* infektsiooni Euroopa ega rahvusvahelistes ravisuunistes; see näidustus oli heaks kiidetud kahes liikmesriigis. Tuleb kasutada ravirežiimi, mille ravikavatsuslikus analüüsis on randomiseeritud kontrollitud raviuuringutes likvideerimismäär vähemalt $\geq 80\%$.

Seni tuginesid makroliidide kasutamist toetavad kliinilised tõendid üksnes klaritromütsiinile, mis on selle näidustuse ravisuuniste ainus makroliidne osa. Uuringu SUM-AD-05-97-HR-2 ülesehituse tõttu, mis hõlmas ravi asitromütsiiniga mõlemas ravirühmas ja milles ei võrreldud seega asitromütsiini väljakujunenud standardraviga ilma asitromütsiinita, ei peeta seda uuringut piisavaks, et toetada asitromütsiini efektiivsust *H. pylori* likvideerimisel. Kuigi on kättesaadavad andmed asitromütsiini kliinilise efektiivsuse kohta *H. pylori* likvideerimise ravirežiimi raames, näitab uuema teaduskirjanduse ülevaade, et avaldatud uuringute kombinatsioonide, annuste ja ravi kestuse heterogeensus (likvideerimine 15–90%) on selline, et asitromütsiiniga likvideerimist $\geq 80\%$ *H. pylori* likvideerimise raviskeemi osana ei saa pidada piisavalt tõendatuks. Kokkuvõttes puuduvad randomiseeritud kontrollitud uuringutest saadud piisavad mikrobioloogilised või kliinilised tõendid, mis toetaksid asitromütsiini efektiivsust näidustuse „*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) põhjustatud gastroduodenaalsed infektsioonid“ korral.

Arvestades eeltoodut ja *H. pylori* suurenevat resistentsust klaritromütsiini vastu ning suurt ristresistentsust makroliidide vahel, otsustas inimravimite komitee nakkushaiguste töörühma nõuande kohaselt, et asitromütsiini kasulikkuse ja riski tasakaal *H. pylori* infektsioonide ravis on negatiivne.

Eosinofiilse ja mitteeosinofiilse astma ägenemise ennetamine

Sellel näidustusel on tehtud asitromütsiini kasutamise toetamiseks mitmesuguseid kliinilisi uuringuid, sealhulgas muude raviskeemidega, ja tulemused on vastuolulised. See näidustus kiideti algselt heaks väga vähestes liikmesriikides, tuginedes randomiseeritud ja topeltpimedale uuringule, milles hinnati seda skeemi lisaravimina eosinofiilse ja mitteeosinofiilse astma ägenemiste ennetamiseks sümptomaatilise astmaga täiskasvanud patsientidel, kes juba saavad ravi keskmises ja suures annuses inhaleeritavate glükokortikosteroidide ning pikatoimelise β_2 -agonistiga. Kahes uuemas süstemaatilises ülevaates ja randomiseeritud kontrollitud uuringute metaanalüüsis järeldati siiski, et asitromütsiini lisaravi ei olnud efektiivne astma ägenemiste ja muude asjakohaste tulemusnäitajate ravis.

Seega järeldas inimravimite komitee nakkushaiguste töörühma nõuande kohaselt, et asitromütsiini kasulikkuse ja riski suhe eosinofiilse ja mitte-eosinofiilse astma ägenemiste ennetamisel on negatiivne.

Muud muudatused

Inimravimite komitee leidis ka, et süsteemsete asitromütsiini sisaldavate ravimite ravimiteabes on vaja teha mitu täiendavat muudatust.

Lisaks eespool nimetatud muudatustele vaadati täiendavalt läbi annustamise ja manustamisviiside osa, et anda ravimi määrajatele asja- ja ajakohaseid suuniseid asitromütsiini kasutamise kohta. Inimravimite komitee vaatas läbi kättesaadavad andmed ja ühtlustas asitromütsiini kasutamisega seotud vastunäidustused.

Inimravimite komitee vaatas läbi ka olemasolevad andmed asitromütsiini kasutamisel täheldatud kõrvalnähtude ja rasedusaegse kokkupuute kohta ning soovitas muuta lõike 4.6 ja 4.8, kooskõlas ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitustele.

Täiendavad muudatused, mida peeti ravimiteabe jaoks vajalikuks, olid seotud vastastikmõju, kõrvalnähtude ja asitromütsiini resistentsuse levimuse ajakohastamisega organismides, mis on olulised näidustustel, mille korral peetakse kasulikkuse ja riski suhet positiivseks.

Lisaks kustutati ravimi omaduste kokkuvõtte lõigust 5.1 teave, et pediaatriliste uuringute põhjal soovitatakse asitromütsiini mitte kasutada malaaria raviks (PT/W/0007/pdWS/001). Arvestades, et asitromütsiini ei soovitata kasutada malaaria raviks ühegi kehtiva ravisuunise kohaselt ja asitromütsiini kasutamist malaaria ravis on vähe uuritud, järelendas inimravimite komitee, et näidustusvälise kasutamise risk on väike. Seega ei ole negatiivsete uuringutulemuste teave enam ravi määravatele arstidele asjakohane.

Pakendi infolehel tehti vastavad muudatused.

Müügiloa omanikele tuleb teada, et ka meelde kohustust hoida ravimiteavet ajakohasena; see hõlmab muu hulgas väiteid teadaoleva toimega abiainetega kohtade ning manustamiskõlblikkuse muutmise ja manustamise juhiseid, eelkõige neid, mis on seotud suukaudse suspensiooni pulbriga pudelis.

Kokkuvõte

Üldiselt on inimravimite komitee arvamusel, et süsteemsete asitromütsiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse kokkulepitud muudatused.

Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust süsteemsete asitromütsiini sisaldavate ravimite kohta.
- Inimravimite komitee kaalutles kõiki kättesaadavaid andmeid, sealhulgas kliinilistest uuringutest, farmakokineetika uuringutest, farmakodünaamilistest uuringutest, epidemioloogilistest uuringutest, tundlikkustestidest, teaduskirjandusest ja turustamisjärgsetest aruannetest saadud andmeid, mille müügiloa hoidjad esitasid kirjalikult, ning nakkushaiguste tööühma ja ravimiohutuse riskihindamise komiteega (PRAC) peetud konsultatsioonide tulemusi.
- Inimravimite komitee järelendas, et näidustused tuleb läbi vaadata, kuid süsteemsete asitromütsiini sisaldavate ravimite efektiivsus kaalub sõltuvalt näidustustest ja ravimvormide eripärast jätkuvalt üles selle riskid eri vanuserühmades järgmiste haiguste ravis:
 - äge streptokokktonsilliit ja -farüngiit;
 - äge bakteriaalne sinusiit;
 - äge bakteriaalne keskkõrvapõletik;
 - keskkonnatekkeline kopsupõletik;
 - ägedad naha ja nahastruktuuri bakterinfektsioonid;
 - rändeerüteem (varakult lokaliseerunud Lyme'i tõbi);
 - periodontaalsed abstsessid ja periodontiit;
 - *Chlamydia trachomatis*'e põhjustatud uretriit ja tservitsiit;
 - *Neisseria gonorrhoeae* põhjustatud uretriit ja tservitsiit koos muu sobiva antibakteriaalse ainega (nt tseftriaksoon);

- *Chlamydia trachomatis*e põhjustatud krooniline prostatiit;
- šankroid;
- dissemineerunud *Mycobacterium avium*i kompleksi põhjustatud infektsioon kaugelearenenud HIV-infektsiooniga inimestel, koos etambutooliga;
- kroonilise bronhiidi akuutne ägenemine;
- vaagnapiirkonna põletikulised haigused kombinatsioonis muude asjakohas(t)e antibakteriaalse(te) aine(te)ga (nt metronidasool);

*Mycobacterium avium*i kompleksi põhjustatud infektsiooni profülaktika HIV-infektsiooniga inimestel, kellel on ebapiisavalt taastuv immuunsüsteem.

- Inimravimite komitee leidis seoses arenevate ravistandarditega ja pikaajalise raviga kaasneva resistentsuse selekteerumise probleemiga, et kättesaadavad andmed ei tõenda asitromütsiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski positiivset suhet (mõõdukate) tavaliste vinnide ja *Helicobacter pylori* põhjustatud gastroduodenaalsete infektsioonide ravis. Lisaks seavad hiljutised andmed tõsiselt kahtluse alla asitromütsiini efektiivsuse eosinofiilse ja mitteeosinofiilse astma ägenemise ennetamisel ning inimravimite komitee järeldas, et ka sellel näidustusel on kasulikkuse ja riski suhe negatiivne.
- Inimravimite komitee leidis, et tuleb lisada uued üldhoiatused seoses võimaliku resistentsusega, samuti seoses tundlikkustestide vajadusega enne sugulisel teel levivate infektsioonide ravi ja seoses teatud patogeenide välistamisega enne mõne nimetatud infektsiooni ravi. Muus osas erihoiatused ja ettevaatusabinõud ühtlustati.
- Inimravimite komitee leidis, et streptokokktonsilliidi ja rändeerüteemi korral on vaja süsteemsete asitromütsiini sisaldavate ravimite annustamisskeemi läbi vaadata, samas kui seoses mitme heakskiidetud näidustuse ja patsientide alampopulatsiooniga tehti kohandusi. Lisaks rõhutati vajadust arvestada ravisuunistega.
- Inimravimite komitee vaatas läbi ka olemasolevad andmed süsteemsete asitromütsiini sisaldavate ravimite kasutamisel täheldatud kõrvaltoimete kohta ja järeldas, et andmete piisavaks kajastamiseks on vaja andmeid ajakohastada.
- Viimaseks soovitas inimravimite komitee ajakohastada ravimi kõrvaltoimete lõiku ning soovitusi seoses raseduse ja imetamisega kajastada kättesaadavaid kliinilisi ja mittekliinilisi rasedusaegse kokkupuute andmeid. Ajakohastada oli vaja ka ravimiteabes olevat vastastiktoime ning farmakokineetika ja farmakodünaamika teavet.

Inimravimite komitee arvamus

Tulemusena leiab inimravimite komitee, et süsteemsete asitromütsiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on soodne, kui ravimiteabesse tehakse kokkulepitud muudatused. Seega soovib inimravimite komitee muuta süsteemsete asitromütsiini sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi.