

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Käytettävissä olevat atsitromysiinin kulutusta koskevat tiedot osoittavat, että atsitromysiinin käyttö on lisääntynyt viime vuosina, muun muassa covid-19-pandemian aikana. Tämä siitä huolimatta, että atsitromysiini kuuluu WHO:n WATCH-luokkaan, johon liittyen todetaan, että *”nämä lääkkeet tulisi asettaa etusijalle lääkkeiden vastuullisen käytön ohjelmien ja seurannan keskeisinä kohteina”*. Samaan aikaan atsitromysiiniresistenssi useissa hyväksytyjen käyttöaiheiden kannalta merkityksellisissä taudinaiheuttajissa on maailmanlaajuisesti lisääntymässä.

Lisäksi atsitromysiiniä sisältävien tuotteiden tuotetiedoissa on merkittäviä eroja EU:n ja ETA:n välillä, erityisesti hyväksytyissä käyttöaiheissa ja annostuksessa, mutta myös valmistetietojen muissa kohdissa. Useat käyttöaiheet saattavat olla liian laajoja, mikä voi edistää liiallista käyttöä ja resistenssin kehittymistä. Nämä käyttöaiheet eivät myöskään ole bakteeri-infektioiden hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden arviointia koskevien Euroopan lääkeviraston nykyisten ohjeiden (CPMP/EWP/558/95 versio 3) suositusten mukaisia.

Tämän lausuntomenettelyn yhteydessä ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea (CHMP) arvioi kriittisesti kaikki saatavilla olevat tiedot, jotka liittyvät laskimon ja suun kautta annettavan atsitromysiiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyväksytyjen käyttöaiheiden tehoon ja turvallisuuteen. Tarkasteluun sisältyivät kliiniset tutkimukset, farmakokineettiset ja farmakodynaamiset tutkimukset, epidemiologiset tutkimukset, herkkyystestaukset, tieteellinen kirjallisuus ja myyntiluvan jälkeinen seuranta, tiedot resistenssin kehittymisestä EU:ssa hyväksyttyihin käyttöaiheisiin liittyviä taudinaiheuttajia vastaan sekä riskiarvio hoidon aikana tapahtuvan resistenssin kehittymisen todennäköisyydestä. Lisäksi huomioitiin voimassa olevien kansallisten ja eurooppalaisten hoitosuositusten suositukset, ottaen huomioon seuraavat seikat: 1) Maailman terveysjärjestö (WHO) on luokitellut atsitromysiinin WATCH-luokkaan, 2) tiedot viittaavat siihen, että systeemisesti käytetty atsitromysiini on ylikäytetty ja 3) EU:ssa on havaittu atsitromysiiniresistenssin lisääntymistä. Lääkevalmistekomitea kuuli myös tartuntatautien työryhmää (IDWP) ja lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRAC).

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista

Atsitromysiinin käyttöaiheiden mahdollisesta rajoittamisesta toissijaiseen käyttöön IDWP huomautti, että valmisteyhteenvedon kohdassa 4.1 olevassa vakiolauseessa *”On syytä ottaa huomioon antibakteeristen aineiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet”* käsitellään riittävästi sitä, että lääkkeen määrääjien on konsultoitava kansallisia tai kansainvälisiä hoitosuosituksia sekä saatavilla olevia alueellisia/kansallisia tietoja mikrobilääkeresistenssistä, kun he valitsevat bakteerilääkettä. Toisaalta huomautettiin, että tämä vakiolause on sisällytetty atsitromysiiniä sisältävien tuotteiden valmisteyhteenvedoihin useiden vuosien ajan ja että tästä huolimatta kulutustiedot viittaavat siihen, että atsitromysiiniä määrätään liian laajasti ja liian usein, ja että joissakin jäsenvaltioissa on havaittu bakteerien lisääntyvää resistenssiä atsitromysiiniä vastaan. Koska turvallisuuteen liittyvien huolenaiheiden taso on alhainen ja koska ei voida kohtuudella määrittää kynnysarvoa keskimääräiselle resistenssitasolle, jonka ylittyessä ensimmäisen linjan käyttöaihe ei olisi enää asianmukainen, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea katsoi, että nykyiset tiedot eivät riittäneet tukemaan käyttöaiheiden rajoittamista toisen linjan käyttöaiheisiin. Jotta atsitromysiiniä sisältävien lääkevalmisteiden käyttö olisi tehokasta ja turvallista jäljempänä esitetyissä terapeuttisissa käyttöaiheissa, katsottiin tarkoituksenmukaisemmaksi sisällyttää seuraava varoitus valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4: *”Resistenssin kehittymisen mahdollisuus: Atsitromysiini voi edistää resistenssin kehittymistä, koska sen pitoisuudet plasmassa ja kudoksissa säilyvät pitkään ja vähenevät hitaasti hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 5.2). Atsitromysiinihoito tulee aloittaa vasta sen jälkeen, kun hyödyt ja riskit on arvioitu huolellisesti ottaen huomioon resistenssin paikallinen esiintyvyys ja kun suositeltavat hoito-ohjelmat eivät ole aiheellisia.”* Tätä täydennetään

valmisteyhteenvedon kohdassa 5.2 olevilla vastaavilla kuvauksilla, jotka perustuvat olemassa oleviin tietoihin.

Lisäksi kohtaan 4.2 on lisätty seuraava lause, joka koskee kaikkia käyttöaiheita, mutta erityisesti sukupuolitautien osalta, koska hoitoympäristössä tapahtuu nopeita muutoksia ja hoidon epäonnistuminen on tärkeää kansanterveyden kannalta: *”Huomiota on kiinnitettävä kunkin käyttöaiheen päivitettyissä hoitosuosituksissa suositeltuihin hoito-ohjelmiin, annoksiin ja hoidon keston.”*

Arvioituaan kaikki saatavilla olevat tiedot ja otettuaan huomioon nykyiset kliinisiä ohjeita koskevat suositukset lääkevalmistekomitea katsoi yleisesti, että atsitromysiini on edelleen tärkeä hoitovaihtoehto useimmissa käyttöaiheissa. Lääkevalmistekomitea totesi, että atsitromysiiniä sisältävien systeemiseen käyttöön tarkoitettujen lääkkeiden hyöty-riskisuhde on **positiivinen** seuraavissa käyttöaiheissa, vaikka jotkin niistä on kuitenkin muotoiltava uudelleen seuraavasti:

Alahengitystieinfektiot (LRTI:t)

Lääkevalmistekomitea arvioi tätä laajaa käyttöaihetta koskevat tiedot. Tarkoituksena oli tarkentaa käyttöaihetta ja täsmentää, missä määritellyssä tapauksessa atsitromysiinin hyöty-riskisuhde on positiivinen.

Kotisyntyinen keuhkokuume (CAP)

Vaikka suun kautta saatavan atsitromysiinin tehoa tukevia todisteita on riittävästi kaikissa väestöryhmissä, kliinisiä tietoja laskimonsisäisestä valmisteesta ei ole saatavilla pediatriisille potilaille, joilla on CAP. Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi, että atsitromysiiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on suotuisa seuraavien käyttöaiheissa: kiinteät suun kautta otettavat lääkemuodot aikuisilla ja vähintään 45 kg painavilla nuorilla, dispergoituvat tabletit aikuisilla ja vähintään 45 kg painavilla nuorilla, nestemäiset suun kautta otettavat lääkemuodot vähintään 6 kuukauden ikäisillä alle 45 kg painavilla pediatriisilla potilailla ja aikuisilla ja vähintään 45 kg painavilla nuorilla, jotka eivät pysty nielemään kiinteitä lääkemuotoja, sekä laskimoon annettavat lääkemuodot aikuisilla.

Epätyypillisen keuhkokuumeen osalta lääkevalmistekomitea hyväksyi IDWP:n päätelmät, joiden mukaan termi CAP kattaa sekä epätyypilliset että tyypilliset organismit, joten epätyypillistä keuhkokuumetta ei tarvitse täsmentää valmisteyhteenvedon käyttöaiheita koskevassa osiossa.

Kroonisen keuhkoputkentulehduksen äkilliset pahenemisvaiheet (AECB)

Lääkevalmistekomitea oli IDWP:n kanssa samaa mieltä siitä, että atsitromysiini on tehokas AECB:n hoidossa, mutta pyysi kuitenkin rajoittamaan käyttöaiheen vain aikuisiin, joilla tämä sairaus lähes poikkeuksetta diagnosoidaan. Kun otetaan huomioon saatavilla olevat tehoa koskevat tiedot atsitromysiinin tunnetun turvallisuusprofiilin kannalta, atsitromysiiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde AECB-käyttöaiheessa on positiivinen suun kautta annettavissa kiinteissä lääkemuodoissa vähintään 45 kg painavilla aikuisilla, dispergoituissa tableteissa vähintään 45 kg painavilla aikuisilla ja nestemäisissä suun kautta annettavissa valmisteissa vähintään 45 kg painavilla aikuisilla, jotka eivät pysty nielemään kiinteitä lääkemuotoja.

Muu LRTI

Tuotetiedoissa tämän menettelyn alussa esitetty käyttöaihe ”akuutti keuhkoputkentulehdus” sisältyy laajempaan termiin LRTI, mutta uudemmat katsaukset ovat osoittaneet vain rajallista näyttöä ja vähäisiä hyötyjä yskän ja aktiivisuustason suhteen potilaille, joilla on akuutti keuhkoputkentulehdus. Nykyiset ohjeet viittaavat siihen, että yleisiä antibiootteja, kuten atsitromysiiniä, ei pitäisi antaa rutiininomaisesti aikuisille tai lapsille, joilla on akuutti keuhkoputkentulehdus.

Mitä tulee bronkiektasiataudin pahenemisvaiheeseen (AEB), sitä ei nimenomaisesti mainittu valmistetiedoissa tutkimuksen alussa. Lisäksi alahengitystieinfektioiden hoitoa koskevissa eurooppalaisissa ohjeissa (Woodhead et al. 2005) ei suositella makrolidiantibioottien käyttöä AEB:n

hoidossa. Sen sijaan European Respiratory Societyn ohjeissa aikuisten bronkiektasiataudin hoidosta (Polverino et al., 2017) suositellaan pitkäaikaista makrolideja sisältävää hoitoa tietyissä olosuhteissa, mutta tämä ei sisälly nykyisiin hyväksyttyihin annostusohjelmiin ja voi johtaa korkeaan makrolidiresistenssin tasoon.

Siksi lääkevalmistekomitea katsoi IDWP:n suosituksen mukaisesti, että alahengitystieinfektioihin kuuluvien käyttöaiheiden sanamuoto olisi rajoitettava AECB:ään ja CAP:iin (myös epätyypilliseen keuhkokuumeeseen).

Ylähengitystieinfektiot (URTI:t)

Tämän laajan käyttöaiheen osalta lääkevalmistekomitea tarkasteli ylemmän hengitystiekanavan streptokokki-infektioiden kannalta merkityksellisiä tietoja nielurisatulehdusta, angiinaa ja bakteeriperäistä sinuiittia koskevissa tutkimuksissa. Tarkoituksena oli parantaa niitä ja täsmentää, minkä määritellyn sairauden osalta atsitromysiinin hyöty-riskisuhde on positiivinen.

Äkillinen streptokokin aiheuttama nielurisatulehdus ja angiina

Lääkevalmistekomitea katsoi, että atsitromysiiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa akuutin streptokokkisen nielurisatulehduksen ja angiinan hoidossa kiinteissä suun kautta otettavissa lääkeumuodoissa aikuisilla ja vähintään 45 kg painavilla nuorilla, dispergoituissa tableteissa aikuisilla ja vähintään 45 kg painavilla nuorilla, nestemäisissä suun kautta otettavissa lääkeumuodoissa vähintään 6 kuukauden ikäisillä alle 45 kg painavilla pediatriasilla potilailla, sekä aikuisilla ja vähintään 45 kg painavilla nuorilla, jotka eivät pysty nielemään kiinteitä lääkeumuotoja. Pediatriassa tutkimuksissa osoitettiin, että 10 mg/kg annostus kolmen päivän ajan saavutti kliiniseltä vasteeltaan samanlaisen tuloksen, mutta bakteerien hävittämisen osalta heikomman tuloksen kuin 12 mg/kg annostus viiden päivän ajan. Näin ollen annostusohje 10 mg/kg kolmen päivän ajan on poistettava valmisteyhteenvedon kohdasta 4.2, joten kaksi annostusohjetta, joiden on pysyttävä akuutin streptokokin aiheuttaman nielutulehduksen hoidossa, ovat 20 mg/kg kolmen päivän ajan tai 12 mg/kg viiden päivän ajan.

Akuutti bakteeriperäinen sinuiitti

Lääkevalmistekomitea katsoi, että atsitromysiiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on suotuisa aikuisten ja vähintään 45 kg painavien nuorten akuutin bakteeriperäisen sinuiitin hoidossa, dispergoituvien tablettien muodossa aikuisilla ja vähintään 45 kg painavilla nuorilla, nestemäisten suun kautta otettavien valmisteiden muodossa vähintään 6 kuukauden ikäisillä alle 45 kg painavilla pediatriasilla potilailla sekä aikuisilla ja vähintään 45 kg painavilla nuorilla, jotka eivät pysty nielemään kiinteitä lääkeumuotoja.

Akuutti välikorvatulehdus

Satunnaistetuista kliinisistä tutkimuksista, mikrobiologisista tiedoista ja kirjallisuudesta saadut tiedot osoittavat, että atsitromysiini on tehokas lasten akuutin välikorvatulehduksen hoidossa ja että se on verrattavissa amoksisilliiniin tai amoksisilliinin/klavulanaatin tehoon.

Koska akuutti välikorvatulehdus on melko harvinainen aikuisilla ja komplikaatiot voivat olla vaikeita, vaikuttaa suotavalta hoitaa kaikkia akuuttia välikorvatulehdusta sairastavia aikuisia antibiooteilla kipulääkityksen lisäksi. Harvoissa julkaistuissa tiedoissa suositellaan amoksisilliiniä tai amoksisilliiniä/klavulaanihappoa ja sen jälkeen kefalosporiineja ensimmäisen linjan hoidoiksi.

Nykyiset hoitosuositukset ovat johdonmukaisia siinä, että amoksisilliini mainitaan ensisijaisena lääkkeenä. Klavulaaniinihapon käyttö on tarpeen vain alueilla, joilla *Haemophilus influenzae* - tai *Moraxella catarrhalis* -bakteerin β -laktataasin muodostuminen on lisääntynyt. Nykyisissä kliinisissä ohjeissa makrolideja, kuten atsitromysiiniä, harkitaan vain potilaille, joilla on penisilliiniallergioita.

On huomattava, että atsitromysiini on yksi yleisemmistä antibiooteista, joita lastenlääkärit määräävät erityisesti hengitystieinfektioihin ja akuutin välikorvatulehduksen hoitoon, sillä atsitromysiini voidaan antaa lapsille helposti oralisuspensiona. Annostus kerran päivässä kestää suhteellisen lyhyen hoidon ajan (3–5 päivää), ja sen haittavaikutusprofiili on suotuisa. Kuitenkin tulee tarkkaan harkita, onko antibioottihoito akuutin bakteeriperäisen välikorvatulehduksen hoidossa lapsilla ylipäättään tarpeen. Koska pediatrien potilaiden akuutin välikorvatulehduksen spontaani parantumisaste on suuri, antibiootin hyöty on arvioitava yksilöllisesti suhteessa sen riskeihin, kuten vastustuskykyisempien bakteerien valikoitumisen riski sekä yksilötasolla että kollektiivisella tasolla. Suurimmat ongelmat atsitromysiinin käytössä akuutin välikorvatulehduksen hoidossa ovat kuitenkin toistuvat resistentit pneumokokkikannat ja optimaalista heikompi kliininen teho *H. influenzae* -bakteeria vastaan, joka määritetään välikorvanesteen bakteerien hävittämistasojen perusteella (Ovetchkine et al., 2013). *Streptococcus pneumoniae* -bakteerin isolaattien makrolideille, mukaan lukien atsitromysiini, aiheuttamien infektioiden resistenssi on korkea ja kasvava (yli 30 %). Lääkevalmistekomitea kuitenkin totesi, että lasten ja aikuisten yleisin akuutin välikorvatulehduksen (AOM) bakteeripatogeeni on *Streptococcus pneumoniae*.

Kuten edellä on selitetty, valmisteyhteenvedon 4.1 kohdassa ei katsottu tarpeelliseksi asettaa lisärajoituksia, ja 4.4 kohtaan lisättiin uusi vastustuskykyä koskeva varoitus. Atsitromysiinin tunnetun turvallisuusprofiilin perusteella saatavilla olevien tietojen ja IDWP:n neuvojen perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että atsitromysiiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde akuutin bakteeriperäisen välikorvatulehduksen (AOM) hoidossa on edelleen positiivinen suun kautta otettavien kiinteiden lääkemuotojen osalta aikuisilla ja vähintään 45 kg painavilla nuorilla, dispergoituvien tablettien osalta aikuisilla ja vähintään 45 kg painavilla nuorilla, nestemäisten suun kautta otettavien valmisteiden osalta vähintään 6 kuukauden ikäisillä alle 45 kg painavilla pediatrialla potilailla sekä aikuisilla ja vähintään 45 kg painavilla nuorilla, jotka eivät pysty nielemään kiinteitä lääkemuotoja.

Lääkevalmistekomitea kuitenkin totesi, että uusiutuneen akuutin välikorvatulehduksen ennaltaehkäisevää hoitoa / hoitoa, jota ei ole aiemmin mainittu käyttöaiheiden yhteydessä, ei suositella kliinisissä hoitosuosituksissa. Koska saatavilla on vain vähän tietoja, jotka tukevat atsitromysiinin käyttöä antibioottiprofylaksiaan tai uusiutuvan akuutin välikorvatulehduksen hoitoon, ja IDWP:n tätä käyttöaihetta varten ehdottaman sanamuodon perusteella päätettiin jättää tämä pois akuutin välikorvatulehduksen käyttöaiheesta.

Akuutit ihon ja ihonalaiskudoksen bakteeri-infektiot (ABSSI)

Saatavilla olevien tehoa koskevien tietojen ja atsitromysiinin tunnetun turvallisuusprofiilin perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että atsitromysiiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ABSSI-käyttöaiheessa on positiivinen kiinteiden suun kautta otettavien valmisteiden osalta aikuisilla ja vähintään 45 kg painavilla nuorilla, dispergoituvien tablettien osalta aikuisilla ja vähintään 45 kg painavilla nuorilla, nestemäisten suun kautta otettavien valmisteiden osalta vähintään 6 kuukauden ikäisillä alle 45 kg painavilla pediatrialla potilailla sekä aikuisilla ja vähintään 45 kg painavilla nuorilla, jotka eivät pysty nielemään kiinteitä lääkemuotoja. Kohdassa 5.1 *S. aureus* on lueteltu organismeihin, joiden kohdalla saatu resistenssi voi olla ongelma, mutta kuten edellä on selitetty, lisärajoituksia ei katsottu tarpeellisiksi kohdassa 4.1 valmisteyhteenvedossa, koska uusi varoitus resistenssistä lisättiin kohtaan 4.4.

Vaeltava punoitus (varhainen paikallinen borrelioosi)

Ottaen huomioon saatavilla olevat tehoa koskevat tiedot sekä atsitromysiinin tunnetun turvallisuusprofiilin, lääkevalmistekomitea katsoi, että atsitromysiiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde vaeltavan punoituksen (varhainen paikallinen borrelioosi) hoidossa on edelleen

suotuisa silloin, kun kyseessä ovat kiinteät oraaliset valmisteet aikuisilla ja nuorilla, joiden paino on vähintään 45 kg, dispergoituvat tabletit aikuisilla ja nuorilla, joiden paino on vähintään 45 kg, nestemäiset suun kautta otettavat valmisteet vähintään 6 kuukauden ikäisillä alle 45 kg painavilla pediatriisilla potilailla sekä aikuisilla ja vähintään 45 kg painavilla nuorilla, jotka eivät pysty nielemään kiinteitä lääkevalmisteita. Koska uudemmissa tutkimuksissa ja tuoreissa EU:n ja Yhdysvaltojen hoito-ohjeissa suositellaan atsitromysiinihoidon pidentämistä vaeltavaan punoitukseen, lääkevalmistekomitea katsoi, että valmisteyhteenvedon 4.2 kohdassa esitettyjen annostelusuositusten mukaan hoidon kestoa olisi pidennettävä viidestä päivästä kymmeneen päivään.

Hampaanvieruspaiseet ja parodontiitti

Lääkevalmistekomitea arvioi laajaa käyttöaihetta ”hammasinfektiot / suun ja hampaiden alueen infektiot” koskevia tietoja. Tarkoituksena oli tarkentaa käyttöaihetta ja täsmentää, missä yksilöidyissä tapauksissa atsitromysiinin hyöty-riskisuhde on positiivinen. Joissakin valmisteyhteenvedoissa käyttöaiheena oli ”hammasinfektiot”. Toisiin valmistetietoihin taas oli jo sisällytetty ”hampaanvieruspaiseet ja parodontiitti”. Useimmissa kliinisissä tutkimuksissa tutkittiin parodontaalisia märkäpaiseita ja parodontiittia. Kaiken kaikkiaan hammasinfektioiden osalta lääkevalmistekomitea totesi IDWP:n linjauksen mukaisesti, että atsitromysiiniä sisältävät lääkevalmisteet ovat tehokkaita käyttöaiheissa ”hampaanvieruspaiseet ja parodontiitti”.

Ohjeistuksissa on kuitenkin todettu, että antibiootteja olisi käytettävä vain mekaanisen puhdistuksen tukena ja että hyvä suuhygienia on ratkaisevan tärkeää pitkän aikavälin hoitotuloksen saavuttamiseksi, minkä vuoksi lääkärin olisi tutustuttava paikallisiin virallisiin ohjeisiin kohdan 4.1 suosituksen mukaisesti. Lisäksi korostettiin atsitromysiinin vähäistä antibakteerista aktiivisuutta *Bacteroides fragilis* -ryhmän organismeja vastaan. Tämän vuoksi *Bacteroides* spp. lisättiin valmisteyhteenvedon kohtaan 5.1 niiden organismien luetteloon, joiden osalta saatu resistenssi voi olla ongelma.

Ottaen huomioon edellä mainitut seikat sekä käytettävissä olevat tehoa koskevat tiedot ja atsitromysiinin tunnetun turvallisuusprofiilin, lääkevalmistekomitea katsoi, että atsitromysiiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on suotuisa hampaanvieruspaiseiden ja periodontiitin hoidossa suun kautta otettavissa kiinteissä lääkevalmisteissa aikuisilla ja vähintään 45 kg painavilla nuorilla, dispergoituvien tablettien muodossa aikuisilla ja vähintään 45 kg painavilla nuorilla, nestemäisten suun kautta otettavien lääkevalmisteiden muodossa vähintään 6 kuukauden ikäisillä ja alle 45 kg painavilla pediatriisilla potilailla sekä aikuisilla ja vähintään 45 kg painavilla nuorilla, jotka eivät pysty nielemään kiinteitä lääkevalmisteita.

Sukupuolitaudit, joiden aiheuttajana on *C. trachomatis*, *N. gonorrhoea* tai *M. genitalium* (virtsaputkitulehdus, kohdunkaulan tulehdus, krooninen eturauhastulehdus)

Lääkevalmistekomitea tarkasteli tietoja, jotka tukevat atsitromysiinin hyöty-riskisuhdetta *C. trachomatis*in ja *N. gonorrhoean* aiheuttamien sairauksien hoidossa. Ne otettiin huomioon myös *M. genitalium* -bakteerin aiheuttamissa tapauksissa, vaikka siihen ei nimenomaisesti viitattu olemassa olevissa käyttöaiheissa.

Kliiniset tiedot osoittivat, että atsitromysiini on yleensä tehokas yhtenä suun kautta annettavana 2 g:n annoksena akuutin gonokokkisen virtsaputkitulehduksen / kohdunkaulan tulehduksen hoitoon. EU:n ohjeissa tippurin diagnosoinnista ja hoidosta aikuisilla (2020) suositellaan kuitenkin, että kun atsitromysiiniä käytetään gonokokkisiin infektioiden, sitä olisi annettava yhdessä keftriaksonin kanssa. Atsitromysiiniä ei suositella käytettäväksi monoterapiana *Neisseria gonorrhoeae* -bakteerin aiheuttamien urogenitaalisten infektioiden hoidossa, ellei organismin osoiteta olevan tartunnalle altis. Kun välittömät laboratoriotutkimukset (esim. Gram-värjäys) virtsaputkinäytteistä ovat saatavilla, gonokokkinen virtsaputkitulehdus hoidetaan aloitusvaiheessa keftriaksonilla.

IDWP:n suositusten mukaisesti lääkevalmistekomitea katsoi, että kohtaan 4.4 on lisättävä varoitus siitä, että *Neisseria gonorrhoeae* on erittäin todennäköisesti vastustuskykyinen makrolideille, mukaan lukien atsitromysiinille. Sen vuoksi atsitromysiiniä ei suositella yksinkertaisen tippurin ja sisäsynnytintulehduksen hoitoon, elleivät laboratoriotulokset ole vahvistaneet organismin alttiutta atsitromysiinille. Hoitamattomana tai suboptimaalisesti hoidettavana tämä tila voi johtaa myöhään ilmeneviin komplikaatioihin, kuten hedelmättömyyteen ja kohdunulkoiseen raskauteen. Välttämään viitataan 4.1 kohdan alussa, ja itse varoituksessa viitataan valmisteyhteenvedon 5.1 kohtaan, jossa *Neisseria gonorrhoeae* on lueteltu taulukossa, jossa luetellaan organismit, joille saatu resistenssi voi olla ongelma.

Klamydian aiheuttaman virtsaputkitulehduksen / kohdunkaulan tulehduksen osalta aikaisemmat tutkimukset ja tuoreemmat kirjallisuustiedot osoittivat, että kerta-annos atsitromysiiniä oli yhtä turvallinen ja tehokas kuin tavanomainen seitsemän päivän doksisykliinihoito.

Kroonisen eturauhastulehduksen osalta atsitromysiinin tiedetään vaikuttavan *in vitro Chlamydia trachomatis* -bakteeriin, joten IDWP:n ohjeiden mukaisesti tämä käyttöaihe olisi rajoitettava tähän taudinaiheuttajaan. Tehoa tukivat myös saatavilla olevat kliiniset tiedot.

Vaikka *M. genitalium* -bakteerin aiheuttamaa virtsaputkentulehdusta ja kohdunkaulan tulehdusta ei mainittu käyttöaiheissa, sitä voidaan pitää osana laajaa käyttöaihetta, joka sisältyy joihinkin valmisteyhteenvedoihin ”mykoplasmoosina”. Saatavilla olevien EU:n hoitosuositusten perusteella työryhmä ehdotti, että se sisällytettäisiin nimenomaisesti niiden atsitromysiiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyväksyttyihin käyttöaiheisiin asianmukaisin lääkemuodoin ja vahvuuksin, ja että hoitajakso olisi viisi päivää. Lääkevalmistekomitea ei kuitenkaan tukenut tätä, kun otetaan huomioon, että resistenssimutaatioiden valikoitumisaste on jo korkea ja että uudemmat tiedot viittaavat tehon heikkenemiseen (Mitjå et al. 2023). Lisäksi kun otetaan huomioon, että *M. genitalium* -testiä ei ehkä ole laajasti saatavilla ja koska tässä organismissa ilmenevän resistenssin kehittymisen riski on suuri, kohtaan 4.4 lisättiin varoitus samanaikaisesta *Mycoplasma genitalium* -bakteerin aiheuttamasta urogenitaali-infektiosta, joka voidaan sulkea pois ennen kuin harkitaan *N. gonorrhoeae*- tai *C. trachomatis* -bakteerista johtuvan virtsaputkitulehduksen ja kohdunkaulan tulehduksen hoidon kerta-annoksilla.

Saatavilla olevien atsitromysiiniä koskevien tietojen perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että atsitromysiiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on suotuisa seuraavien sairauksien hoidossa: *Chlamydia trachomatis* tai *Neisseria gonorrhoeae* -bakteerin aiheuttama virtsaputkitulehdus ja kohdunkaulan tulehdus (viimeksi mainittu yhdessä toisen asianmukaisen antibakteerisen aineen (esim. keftriaksonin) kanssa) sekä *Chlamydia trachomatis* -bakteerin aiheuttama krooninen eturauhastulehdus, kiinteät suun kautta otettavat lääkemuodot aikuisilla ja vähintään 45 kg painavilla nuorilla, dispergoituvat tabletit aikuisilla ja vähintään 45 kg painavilla nuorilla sekä nestemäiset suun kautta otettavat lääkemuodot aikuisilla ja vähintään 45 kg painavilla nuorilla, jotka eivät pysty nielemään kiinteitä lääkemuotoja.

Pehmeä sankkeri

Saatavilla olevan aineiston perusteella suun kautta annettavan atsitromysiinihoidon teho urogenitaalikanavan yksinkertaisiin *Haemophilus ducreyi* -infektioihin on riittävästi todettu. Lääkevalmistekomitea katsoi, että atsitromysiiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on suotuisa kiinteiden suun kautta otettavien lääkemuotojen osalta aikuisilla ja vähintään 45 kg painavilla nuorilla, dispergoituvien tablettien osalta aikuisilla ja vähintään 45 kg painavilla nuorilla sekä nestemäisten suun kautta otettavien lääkemuotojen osalta aikuisilla ja vähintään 45 kg painavilla nuorilla, jotka eivät pysty nielemään kiinteitä lääkemuotoja.

Sisäsynnytintulehdus (PID) yhdessä muiden sopivien antibakteeristen aineiden (kuten metronidatsolin) kanssa.

Kliiniset tutkimukset osoittivat, että pelkästään atsitromysiini tai sitä sisältävä yhdistelmävalmiste on PID:n hoidossa yhtä tehokas kuin muut antibiootit. Nykyisten kliinisten ohjeiden perusteella atsitromysiinin rooli PID:n hoidossa on kuitenkin vähäinen, koska sitä suositellaan vain osana vaihtoehtoisia hoitoja. Lisäksi atsitromysiiniä sisältävää monoterapiaa suositellaan harvoin, ja yleinen suuntaus on lisätä metronidatsoli kaikkiin hoitotapoihin PID:n hoidossa. PID-käyttöaihe on rajoitettu vain aikuisiin, kun otetaan huomioon, ettei atsitromysiinillä ole asianmukaista käyttöä alle 12-vuotiaiden lasten sisäsyntyintulehduksen hoidossa, ja ettei turvallisuutta ja tehoa nuorilla tytöillä ole osoitettu.

Kuten edellä on selitetty muihin sukupuolitautiin liittyen, *Neisseria gonorrhoeae* -bakteerin aiheuttaman vastustuskyvyn lisääntymisen vuoksi lääkevalmistekomitea tuki IDWP:n ehdotusta lisätä varoitus empiirisestä hoidosta atsitromysiinillä sekä korostaa herkkyystestauksen tarvetta.

Jos atsitromysiiniä käytetään PID:n hoitoon (jota suositellaan vain osana vaihtoehtoisia hoitoja tai hyvin konkreettisissa tilanteissa), hoito on aina aloitettava laskimonsisäisesti. Vaikka laskimonsisäisen lääkemuodon valmisteyhteenvedoissa mainitaan mahdollisuus siirtyä suun kautta annettaviin lääkemuotoihin hoidon jatkamiseksi, PID:tä ei ollut mainittu kohdassa 4.1 kyseisissä valmisteyhteenvedoissa. Näin ollen ja kun otetaan huomioon saatavilla olevat vahvistavat tiedot, lääkevalmistekomitea katsoi, että suun kautta otettavien valmisteiden valmisteyhteenvedo on yhtenäistettävä laskimoon annettavien valmisteiden valmisteyhteenvedon nykyisten suositusten kanssa.

Ottaen huomioon edellä esitetyn sekä saatavilla olevat tehoa koskevat tiedot suhteessa atsitromysiinin tunnettuun turvallisuusprofiiliin, lääkevalmistekomitea vahvisti, että atsitromysiiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on suotuisa aikuisten PID:n hoidossa yhdessä muiden asianmukaisten antibakteeristen aineiden kanssa laskimoon annettavan valmisteen osalta ja suun kautta otettavan kiinteän valmisteen (myös dispergoituvien tablettien) seurantahoitona laskimoon annettavan atsitromysiinin osalta.

Laajalle levinnyt *Mycobacterium avium* complex (DMAC) -infektio ihmisillä, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio, yhdessä etambutolin kanssa sekä

***Mycobacterium avium* complex (MAC) -infektion ennaltaehkäisevä hoito niillä HIV-potilailla, joiden immuunipuolustuksen palautuminen on riittämätöntä.**

Näiden käyttöaiheiden odotetaan esiintyvän hyvin harvoin, kun otetaan huomioon nykyiset HIV:n hoitoa koskevat suositukset ja vahvojen antiretroviraalisten lääkkeiden saatavuus.

Testaus ja hoito erittäin voimakkailla yhdistetyillä antiretroviraalisilla lääkkeillä on vähentänyt merkittävästi opportunistien infektioiden todennäköisyyttä riittävän ja jatkuvan immuunin palauttamisen ansiosta. Näin ollen ennaltaehkäisevää hoitoa ei enää suositella, jos multiterapia on aloitettu EU:n hoitosuosituksen mukaisesti (EACS, 2023). Niillä harvoilla potilailla, joilla on moniresistenttejä kantoja ilman optimaalista hoitoa, ennalta ehkäisevän hoidon tarvetta pidetään edelleen oleellisena ihmisillä, joilla on HIV (PLWHIV), joiden CD4-pitoisuus on < 50 solua/ μ l ja jotka ovat edelleen vireemisiä multiterapian aikana. Siksi tämä käyttöaihe on rajoitettava näihin potilaisiin.

Koska suositeltu annostus MAC-infektion ennaltaehkäisevään hoitoon on 1 200 mg kerran viikossa, 600 mg:n vahvuuden on oltava saatavilla. Koska tätä vahvuutta ei kuitenkaan ole yleisesti saatavilla, annostus on päivitettävä 1 250 mg:aan kerran viikossa (linjassa EACS-ohjeistuksen version 12.0, lokakuu 2023 kanssa) valmisteyhteenvedoissa, jotka sisältävät tämän käyttöaiheen, mutta niissä ei ole tietoa asianmukaisesta vahvuudesta.

Levinneen MAC-infektion hoidon osalta kliiniset tiedot, joiden mukaan atsitromysiinin ja klaritromysiinin teho on verrattavissa, ja ottaen huomioon myös farmakokineettiset tutkimukset,

lääkevalmistekomitea katsoi, että 500 mg:n tai 600 mg:n annos kerran päivässä on riittävä. Vähintään 45 kg painavat nuoret on sisällytetty kiinteiden suun kautta otettavien atsitromysiinivalmisteiden valmisteyhteenvedon kohtaan 4.1, kun otetaan huomioon, että teho voidaan ekstrapoloida samankokoisista aikuisista. Sen sijaan atsitromysiinin tehoa MAC-infektioiden ehkäisyssä tai hoidossa ei ole osoitettu lapsilla.

Nykyisiin suosituksiin kuuluu atsitromysiinin käyttö 500 tai 600 mg:n annoksena kerran päivässä yhdessä muiden mykobakteerilääkkeiden kanssa. Sen vuoksi annostussuositus on mukautettava vastaavassa valmisteyhteenvedossa saatavilla oleviin vahvuuksiin (ts. vaihdettava 500 mg:aan tai säilytettävä 600 mg:n annos kerran päivässä).

Atsitromysiinihoidon kesto käyttöaihehoidossa ja MAC:n ennaltaehkäisyssä riippuu erilaisista potilaskohtaisista tekijöistä (esim. ART, CD4-solujen määrä, turvallisuus ja siedettävyyden atsitromysiinihoidon aikana, muut opportunistiset infektiot), jotka hoitavan lääkärin on otettava huomioon. Edellä esitetyn perusteella ja ottaen huomioon, että 4.2 kohdassa on seuraavat tiedot: ”Hoito-ohjelmia, annoksia ja hoidon kestoja on tarkasteltava kunkin käyttöaiheen päivitettyissä hoitosuosituksissa suositellulla tavalla.” Atsitromysiinihoidon kesto näiden kahden käyttöaiheen osalta ei ole mukana kohdassa 4.2.

Lisäksi kumpikin käyttöaihe sisällytettiin nestemäisinä suun kautta annettavien valmisteiden valmisteyhteenvedoon aikuisilla ja vähintään 45 kg painavilla nuorilla vain, jos he eivät pysty nielemään kiinteitä lääkemuotoja.

Alle 12-vuotiaiden lasten osalta ei ole vahvistettu turvallisuutta ja tehoa MAC:n ennaltaehkäisyssä tai hoidossa. Pediatrien farmakokineettisten tietojen mukaan annos 20 mg/kg vastaa aikuisten annosta 1 200 mg, mutta C_{max} -arvo on suurempi. Kun otetaan huomioon, että tällä hetkellä HIV-infektion saaneille lapsille suositellaan multiterapian aloittamista heti, kun diagnoosi on tehty, ja että pitkäaikaisen atsitromysiinihoidon tarve voi olla mahdollinen, MAC-infektion ennaltaehkäisyyn tai hoitoon tarkoitettua käyttöaihetta ei pidetä asianmukaisena lapsille.

Edellä mainitun perusteella, ottaen huomioon saatavilla olevat tehotiedot ja atsitromysiinin tunnetun turvallisuusprofiilin, lääkevalmistekomitea päätteli, että atsitromysiiniä sisältävien lääkkeiden hyöty-riskisuhde on atsitromysiinin osalta positiivinen seuraavissa:

- Levinneen *Mycobacterium avium* complex (DMAC) -infektion hoito henkilöillä, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio, yhdessä etambutolin kanssa

- *Mycobacterium avium* complex (MAC) -infektioiden ennaltaehkäisevä hoito niillä HIV-potilailla, joiden immuunivasteen palautuminen on riittämätöntä.

Tämä koskee aikuisia ja nuoria, jotka painavat vähintään 45 kg, 600 mg:n tabletilla (ja 500 mg:n tabletilla, jos se on jo hyväksytty), sekä vähintään 45 kg painavien aikuisten ja nuorten dispergoituvia tabletteja sekä nestemäisiä suun kautta valmistettavia valmisteita aikuisilla ja vähintään 45 kg painavilla nuorilla, jotka eivät pysty nielemään kiinteitä lääkemuotoja.

Seuraavien käyttöaiheiden osalta atsitromysiiniä sisältävien suun kautta otettavien valmisteiden hyöty-riskisuhdetta pidettiin kuitenkin **negatiivisena**, ja ne on poistettava niiden valmisteiden valmistetiedoista, joissa ne tällä hetkellä esiintyvät:

Keskivaikea akne

Atsitromysiini hyväksyttiin tähän käyttöaiheeseen hyvin harvoissa jäsenvaltioissa. Ajan myötä antibioottien merkitys aknen hoidossa on kuitenkin muuttunut. Nykyisin suun kautta otettavia antibiootteja pidetään yleisesti osana hoito-ohjelmaa toisen tai kolmannen linjan hoitona potilailla,

joilla aikaisemmat hoidot eivät ole tehonneet. Vaikka saatavilla on tietoa, joka viittaa jonkinasteiseen tehoon keskivaikean aknen hoidossa atsitromysiinillä, sen käyttö 9–12 viikon ajan ja sen jälkeen on yhdistetty makrolidiresistenssiin *C. acnes* -bakteerissa, joka on osa ihon normaalia mikrobistoa, sekä tämän mikrobiston häiriintymiseen. Lääkevalmistekomitea totesi, että Yhdysvaltojen nykyisten ohjeiden, joihin myös IDWP viittaa, mukaan atsitromysiinillä voi olla vain jäännösrooli kohtalaisen aknen hoidossa, kun tetrasykliinit, kuten doksisykliini tai minosykliini, eivät sovellu käytettäviksi. Sardana et al. (2021) suosittelivat suun kautta otettavan atsitromysiinin käytön rajoittamista aknen hoidossa ottaen huomioon resistenssiriskin, atsitromysiinin käyttöaiheet tärkeissä infektiotauoissa sekä näyttöä sen vähäisestä tehosta aknen hoidossa. Kirjoittajien mukaan siksi suositellaan ensisijaisesti antibioottivapaita hoitomuotoja.

Kun otetaan huomioon terapeuttisen toimintaympäristön muuttuminen ei-mikrobihoitoin, pitkäaikaisen hoidon riski resistenssin valinnan kannalta (jota tukevat uudemmat herkkyystiedot) ja tämän käyttöaiheen tueksi saatavilla oleva riittämätön näyttö, lääkevalmistekomitea totesi IDWP:n ohjeiden mukaisesti, että atsitromysiiniä sisältävien lääkkeiden hyöty-riskisuhde kohtalaisen aknen hoidossa on negatiivinen.

***Helicobacter pylori*in hävittäminen**

H. pylori-infektioiden hoito on vakiintunut nykyisissä hoito-ohjeissa, ja viime aikoina ensilinjan empiirisenä hoitona käytetään pääasiassa bismuttiin perustuvaa nelilääkityshoitoa (eli PPI, bismutti, tetrasykliini, metronidatsoli). Atsitromysiiniä ei ole lueteltu eurooppalaisissa tai kansainvälisissä hoitosuosituksissa *H. pylori* -infektion hoidossa, ja tämä käyttöaihe hyväksyttiin kahdessa jäsenvaltiossa. Sellaisia hoito-ohjelmia tulisi käyttää, jotka ovat satunnaistetuissa, kontrolloiduissa hoitokokeissa saavuttaneet hoitoaikomusanalyysissä vähintään 80 %:n hävittämistuloksen.

Tähän mennessä kliininen näyttö, joka tukee makrolidien käyttöä tällaisessa käyttöaiheessa, perustui vain klaritromysiiniin, joka on tämän käyttöaiheen hoitosuosituksen ainutlaatuinen makrolidiosa. Koska tutkimus SUM-AD-05-97-HR-2 oli suunniteltu niin, että se sisälsi atsitromysiiniä kummassakin haarassa, eikä siinä näin ollen verrattu atsitromysiiniä vakiintuneeseen vakiohoitoon ilman atsitromysiiniä, tätä tutkimusta ei pidetä riittävänä tukemaan atsitromysiinin tehoa *H. pylori* -infektion hävittämisessä. Vaikka tietoja atsitromysiinin kliinisestä tehosta osana *H. pylori*in hävittämistä koskevaa hoitojärjestelmää on saatavilla, tuoreemman tieteellisen kirjallisuuden tarkastelu osoittaa, että yhdistelmien, annosten ja hoitojen kestojen heterogeenisuus kaikissa julkaistuissa tutkimuksissa (hävitysaste on 15–90 prosenttia) on sellainen, että atsitromysiinin hävittämistä ≥ 80 prosenttia *H. pylori*in hävittämiseen tarkoitetun hoitojärjestelmän osana ei voida pitää riittävällä tavalla osoitettuna. Satunnaistetuista kliinisistä tutkimuksista ei ole kaiken kaikkiaan saatavilla riittävästi mikrobiologista tai kliinistä näyttöä, joka tukisi atsitromysiinin tehoa *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) -bakteerin aiheuttamissa gastro-duodenaalisissa infektioiden.

Edellä esitetyn perusteella ja ottaen huomioon klaritromysiinin lisääntynyt resistenssi *H. pylori* -bakteerille sekä suuren ristiresistenssin makrolidien välillä, lääkevalmistekomitea katsoi IDWP:n ohjeiden mukaisesti, että atsitromysiinin hyöty-riskisuhde *H. pylori* -infektioiden hoidossa on negatiivinen.

Eosinofiilisen ja ei-eosinofiilisen astman pahenemisen estäminen

Atsitromysiinin käytön tukemiseksi tälle käyttöaiheelle on tehty erilaisia kliinisiä tutkimuksia, myös muiden hoitojen kanssa, ja tulokset ovat ristiriitaisia. Tämä käyttöaihe hyväksyttiin alun perin hyvin harvoissa jäsenvaltiossa satunnaistetun ja kaksoissokkotutkimuksen perusteella. Tutkimuksessa arvioitiin tätä järjestelmää lisänä eosinofiilisen ja ei-eosinofiilisen astman pahenemisen ehkäisemiseksi aikuisilla potilailla, joilla on oireeton astma ja jotka saavat jo keskisuuria ja suuria annoksia inhaloituja glukokortikosteroideja ja pitkäaikaista β -2 agonistia. Kahdessa uudemmassa järjestelmällisessä arvioinnissa ja satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten meta-analyyseissä todettiin kuitenkin,

että lisähoito atsitromysiiniä ei ollut tehokas astman pahenemisvaiheiden ja muiden asiaankuuluvien päätetapahtumien hoidossa.

Siksi lääkevalmistekomitea katsoi IDWP:n lausunnon mukaisesti, että atsitromysiinin hyöty-riskisuhde eosinofiilisen ja ei-eosinofiilisen astman pahenemisen estämisessä on negatiivinen.

Muut muutokset

Lisäksi lääkevalmistekomitea katsoi, että systeemiseen käyttöön tarkoitettujen atsitromysiiniä sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin tarvittiin joitakin lisämuutoksia.

Edellä esitettyjen muutosten lisäksi annostusta ja antotapaa koskevaa kohtaa muokattiin, jotta lääkkeen määrääjille voitiin antaa asianmukaiset ja ajantasaiset ohjeet atsitromysiinin käytöstä. Lääkevalmistekomitea tarkasteli nykyisiä saatavilla olevia tietoja ja yhdenmukaisti atsitromysiinin käyttöön liittyvät vasta-aiheet.

Lääkevalmistekomitea tarkasteli myös olemassa olevia tietoja atsitromysiinin käytön aikana havaituista haittavaikutuksista ja altistumisesta raskauden aikana, ja teki tarkistuksia kohtiin 4.6 ja 4.8 PRAC:n ohjeiden mukaisesti.

Muut muutokset, jotka katsottiin tarpeellisiksi valmistetietojen osalta, koskivat yhteisvaikutuspäivityksiä, tietoja haittatapahtumista ja atsitromysiiniresistenssin yleisyyttä organismeissa, jotka ovat oleellisia käyttöaiheissa, joissa riski-hyötysuhdetta pidetään positiivisena.

Lisäksi valmisteyhteenvedon 5.1 kohdasta poistettiin tiedot, joissa suositeltiin atsitromysiinin käyttöä malarian hoidossa lapsilla tehtyjen tutkimusten perusteella (PT/W/0007/pdWS/001). Kun otetaan huomioon, että atsitromysiiniä ei suositella malarian hoitoon minkään nykyisen hoito-ohjeen nojalla, ja että malarian hoitoon käytettävän atsitromysiinin tutkimusteho on alhainen, lääkevalmistekomitea katsoi, että käyttöaiheesta poikkeavan käytön riski on pieni. Näin ollen tiedot negatiivisista tutkimustuloksista eivät ole enää merkityksellisiä lääkettä määrääville lääkäreille.

Pakkausselostetta muutettiin vastaavasti.

Myyntiluvan haltijoita muistutetaan myös siitä, että heillä on velvollisuus pitää valmistetiedot ajan tasalla. Tämä koskee esimerkiksi ilmoituksia apuaineista, joiden vaikutus tunnetaan, sekä käyttövalmiiksi saattamista ja antamista koskevia ohjeita, erityisesti pullossa olevan oraalisuspensiojauheen osalta.

Lopuksi

Kaiken kaikkiaan lääkevalmistekomitea katsoi, että systeemiseen käyttöön tarkoitettujen atsitromysiiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea tarkasteli systeemiseen käyttöön tarkoitettuja atsitromysiiniä sisältäviä lääkkeitä direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisessa menettelyssä.
- Lääkevalmistekomitea tarkasteli kaikkia saatavilla olevia tietoja, muun muassa kliinisistä tutkimuksista, farmakokinetiikkatutkimuksista, farmakodynaamisista tutkimuksista, epidemiologisista tutkimuksista, herkkyytstesteistä, tieteellisestä kirjallisuudesta ja markkinoille saattamisen jälkeisestä raportoinnista saatuja tietoja, jotka myyntiluvan haltijat toimittivat

kirjallisesti, sekä tartuntatautityöryhmän ja lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) kuulemisen tuloksia.

- Lääkevalmistekomitea katsoi, että käyttöaiheita on muokattava mutta että systeemiseen käyttöön tarkoitettujen atsitromysiiniä sisältävien lääkevalmisteiden teho on edelleen sen riskejä suurempi eri ikäryhmissä käyttöaiheiden mukaan ja ottaen huomioon formulaatioiden erityispiirteet seuraavien sairauksien hoidossa:
 - akuutti streptokokin aiheuttama nielurisatulehdus ja angiina
 - akuutti bakteeriperäinen sinuiitti
 - akuutti bakteeriperäinen välikorvatulehdus
 - kotisyntyinen keuhkokuume
 - akuutit ihon ja ihonalaiskudoksen bakteeri-infektiot
 - vaeltava punoitus (varhainen paikallinen borreliosisi)
 - hampaanvieruspaiseet ja parodontiitti
 - *Chlamydia trachomatis* -bakteerin aiheuttama virtsatietulehdus ja kohdunkaulan tulehdus
 - *Neisseria gonorrhoeae* -bakteerin aiheuttama virtsaputkitulehdus ja kohdunkaulan tulehdus yhdessä toisen sopivan antibakteerisen aineen (esim. keftiaksonin) kanssa
 - *Chlamydia trachomatis* -bakteerin aiheuttama krooninen eturauhastulehdus
 - pehmeä sankkeri
 - laajalle levinnyt *Mycobacterium avium* complex (DMAC) -infektio ihmisillä, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio, yhdessä etambutolin kanssa
 - kroonisen keuhkoputkitulehduksen äkilliset pahenemisvaiheet
 - sisäsynnytintulehdus yhdessä muiden sopivien antibakteeristen aineiden (kuten metronidatsolin) kanssa.

ja *Mycobacterium avium* complex (MAC) -infektion ennaltaehkäisevässä hoidossa HIV-potilailla, joiden immuunivasteen palautuminen on riittämätöntä.

- Lääkevalmistekomitea katsoi kehittyvien hoitostandardien ja pitkäaikaiseen hoitoon liittyvää resistenssiä koskevan huolen osalta, että saatavilla olevat tiedot eivät osoita, että atsitromysiiniä sisältävien lääkevalmisteiden, joita käytetään systeemiseen käyttöön (kohtalaisen) aknen hoidossa ja *Helicobacter pylori* -bakteerin aiheuttamien gastro-duodenaalisten infektioiden hoidossa, hyöty-riskisuhde olisi positiivinen. Lisäksi viimeaikaiset tiedot herättävät vakavia epäilyjä atsitromysiinin tehokkuudesta eosinofiilisen ja ei-eosinofiilisen astman pahenemisen ehkäisemisessä, ja lääkevalmistekomitea totesi, että myös hyöty-riskisuhde on negatiivinen tässä käyttöaiheessa.
- Lääkevalmistekomitea katsoi, että valmistetietoihin on lisättävä uusia varoituksia, jotka koskevat resistenssin kehittymisen mahdollisuutta yleensä, herkkyytestauksen tarvetta ennen sukupuoliteitse tarttuvien infektioiden hoitoa ja tiettyjen taudinaiheuttajien poissulkemista ennen joidenkin näiden infektioiden hoitoa. Muutoin erityiset varoitukset ja varotoimet yhdenmukaistettiin.

- Lääkevalmistekomitea katsoi, että systeemiseen käyttöön tarkoitettujen atsitromysiiniä sisältävien lääkevalmisteiden annostusohjeet on tarkistettava streptokokin aiheuttaman nielurisatulehduksen ja vaeltavan punoituksen osalta, ja tarkennuksia tehtiin eri hyväksyttyjen käyttöaiheiden ja potilasalaryhmien osalta. Lisäksi korostettiin, että hoitosuositukset on otettava huomioon.
- Lääkevalmistekomitea arvioi myös nykyiset tiedot atsitromysiiniä sisältävien systeemisesti käytettävien lääkevalmisteiden käytön yhteydessä havaituista haittavaikutuksista ja päätti, että vaaditut päivitykset tiedot huomioivat riittäväällä tavalla.
- Lopuksi lääkevalmistekomitea suositteli, että haittatapahtumia koskeva kohta ja valmisteiden raskautta ja imetystä koskevat suositukset päivitetään vastaamaan saatavilla olevia kliinisiä ja ei-kliinisiä tietoja raskaudenaikaisesta altistumisesta. Myös valmistetiedoissa olevat yhteisvaikutukset sekä farmakokineettiset ja farmakodynaamiset tiedot oli päivitettävä.

Lääkevalmistekomitean lausunto

Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoo, että systeemiseen käyttöön tarkoitettujen atsitromysiiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset. Näin ollen lääkevalmistekomitea suosittelee, että systeemiseen käyttöön tarkoitettujen atsitromysiiniä sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan.