

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Dostupni podatci o potrošnji pokazuju da se upotreba azitromicina posljednjih godina povećala, među ostalim tijekom pandemije bolesti COVID-19 te je azitromicin uključen u kategoriju Svjetske zdravstvene organizacije WATCH, u kojoj se navodi da bi *tim lijekovima trebalo dati prednost kao ključnim ciljevima programa upravljanja i praćenja*. Istodobno postoji sve veća globalna prevalencija rezistencije na azitromicin u nekoliko patogena relevantnih za odobrene indikacije.

Osim toga, postoje znatne razlike između informacija za lijekove koji sadrže azitromicin diljem EU-a/EGP-a, posebno u odobrenim indikacijama i doziranju, ali i u drugim dijelovima informacija o lijeku. Nekoliko indikacija moglo bi se smatrati preširokim, što bi moglo potaknuti prekomjernu primjenu i razvoj rezistencije. Nadalje, ove indikacije nisu u skladu s preporukama u postojećim EMA-inim smjernicama o procjeni lijekova indiciranih za liječenje bakterijskih infekcija (CPMP/EWP/558/95 Rev 3).

U okviru ovog postupka upućivanja CHMP je analizirao sve dostupne podatke koji se odnose na djelotvornost i sigurnost odobrenih indikacija za lijekove koji sadrže intravenski i oralni azitromicin, uključujući iz kliničkih ispitivanja, farmakokinetičkih i farmakodinamičkih ispitivanja, epidemioloških ispitivanja, ispitivanja osjetljivosti, znanstvene literature i izvješća nakon stavljanja lijeka u promet, informacije o razvoju rezistencije na patogene relevantne za odobrene indikacije u EU-u te procjenu rizika o vjerojatnosti razvoja rezistencije tijekom liječenja, kao i preporuke u postojećim nacionalnim i europskim smjernicama za liječenje, s obzirom na to da je 1. azitromicin Svjetska zdravstvena organizacija svrstala u kategoriju WATCH, 2. podatci upućuju na prekomjernu primjenu sistemskog azitromicina i 3. povećanje rezistencije na azitromicin utvrđeno je u EU-u. CHMP se o tom pitanju također savjetovao s Radnom skupinom za zarazne bolesti (IDWP) i Odborom za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC).

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene

U pogledu potencijalne potrebe za ograničavanjem indikacija azitromicina na primjenu druge linije IDWP je istaknuo da se, s jedne strane, standardna rečenica u dijelu 4.1. sažetka opisa svojstava lijeka *„Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih sredstava.”* u dovoljnoj mjeri odnosi na potrebu da se pri odabiru antibakterijskog sredstva konzultira nacionalne ili međunarodne smjernice za liječenje, kao i dostupne regionalne/nacionalne informacije o antimikrobnoj rezistenciji koje daju liječnici koji propisuju lijek. S druge strane, primijećeno je da je ta standardna rečenica već dugi niz godina uvrštena u sažetak opisa svojstava lijekova koji sadrže azitromicin i da, unatoč tome, podatci o potrošnji upućuju na to da se azitromicin propisuje preširoko i prečesto, pri čemu je u nekim državama članicama otkrivena sve veća rezistencija bakterija na azitromicin. Međutim, s obzirom na nisku razinu zabrinutosti u pogledu sigurnosti i činjenicu da se ne može razumno utvrditi nikakav prag srednje razine rezistencije iznad koje indikacija prvog reda više ne bi bila primjenjiva, CHMP je smatrao da postojeći podatci nisu dovoljni da bi se potkrijepilo ograničenje indikacija na drugu liniju. Kako bi se zadržala učinkovitost i sigurnost primjene lijekova koji sadrže azitromicin u njihovim terapijskim indikacijama koje su dodatno opisane u nastavku, smatralo se prikladnijim uključiti sljedeće upozorenje u dio 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka: *„Mogućnost pojave rezistencije: Azitromicin bi mogao pogodovati razvoju rezistencije zbog povezanih dugotrajnih i sve nižih razina u plazmi i tkivima nakon okončanja liječenja (vidjeti dio 5.2.). Liječenje azitromicinom treba započeti tek nakon pažljive procjene koristi i rizika, uzimajući u obzir lokalnu prevalenciju rezistencije, te kada nisu indicirani preporučeni režimi liječenja.”* To je dopunjeno odgovarajućim opisima u dijelu 5.2. sažetka opisa svojstava lijeka na temelju postojećih podataka.

Osim toga, relevantno za sve indikacije, a posebno u slučaju spolno prenosivih bolesti zbog brzih promjena u okruženju liječenja i važnosti koju neuspjelo liječenje može imati sa stajališta javnog

zdravstva, u dio 4.2. uključena je sljedeća rečenica: „Potrebno je uzeti u obzir režime liječenja, doze i trajanje liječenja kako je preporučeno u ažuriranim smjernicama za liječenje za svaku indikaciju.”

Nakon preispitivanja svih dostupnih podataka i uzimajući u obzir postojeće preporuke u pogledu kliničkih smjernica, CHMP je općenito smatrao da je azitromicin i dalje važna terapijska opcija u većini terapijskih indikacija. CHMP je zaključio da je omjer koristi i rizika lijekova za sistemsku primjenu koji sadrže azitromicin **pozitivan** u sljedećim terapijskim indikacijama, ali je neke od njih trebalo preformulirati kako je navedeno u nastavku:

Infekcije donjih dišnih putova

CHMP je preispitao podatke koji odgovaraju toj širokoj indikaciji s ciljem njezina poboljšanja i određivanja stanja u kojima je omjer koristi i rizika azitromicina pozitivan.

Upala pluća stečena u zajednici (CAP)

Iako postoji dovoljno dokaza kojima se potvrđuje djelotvornost oralnog azitromicina u svim populacijama, za pedijatrijske pacijente s CAP-om za intravensku formulaciju nisu dostupni klinički podatci. Stoga je CHMP zaključio da je omjer koristi i rizika pozitivan za lijekove koji sadrže azitromicin u indikaciji CAP-a za krute oralne formulacije u odraslih i adolescenata težine najmanje 45 kg, raspadljive tablete u odraslih i adolescenata težine najmanje 45 kg, tekućih oralnih formulacija u pedijatrijskih bolesnika u dobi od šest mjeseci i starijih tjelesne težine manje od 45 kg te odraslih i adolescenata težine najmanje 45 kg koji ne mogu progutati krute farmaceutske oblike i intravenske formulacije u odraslih.

U pogledu atipične upale pluća, CHMP se složio sa zaključcima IDWP-a da indikacija CAP obuhvaća i atipične i tipične organizme te stoga atipičnu upalu pluća ne treba navesti u dijelu sažetka opisa svojstava lijeka koji se odnosi na indikacije.

Akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa (AECB)

CHMP se složio s IDWP-om da je azitromicin učinkovit u liječenju AECB-a, no zatražio je da se indikacija AECB ograniči samo na odrasle, u kojih je praktički jedino dijagnosticirana. Stoga, uzimajući u obzir dostupne podatke o djelotvornosti u pogledu poznatog sigurnosnog profila za azitromicin, omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže azitromicin u indikaciji AECB-a pozitivan je za krute oralne formulacije u odraslih težine najmanje 45 kg, raspadljive tablete u odraslih težine najmanje 45 kg i tekućih oralnih formulacija u odraslih težine najmanje 45 kg koji ne mogu progutati čvrste farmaceutske oblike.

Ostale infekcije donjeg dišnog sustava

Indikacija „akutni bronhitis” navedena u informacijama o lijeku na početku ovog postupka obuhvaćena je širokim pojmom infekcija donjeg dišnog sustava. Međutim, novije preispitivanje pokazalo je samo ograničene dokaze i male koristi u pogledu kašlja i razine aktivnosti u bolesnika s akutnim bronhitisom. Postojeće smjernice upućuju na to da se opći antibiotici, uključujući azitromicin, ne smiju rutinski davati odraslima i djeci s akutnim bronhitisom.

Što se tiče „egzacerbacije bronhiektazije (AEB)”, to inicijalno nije bilo izričito navedeno u informacijama o lijeku. Osim toga, u Europskim smjernicama za liječenje infekcija donjeg dišnog sustava u odraslih (Woodhead i dr., 2005.) makrolidni antibiotici se ne preporučuju za liječenje AEB-a. Umjesto toga, u Smjernicama Europskog respiratornog društva za upravljanje bronhiektazijom odraslih (Polverino et al., 2017.) predlaže se dugoročno liječenje makrolidima u određenim okolnostima koje, međutim, nisu obuhvaćene trenutačno odobrenim režimima doziranja i mogu dovesti do visoke razine rezistencije na makrolide.

Stoga je CHMP, u skladu s preporukom IDWP-a, smatrao da bi tekst indikacija u sklopu infekcija donjeg dišnog sustava trebao biti ograničen na AECB i CAP (uključujući atipičnu upalu pluća).

Infekcije gornjih dišnih putova

CHMP je u okviru ove široke indikacije preispitao podatke relevantne za streptokokne infekcije gornjih dišnih putova u ispitivanjima tonzilitisa, faringitisa i bakterijskog sinusitisa s ciljem njihova ažuriranja te specifikiranja za koja je stanja omjer koristi i rizika azitromicina pozitivan.

Akutni streptokokni tonzilitis i faringitis

CHMP je zaključio da omjer koristi i rizika ostaje pozitivan za lijekove koji sadrže azitromicin u liječenju akutnog streptokoknog tonzilitisa i faringitisa za krute oralne formulacije u odraslih i adolescenata tjelesne težine najmanje 45 kg, raspadljive tablete u odraslih i adolescenata tjelesne težine najmanje 45 kg, tekućih oralnih formulacija u pedijatrijskih bolesnika u dobi od šest mjeseci i starijih tjelesne težine manje od 45 kg te odraslih i adolescenata tjelesne težine najmanje 45 kg koji ne mogu progutati čvrste farmaceutske oblike. Međutim, u provedenim pedijatrijskim ispitivanjima pokazalo se da se režimom doziranja od 10 mg/kg tijekom tri dana postiže sličan klinički odgovor, ali slabije bakteriološko iskorjenjivanje u odnosu na režim od 12 mg/kg tijekom pet dana. Stoga je režim doziranja od 10 mg/kg tijekom tri dana potrebno maknuti iz dijela 4.2. sažetka opisa svojstava lijeka, tako da su dva režima doziranja koja je potrebno navesti za akutni streptokokni faringotonzilitis 20 mg/kg tijekom tri dana ili 12 mg/kg tijekom pet dana.

Akutni bakterijski sinusitis

CHMP je zaključio da je omjer koristi i rizika pozitivan za lijekove koji sadrže azitromicin u liječenju akutnog bakterijskog sinusitisa za krute oralne formulacije u odraslih i adolescenata težine najmanje 45 kg, raspadljive tablete u odraslih i adolescenata težine najmanje 45 kg, tekućih oralnih formulacija u pedijatrijskih bolesnika u dobi od šest mjeseci i starijih tjelesne težine manje od 45 kg te odraslih i adolescenata težine najmanje 45 kg koji ne mogu progutati krute farmaceutske oblike.

Akutna upala srednjeg uha

Podatci dobiveni iz randomiziranih kliničkih ispitivanja, mikrobioloških podataka i podataka iz literature ukazuju na to da je azitromicin djelotvoran u liječenju akutne upale srednjeg uha (otitis media) u djece i usporediv je s djelotvornošću amoksicilina ili amoksicilina/klavulanata.

Budući da je akutna upala srednjeg uha neuobičajena u odraslih i da komplikacije mogu biti teške, preporučuje se da se uz analgetičku terapiju sve odrasle bolesnike s akutnom upalom srednjeg uha liječi antibioticima. U malobrojnim dostupnim objavljenim podacima amoksicilin ili amoksicilin/klavulanska kiselina, nakon čega slijede cefalosporini, preporučuju se kao prva linija liječenja.

Postojeće smjernice za liječenje dosljedne su u pogledu uvrštavanja amoksicilina kao lijeka prvog izbora. Kombinacija s klavulanskom kiselinom potrebna je samo u regijama s povećanim nastajanjem β -laktamaze *Haemophilus influenzae* ili *Moraxella catarrhalis*. U postojećim kliničkim smjernicama makrolidi, kao što je azitromicin, uzimaju se u obzir samo u bolesnika s alergijom na penicilin.

Valja napomenuti da je azitromicin jedan od češćih antibiotika koji propisuju pedijatri, osobito za infekcije dišnog sustava i akutnu upalu srednjeg uha, jer se azitromicin lako primjenjuje kod djece kao oralna suspenzija, s doziranjem jedanput na dan tijekom relativno kratkog trajanja liječenja (od tri do pet dana) i povoljnim profilom nuspojava. Međutim, potrebno je pažljivo razmotriti odluku o tome treba li uopće primjenjivati antibiotik za liječenje akutne bakterijske upale srednjeg uha u djece. Zbog visoke stope spontanog izlječenja akutne upale srednjeg uha u pedijatrijskoj populaciji od gotovo 80 %, korist antibiotika treba procijeniti pojedinačno u odnosu na njegove rizike, uključujući rizik od odabira rezistentnijih bakterija na pojedinačnoj i kolektivnoj razini. Međutim, glavni su problemi s primjenom azitromicina za liječenje akutne upale srednjeg uha opetovani rezistentni pneumokokni sojevi i neoptimalna klinička djelotvornost protiv *H. influenzae*, utvrđena razinama iskorjenjivanja

bakterija u tekućini srednjeg uha (Ovetchkine et al., 2013.). Visoke i rastuće stope rezistencije od više od 30 % opisane su za infekcije uzrokovane izolatima *Streptococcus pneumonia* na makrolide, uključujući azitromicin, dok je CHMP primijetio da je *Streptococcus pneumoniae* najuobičajeniji bakterijski patogen akutne upale srednjeg uha u djece i odraslih.

Kako je prethodno objašnjeno, u pogledu ravnoteže smatra se da dodatno ograničenje nije opravdano u dijelu 4.1. sažetka opisa svojstava lijeka, uz dodavanje novog upozorenja o rezistenciji u dijelu 4.4. S obzirom na dostupne podatke o djelotvornosti u pogledu poznatog sigurnosnog profila za azitromicin te na temelju savjeta IDWP-a, CHMP je zaključio da omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže azitromicin u liječenju akutne bakterijske upale srednjeg uha ostaje pozitivan za krute oralne formulacije u odraslih i adolescenata težine najmanje 45 kg, raspadljive tablete u odraslih i adolescenata težine najmanje 45 kg, tekućih oralnih formulacija u pedijatrijskih bolesnika u dobi od šest mjeseci i starijih tjelesne težine manje od 45 kg te odraslih i adolescenata težine najmanje 45 kg koji ne mogu progutati krute farmaceutske oblike.

Međutim, CHMP je primijetio da se u kliničkim smjernicama ne preporučuje profilaksa / liječenje opetovane akutne upale srednjeg uha koja nije prethodno navedena kao indikacija. Uzimajući u obzir ograničene dostupne podatke koji govore u prilog primjeni azitromicina u antibiotskoj profilaksi/liječenju opetovanih akutnih upala srednjeg uha te u skladu s tekstom koji je za tu indikaciju predložio IDWP, odlučeno je da se to izostavi iz indikacije akutne upale srednjeg uha.

Akutne bakterijske infekcije kože i kožnih struktura (ABSSI)

S obzirom na dostupne podatke o djelotvornosti u pogledu poznatog sigurnosnog profila za azitromicin, CHMP je zaključio da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže azitromicin u indikaciji ABSSI pozitivan za krute oralne formulacije u odraslih i adolescenata težine najmanje 45 kg, raspadljive tablete u odraslih i adolescenata težine najmanje 45 kg, tekućih oralnih formulacija u pedijatrijskih bolesnika u dobi od šest mjeseci i starijih tjelesne težine manje od 45 kg te odraslih i adolescenata težine najmanje 45 kg koji ne mogu progutati krute farmaceutske oblike. U dijelu 5.1. *S. aureus* naveden je u okviru organizama kod kojih bi stečena rezistencija mogla biti problem. Međutim, kako je prethodno objašnjeno, u dijelu 4.1. sažetka opisa svojstava lijeka nije se smatralo opravdanim nikakvo dodatno ograničenje s obzirom na to da je u dijelu 4.4. dodano novo upozorenje o rezistenciji.

Erythema migrans (rano lokalizirana lajmska bolest)

Uzimajući u obzir dostupne podatke o djelotvornosti u pogledu poznatog sigurnosnog profila za azitromicin, CHMP je zaključio da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže azitromicin u liječenju erytheme migrans (rano lokalizirane lajmske bolesti) ostaje pozitivan za krute oralne formulacije u odraslih i adolescenata težine najmanje 45 kg, raspadljive tablete u odraslih i adolescenata težine najmanje 45 kg, tekućih oralnih formulacija u pedijatrijskih bolesnika u dobi od šest mjeseci i starijih tjelesne težine manje od 45 kg te odraslih i adolescenata težine najmanje 45 kg koji ne mogu progutati krute farmaceutske oblike. Nadalje, budući da se u novijim ispitivanjima i nedavnim smjernicama za liječenje u EU-u i SAD-u preporučuje dulje liječenje azitromicinom kod erytheme migrans, CHMP je smatrao da bi trajanje liječenja trebalo produljiti s 5 na 10 dana u preporukama za doziranje u dijelu 4.2. sažetka opisa svojstava lijeka.

Parodontalni apscesi i parodontitis

CHMP je preispitao podatke koji odgovaraju širokoj indikaciji stomatoloških/odontostomatoloških infekcija kako bi ih poboljšao i naveo za koje je utvrđene bolesti omjer koristi i rizika azitromicina pozitivan. Indikacija „infekcije zuba“ bila je prisutna u nekim sažetcima opisa svojstava lijeka, dok su „parodontalni apscesi i parodontitis“ već bili uključeni u druge informacije o lijeku. Većina kliničkih ispitivanja provedena je za parodontalne apscese i parodontitis. CHMP je, u skladu s mišljenjem IDWP-

a, općenito zaključio da su u području stomatoloških infekcija lijekovi koji sadrže azitromicin djelotvorni u indikacijama parodontalnog apscesa i parodontitisa.

Međutim, u smjernicama je istaknuto da antibiotike treba primjenjivati samo kao dodatak mehaničkom uklanjanju krvarenja i da je dobra oralna higijena ključna za dugoročni uspjeh, stoga stomatolozi trebaju proučiti lokalne službene smjernice u skladu s preporukom iz dijela 4.1. Osim toga, istaknuto je ograničeno antibakterijsko djelovanje azitromicina na organizme skupine *Bacteroides fragilis*, što je dovelo do uvrštenja tvari *Bacteroides* spp. na popis organizama čija stečena rezistencija može predstavljati problem u dijelu 5.1. sažetka opisa svojstava lijeka.

S obzirom na prethodno navedeno i uzimajući u obzir dostupne podatke o djelotvornosti u pogledu poznatog sigurnosnog profila za azitromicin, CHMP je zaključio da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže azitromicin pozitivan za liječenje parodontalnih apscesa i parodontitisa za krute oralne formulacije u odraslih i adolescenata težine najmanje 45 kg, raspadljive tablete u odraslih i adolescenata težine najmanje 45 kg, tekućih oralnih formulacija u pedijatrijskih bolesnika u dobi od šest mjeseci i starijih tjelesne težine manje od 45 kg te odraslih i adolescenata težine najmanje 45 kg koji ne mogu progutati krute farmaceutske oblike.

Spolno prenosive bolesti uzrokovane bakterijama *C. trachomatis*, *N. gonoreja* ili *M. genitalium* (uretritis, cervicitis, kronični prostatitis)

CHMP je preispitao podatke koji podržavaju omjer koristi i rizika azitromicina u liječenju tih stanja uzrokovanih bakterijom *C. trachomatis* i *N. gonorrhoea*. Ti su razlozi također uzeti u obzir kada su uzrokovani bakterijom *M. genitalium*, iako se na nju nije izričito upućivalo u postojećim indikacijama.

Klinički podatci pokazali su da je azitromicin općenito djelotvoran kao jednokratna peroralna doza od 2 g za liječenje akutnog gonokoknog uretritisa/cervicitisa. Međutim, u Europskoj smjernici za dijagnosticiranje i liječenje gonoreje u odraslih (2020.) preporučuje se da se azitromicin daje u kombinaciji s ceftriaksonom kada se primjenjuje za gonokokne infekcije. Ne preporučuje se primjena azitromicina kao monoterapije za liječenje urogenitalnih infekcija uzrokovanih organizmom *Neisseria gonorrhoeae*, osim ako se dokaže da je organizam osjetljiv. Kada su dostupne neposredne laboratorijske procjene (npr. bojenje po Gramu) uzoraka uretre, empirijsko liječenje gonokoknog uretritisa uključuje ceftriakson.

U skladu s prijedlogom IDWP-a CHMP je smatrao da bi u dio 4.4. trebalo dodati upozorenje kako bi se uzela u obzir činjenica da je vrlo vjerojatno da će *Neisseria gonorrhoeae* biti rezistentna na makrolide, uključujući azitromicin. Stoga se azitromicin ne preporučuje za liječenje nekomplikirane gonoreje i upalne bolesti zdjelice, osim ako laboratorijski rezultati potvrde osjetljivost organizma na azitromicin. Ako se ne liječi ili se ne liječi optimalno, to stanje može dovesti do kasnijeg razvoja komplikacija kao što su neplodnost i ektopična trudnoća. Izjava je povezana s tekstom na početku dijela 4.1., a samo se upozorenje odnosi na dio 5.1. sažetka opisa svojstava lijeka, u kojem je *Neisseria gonorrhoeae* navedena u tablici u kojoj su navedeni organizmi čija stečena rezistencija može predstavljati problem.

U pogledu klamidijskog uretritisa/cervicitisa, ranija ispitivanja i noviji podatci iz literature pokazali su da je jedna doza azitromicina jednako sigurna i učinkovita kao standardni režim doksiciklina u trajanju od sedam dana.

Kad je riječ o kroničnom prostatitisu, poznato je da azitromicin pokazuje *in vitro* djelovanje protiv bakterije *Chlamydia trachomatis*. Stoga prema savjetu IDWP-a tu indikaciju treba ograničiti na dotični patogen. Djelotvornost je potkrijepljena i dostupnim kliničkim podacima.

Iako uretritis i cervicitis zbog bakterije *M. genitalium* nisu navedeni u indikacijama, mogu se smatrati dijelom široke indikacije uključene u neke sažetke opisa svojstava lijeka u obliku „mikoplazmoze”. Na temelju dostupnih smjernica EU-a o liječenju IDWP je predložio da ga se izričito uključi u odobrenu

indikaciju za lijekove koji sadrže azitromicin odgovarajućeg farmaceutskog oblika i jačine, s petodnevnom ciklusom liječenja. Međutim, CHMP to nije podržao s obzirom na već visoke stope selekcije za rezistentne mutacije i novije podatke koji upućuju na smanjenu djelotvornost (Mitjà et al., 2023.). Nadalje, s obzirom na to da testiranje na *M. genitalium* možda nije široko dostupno i zbog visokog rizika od razvoja rezistencije u tom organizmu, u dio 4.4. dodano je upozorenje o istodobnoj urogenitalnoj infekciji bakterijom *Mycoplasma genitalium* koju treba isključiti prije razmatranja liječenja uretritisa i cervicitisa uzrokovanih bakterijama *N. gonorrhoeae* ili *C. trachomatis* u skladu s režimima jednokratne doze.

Uzimajući u obzir dostupne podatke o djelotvornosti u pogledu poznatog sigurnosnog profila za azitromicin, CHMP je zaključio da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže azitromicin pozitivan za liječenje uretritisa i cervicitisa uzrokovanih bakterijama *Chlamydia trachomatis* ili *Neisseria gonorrhoeae* (potonji u kombinaciji s drugim odgovarajućim antibakterijskim sredstvom (npr. ceftriaksonom)) i kroničnog prostatitisa uzrokovano bakterijom *Chlamydia trachomatis* za krute oralne formulacije u odraslih i adolescenata težine najmanje 45 kg, raspadljive tablete u odraslih i adolescenata težine najmanje 45 kg i tekućih oralnih formulacija u odraslih i adolescenata težine najmanje 45 kg koji ne mogu progutati krute farmaceutske oblike.

Čankroid

Liječenje nekomplikiranih infekcija urogenitalnog područja bakterijom *Haemophilus ducreyi* oralnim azitromicinom u dovoljnoj je mjeri potkrijepljeno dostupnim podacima. CHMP je zaključio da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže azitromicin pozitivan u liječenju čankroida za krute oralne formulacije u odraslih i adolescenata težine najmanje 45 kg, raspadljive tablete u odraslih i adolescenata težine najmanje 45 kg i tekućih oralnih formulacija u odraslih i adolescenata težine najmanje 45 kg koji ne mogu progutati krute farmaceutske oblike.

Upalna bolest zdjelice (PID) u kombinaciji s drugim odgovarajućim antibakterijskim sredstvima (npr. metronidazolom)

Klinička ispitivanja pokazala su sličnu djelotvornost azitromicina kao monoterapije ili u kombinaciji za liječenje PID-a u usporedbi s drugim antibioticima. Međutim, na temelju postojećih kliničkih smjernica uloga azitromicina u liječenju PID-a ograničena je s obzirom na to da se preporučuje samo kao dio alternativnih režima. Osim toga, rijetko se preporučuje monoterapija azitromicinom i postoji opći trend dodavanja metronidazola svim režimima za liječenje PID-a. Indikacija PID ograničena je samo na odrasle, s obzirom na to da ne postoji relevantna primjena azitromicina za liječenje upalne bolesti zdjelice u djevojčica mlađih od 12 godina te da sigurnost i djelotvornost u adolescentica nisu utvrđene.

Kako je prethodno objašnjeno u vezi s drugim spolno prenosivim bolestima, s obzirom na izvještene povećane stope rezistencije za *Neisseria gonorrhoeae*, CHMP je podržao prijedlog IDWP-a da se uključi izjava kojom se upozorava na empirijsko liječenje azitromicinom i naglašava potreba za testiranjem osjetljivosti.

Ako se azitromicin primjenjuje za liječenje PID-a (koji se preporučuje samo kao dio alternativnih režima ili u vrlo konkretnim situacijama), liječenje uvijek treba započeti intravenski. Iako je sažetkom opisa svojstava lijeka za intravensku formulaciju predviđena mogućnost prelaska na oralne formulacije za nastavak liječenja, u dijelu 4.1. tih sažetaka opisa svojstava lijeka PID nije naveden. Uzimajući u obzir dostupne popratne podatke, CHMP je stoga smatrao da bi sažetak opisa svojstava lijeka za oralne formulacije trebalo uskladiti s postojećim preporukama u sažetku opisa svojstava lijeka za intravenske formulacije.

S obzirom na prethodno navedeno i uzimajući u obzir dostupne podatke o djelotvornosti u pogledu poznatog sigurnosnog profila za azitromicin, CHMP je potvrdio da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže azitromicin pozitivan u liječenju PID-a u kombinaciji s drugim odgovarajućim antibakterijskim

sredstvima u odraslih za intravensku formulaciju te kao nastavak liječenja intravenskim azitromicinom u oralnim krutim formulacijama, uključujući raspadljive tablete.

Raširena infekcija kompleksom *Mycobacterium avium* (DMAC) u osoba s uznapređovalom infekcijom HIV-om, u kombinaciji s etambutolom i profilaksa infekcije kompleksom *Mycobacterium avium* (MAC) u osoba oboljelih od HIV-a s neodgovarajućim oporavkom imunosnog sustava

Očekuje se da će se te indikacije javljati vrlo rijetko s obzirom na postojeće preporuke za liječenje HIV-a i dostupnost snažnih antiretrovirusnih režima.

Primjenom pristupa testiranja i liječenja vrlo snažnim kombiniranim antiretrovirusnim režimima znatno je smanjena vjerojatnost oportunističkih infekcija zahvaljujući odgovarajućoj i trajnoj obnovi imunosnog sustava. Slijedom toga se profilaksa više ne preporučuje ako je pokrenuta antiretrovirusna terapija u skladu sa smjernicama EU-a za liječenje (EACS, 2023.). Međutim, u nekoliko bolesnika koji imaju sojeve rezistentne na više lijekova bez optimalnog terapijskog liječenja, potreba za profilaksom i dalje se smatra relevantnom u osoba koje žive s HIV-om (PLWHIV) s brojem CD4 < 50 stanica/ μ l, koje ostaju viremične na antiretrovirusnoj terapiji i stoga tu indikaciju stoga treba ograničiti na dotične bolesnike.

S obzirom na preporučeno doziranje od 1200 mg jednom tjedno za profilaksu MAC-a, potrebna je dostupnost jačine od 600 mg. Međutim, budući da ta jačina nije općenito dostupna, doziranje je potrebno ažurirati na 1250 mg jedanput tjedno (u skladu s verzijom smjernica EACS-a 12.0. iz listopada 2023.) u sažetcima opisa svojstava lijeka, uključujući tu indikaciju, ali bez informacija o odgovarajućoj jačini.

U pogledu *liječenja* raširenog MAC-a, kliničkim podacima utvrđena je usporediva djelotvornost azitromicina i klaritromicina te uzimajući u obzir i farmakokinetička ispitivanja, CHMP se složio da je doza od 500 mg ili 600 mg jednom dnevno primjerena. Adolescenti težine najmanje 45 kg uključeni su u dio 4.1. sažetka opisa svojstava lijeka za krute oralne formulacije azitromicina s obzirom na to da se djelotvornost može ekstrapolirati iz odraslih s istom tjelesnom težinom, dok djelotvornost azitromicina za prevenciju ili liječenje infekcija MAC-om nije utvrđena u djece.

Postojeće preporuke uključuju primjenu azitromicina u dozi od 500 ili 600 mg jednom dnevno u kombinaciji s drugim antimikobakterijskim sredstvima. Stoga bi preporuku o doziranju trebalo uskladiti s jačinama dostupnima u odgovarajućem sažetku opisa svojstava lijeka (tj. revidirati na 500 mg ili zadržati 600 mg jednom dnevno).

Trajanje terapije azitromicinom u indikaciji liječenja i profilaksi MAC-a ovisit će o različitim čimbenicima specifičnima za bolesnika (npr. ART, CD4 broj stanica, sigurnost i podnošljivost tijekom terapije azitromicinom, druge oportunističke infekcije), koje liječnik koji provodi liječenje mora uzeti u obzir. S obzirom na prethodno navedeno i činjenicu da dio 4.2. sadrži sljedeće informacije: „Potrebno je uzeti u obzir režime liječenja, doze i trajanje liječenja kako je preporučeno u ažuriranim smjernicama za liječenje za svaku indikaciju.” duljina terapije azitromicinom za te dvije indikacije nije uključena u dio 4.2.

Nadalje, obje indikacije navedene su u sažetcima opisa svojstava lijeka za tekuće oralne formulacije u odraslih i adolescenata tjelesne težine najmanje 45 kg samo ako ne mogu progutati čvrste farmaceutske oblike.

U pogledu djece mlađe od 12 godina, sigurnost i djelotvornost za prevenciju ili liječenje MAC-a nisu utvrđene. Na temelju pedijatrijskih farmakokinetičkih podataka doza od 20 mg/kg bila bi slična dozi u odraslih od 1200 mg, no uz veći C_{max} . S obzirom na to da je postojeća preporuka za djecu koja žive s HIV-om pokretanje antiretrovirusnog liječenja čim se uspostavi dijagnoza i s obzirom na moguću

potrebu za dugoročnim liječenjem azitromicinom, indikacija za profilaksu ili liječenje infekcije MAC-om ne smatra se primjerenom za djecu.

S obzirom na prethodno navedeno i uzimajući u obzir dostupne podatke o djelotvornosti u pogledu poznatog sigurnosnog profila za azitromicin, CHMP je zaključio da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže azitromicin pozitivan za azitromicin u:

- liječenju raširene infekcije kompleksom *Mycobacterium avium* (DMAC) u osoba s uznapredovalom infekcijom HIV-om, u kombinaciji s etambutolom
- profilaksi infekcije kompleksom *Mycobacterium avium* (MAC) u osoba koje žive s HIV-om s neodgovarajućim oporavkom imunskog sustava.

To se odnosi na odrasle i adolescente tjelesne težine najmanje 45 kg za tablete od 600 mg (i tablete od 500 mg, ako su već odobrene), kao i za raspadljive tablete u odraslih i adolescenata tjelesne težine najmanje 45 kg te za tekuće oralne formulacije u odraslih i adolescenata tjelesne težine najmanje 45 kg koji ne mogu progutati čvrste farmaceutske oblike.

Međutim, omjer koristi i rizika sljedećih indikacija za oralne formulacije azitromicina smatrao se **negativnim** te bi ih trebalo maknuti iz informacija o onim lijekovima u koje su trenutačno uključeni:

Umjereni stadij *acne vulgaris*

Azitromicin je odobren u toj indikaciji u vrlo malom broju država članica. Međutim, s vremenom se promijenila uloga antibiotika u liječenju akni. Trenutačno se oralni antibiotici kao dio režima liječenja općenito smatraju drugom ili trećom linijom terapije u bolesnika koji nisu reagirali na prethodne terapije. Iako postoje podatci koji upućuju na određenu djelotvornost liječenja umjerenog stadija *acne vulgaris* azitromicinom, njegova primjena tijekom 9 do 12 tjedana i nakon toga bila je povezana s makrolidnom rezistencijom u *C. acnes*, koji je dio normalne mikrobiote kože i s njezinim poremećajem. CHMP je napomenuo da, u skladu s postojećim smjernicama SAD-a na koje upućuje i IDWP, azitromicin može imati samo rezidualnu ulogu u liječenju umjerenih akni ako tetraciklini kao što su doksiciklin ili minociklin nisu prikladni. Sardana i dr., 2021. preporučili su ograničavanje primjene oralnog azitromicina u liječenju akni, uzimajući u obzir rizik od rezistencije, indikacije azitromicina za važne zarazne bolesti i dokaze o niskoj djelotvornosti u liječenju akni. Navedeni autori zagovaraju neantibiotsko liječenje.

Uzimajući u obzir promjenu terapijskog neantimikrobnog liječenja i rizik od dugoročne terapije u smislu selekcije na rezistenciju (potkrijepljen novijim podacima o osjetljivosti), zajedno s nedostatnim dokazima koji potkrepljuju tu indikaciju općenito, CHMP je na temelju savjeta IDWP-a zaključio da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže azitromicin u liječenju umjerenog stadija *acne vulgaris* negativan.

Iskorjenjivanje *Helicobacter pylori*

Liječenje infekcija bakterijom *H. pylori* dobro je utvrđeno u postojećim terapijskim smjernicama i u novije se vrijeme uglavnom oslanja na bizmutnu četverostruku terapiju (tj. PPI, bizmut, tetraciklin, metronidazol) za empirijsku terapiju prve linije. Azitromicin nije naveden u europskim ili međunarodnim smjernicama za liječenje infekcije bakterijom *H. pylori*, no ta je indikacija odobrena u dvjema državama članicama. Treba primjenjivati režime terapije koji su postigli stopu iskorjenjivanja od najmanje $\geq 80\%$ u analizi namjere liječenja (ITT) u randomiziranim, kontroliranim ispitivanjima terapije.

Klinički dokazi kojima se potkrepljuje primjena makrolida u takvoj indikaciji dosad su se oslanjali samo na klaritromicin, koji je jedinstveni makrolidni dio terapijskih smjernica u ovoj indikaciji. Zbog dizajna ispitivanja SUM-AD-05 – 97-HR-2, koje je uključivalo liječenje azitromicinom u obje grane i stoga nije

uspoređivalo azitromicin i utvrđeno standardno liječenje bez azitromicina, ovo ispitivanje ne smatra se dovoljnim za potporu djelotvornosti azitromicina za iskorjenjivanje *H. pylori*. Iako su dostupni podatci o kliničkoj djelotvornosti azitromicina kao dijela režima liječenja za iskorjenjivanje *H. pylori*, pregled novije znanstvene literature pokazuje da su heterogenost kombinacija, doza i trajanja liječenja u svim objavljenim ispitivanjima (sa stopama iskorjenjivanja u rasponu od 15 do 90 %) takva da se ne može smatrati kako su stope iskorjenjivanja ≥ 80 % azitromicina kao dijela režima liječenja za iskorjenjivanje *H. pylori* dokazane na odgovarajući način. Zaključno nisu dostupni dostatni mikrobiološki ili klinički dokazi iz randomiziranih kliničkih ispitivanja koji bi potkrijepili djelotvornost azitromicina u indikaciji gastrointestinalnih infekcija uzrokovanih bakterijom *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

S obzirom na prethodno navedeno i uzimajući u obzir sve veću stopu rezistencije *H. pylori* na klaritromicin i visoku unakrsnu rezistenciju između makrolida, CHMP je, na temelju savjeta IDWP-a, smatrao da je omjer koristi i rizika azitromicina u liječenju infekcija *H. pylori* negativan.

Sprječavanje egzacerbacije eozinofilne i neoeozinofilne astme

Provedena su različita klinička ispitivanja, uključujući i ona uz druge režime, kako bi se potkrijepila primjena azitromicina u toj indikaciji, sa suprotstavljenim rezultatima. Ta je indikacija inicijalno odobrena u vrlo malom broju država članica na temelju randomiziranog i dvostruko slijepog ispitivanja u kojem se taj režim ocjenjuje kao dodatna terapija za sprječavanje egzacerbacije eozinofilne i neoeozinofilne astme u odraslih sa simptomatskom astmom koji već primaju terapiju srednjim i visokim dozama inhalacijskih glukokortikosteroida i dugodjelujućim agonistom β -2. Međutim, na temelju dva nova sustavna preispitivanja i metaanalize randomiziranih kontroliranih ispitivanja zaključeno je da dodatna terapija azitromicinom nije bila učinkovita u liječenju egzacerbacije astme i za druge relevantne ishode.

Stoga je CHMP, na temelju savjeta IDWP-a, zaključio da je omjer koristi i rizika azitromicina za sprječavanje egzacerbacije eozinofilne i neoeozinofilne astme negativan.

Ostale promjene

CHMP je nadalje smatrao da je potreban niz dodatnih izmjena informacija o lijeku za lijekove za sistemsku primjenu koji sadrže azitromicin.

Osim prethodno navedenih promjena, dio o doziranju i načinu primjene dodatno je revidiran kako bi se liječnicima koji izdaju recepte pružile odgovarajuće i ažurirane smjernice o primjeni azitromicina. CHMP je preispitao trenutno dostupne podatke i uskladio kontraindikacije povezane s primjenom azitromicina.

CHMP je preispitao i postojeće podatke o nuspojavama i izloženosti tijekom trudnoće uočenima pri primjeni azitromicina te je, u skladu sa savjetom PRAC-a, revidirao dijelove 4.6. i 4.8.

Daljnje izmjene koje su se smatrale potrebnima za informacije o lijeku odnosile su se na ažuriranje interakcija, informacija o nuspojavama i učestalosti rezistencije na azitromicin u organizmima koji su relevantni za indikacije za koje se omjer koristi i rizika smatra pozitivnim.

Osim toga, informacije kojima se preporučuje da se azitromicin ne primjenjuje za liječenje malarije na temelju ispitivanja provedenih na djeci (PT/W/0007/pdWS/001) maknute su iz dijela 5.1. sažetka opisa svojstava lijeka. S obzirom na to da se azitromicin ne preporučuje za liječenje malarije u postojećim smjernicama za liječenje i s obzirom na nisku razinu ispitivane aktivnosti kojom se ocjenjuje azitromicin za liječenje malarije, CHMP je zaključio da je rizik od primjene izvan odobrene indikacije nizak. Stoga informacije o negativnim rezultatima ispitivanja više nisu relevantne za liječnike koji propisuju lijek.

Uputa o lijeku izmijenjena je u skladu s time.

Nositelje odobrenja za stavljanje lijeka u promet također se podsjeća na njihovu obvezu ažuriranja informacija o lijeku, što uključuje izjave o pomoćnim tvarima s poznatim učinkom, kao i upute za rekonstituciju i primjenu, posebno one za prašak za oralnu suspenziju u bočici.

Zaključak

CHMP je općenito smatrao da je omjer koristi i rizika lijekova za sistemsku primjenu koji sadrže azitromicin i dalje povoljan, podložno dogovorenim izmjenama informacija o lijeku.

Obrazloženje mišljenja CHMP-a

Budući da:

- Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) razmotrio je postupak iz članka 31. Direktive 2001/83/EZ za lijekove za sistemsku primjenu koji sadrže azitromicin.
- CHMP je razmotrio sve dostupne podatke, uključujući podatke iz kliničkih ispitivanja, farmakokinetičkih ispitivanja, farmakodinamičkih ispitivanja, epidemioloških ispitivanja, testiranja osjetljivosti, znanstvene literature i izvješća nakon stavljanja u promet, koje su nositelji odobrenja za stavljanje u promet dostavili u pisanom obliku, kao i ishod savjetovanja s Radnom skupinom za zarazne bolesti (IDWP) i Odborom za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC).
- CHMP je zaključio da je potrebno revidirati indikacije, ali da djelotvornost lijekova koji sadrže azitromicin za sistemsku primjenu i dalje nadmašuje s njima povezane rizike u različitim dobnim skupinama, ovisno o indikacijama i specifičnim formulacijama u liječenju:
 - akutnog streptokoknog tonzilitisa i faringitisa
 - akutnog bakterijskog sinusitisa
 - akutne bakterijske upale srednjeg uha
 - upale pluća stečene u zajednici
 - akutne bakterijske infekcije kože i kožnih struktura
 - erytheme migrans (rano lokalizirane lajmske bolesti)
 - parodontalnih apscesa i parodontitisa
 - uretritisa i cervicitisa uzrokovanih bakterijom *Chlamydia trachomatis*
 - uretritisa i cervicitisa uzrokovanih bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*, u kombinaciji s drugim odgovarajućim antibakterijskim sredstvom (npr. ceftriaksonom)
 - kroničnog prostatitisa uzrokovan bakterijom *Chlamydia trachomatis*
 - čankroida
 - raširene infekcije kompleksom *Mycobacterium avium* (DMAC) u osoba s uznapređovalom infekcijom HIV-om, u kombinaciji s etambutolom,
 - akutne egzacerbacije kroničnog bronhitisa
 - upalne bolesti zdjelice u kombinaciji s drugim odgovarajućim antibakterijskim sredstvima (npr. metronidazolom)

i u profilaksi infekcije kompleksom *Mycobacterium avium* (MAC) u osoba koje žive s HIV-om s neodgovarajućim oporavkom imunskog sustava.

- U kontekstu razvoja standarda liječenja i zabrinutosti u pogledu selekcije za rezistenciju s dugotrajnim liječenjem, CHMP je smatrao da dostupni podatci ne pokazuju pozitivan omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže azitromicin za sistemsku primjenu u liječenju (umjerenog stadija) *acne vulgaris* i gastroduodenalnih infekcija uzrokovanih bakterijom *Helicobacter pylori*. Nadalje, nedavni podatci ukazuju na vjerojatnu nedjelotvornost azitromicina u suzbijanju egzacerbacije eozinofilne i neeozinofilne astme, a CHMP je zaključio da je omjer koristi i rizika negativan i u toj indikaciji.
- CHMP je smatrao da bi trebalo uključiti nova upozorenja u vezi s potencijalom za rezistenciju općenito, kao i potrebom za ispitivanjem osjetljivosti prije liječenja spolno prenosivih infekcija te isključenjem određenih patogena prije liječenja nekih od tih infekcija. Ostala posebna upozorenja i mjere opreza su usklađeni.
- CHMP je smatrao da je potrebno revidirati režime doziranja lijekova za sistemsku primjenu koji sadrže azitromicin za streptokokni tonsilitis i erythemum migrans, pri čemu su uvedene prilagodbe za različite odobrene indikacije i potpopulacije bolesnika. Osim toga, istaknuta je potreba za razmatranjem smjernica za liječenje.
- CHMP je također preispitao postojeće podatke o nuspojavama uočenima pri primjeni lijekova koji sadrže azitromicin za sistemsku primjenu te je zaključio da je te podatke potrebno ažurirati.
- Naposljetku, CHMP je preporučio ažuriranje dijela koji se odnosi na nuspojave te preporuka za trudnoću i dojenje uputa o lijeku kako bi se uzeli u obzir dostupni klinički i neklinički podatci o izloženosti u trudnoći. Također je bilo potrebno ažurirati interakcije te farmakokinetičke i farmakodinamičke podatke u informacijama o lijeku.

Mišljenje CHMP-a

CHMP stoga smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže azitromicin za sistemsku primjenu i dalje povoljan, podložno dogovorenim izmjenama informacija o lijeku. Stoga CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijekova za sistemsku primjenu koji sadrže azitromicin.