

II. melléklet
Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A rendelkezésre álló fogyasztási adatok azt mutatják, hogy az azitromicin alkalmazása nőtt az elmúlt években, beleértve a Covid19-világjárványt is, így szerepel a WHO WATCH kategóriájában, amelynek koncepciója, hogy „ezeket a gyógyszereket a felügyeleti programok és az ellenőrzés kulcsfontosságú célpontjaiként kell rangsorolni”. Ugyanakkor világszerte növekszik az azitromicin-rezisztencia prevalenciája számos, a jóváhagyott javallatok szempontjából releváns kórokozó esetében.

Ezenfelül jelentős különbségek vannak az azitromicin tartalmú készítmények kísérőiratai között az EU/EGT területén, különösen a jóváhagyott javallatok és adagolás tekintetében, valamint a kísérőiratok egyéb pontjaiban is. Számos javallat túlságosan tágnak tekinthető, ami elősegítheti a gyógyszer túlzott alkalmazását és a rezisztencia kialakulását. Továbbá ezek a javallatok nincsenek összhangban a bakteriális fertőzések kezelésére javallott gyógyszerek értékeléséről szóló jelenlegi EMA-iránymutatásban (CPMP/EWP/558/95 Rev 3) szereplő ajánlással.

A jelen betérjesztési eljárás keretében a CHMP kritikusan megvizsgált minden rendelkezésre álló adatot az intravénás és szájon át alkalmazandó azitromicin tartalmú gyógyszerek engedélyezett javallatainak hatásosságával és biztonságosságával kapcsolatban, beleértve a klinikai vizsgálatokból, farmakokinetikai és farmakodinámiás vizsgálatokból, epidemiológiai vizsgálatokból, érzékenységi vizsgálatokból, tudományos szakirodalomból és forgalomba hozatal utáni jelentésekből származó adatokat, az EU-ban engedélyezett javallatok tekintetében releváns kórokozókkal szembeni rezisztencia kialakulására vonatkozó információkat, a kezelés alatti rezisztencia kialakulásának valószínűségére vonatkozó kockázatértékelést, valamint a jelenlegi nemzeti és európai kezelési iránymutatásokban foglalt ajánlásokat, figyelembe véve, hogy 1) az azitromicint a WHO a WATCH kategóriába sorolta, 2) az adatok a szisztémás azitromicin túlzott alkalmazására utalnak, és 3) az azitromicinnel szembeni rezisztencia növekedését észlelték az EU-ban. A CHMP továbbá konzultált a fertőző betegségekkel foglalkozó munkacsoporttal (IDWP) és a farmakovigilanciái kockázatfelmérési bizottsággal (PRAC).

A tudományos értékelés átfogó összegzése

Azzal kapcsolatban, hogy szükséges-e az azitromicin javallatait második vonalbeli alkalmazásra korlátozni, az IDWP rámutatott, hogy egyrészt az alkalmazási előírás 4.1 pontjában szereplő standard mondat („*Figyelembe kell venni az antibakteriális szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos iránymutatást.*”) megfelelően foglalkozik azzal, hogy a felíró orvosoknak tanulmányozniuk kell a nemzeti vagy nemzetközi kezelési iránymutatásokat, valamint az antimikrobiális rezisztenciáról rendelkezésre álló regionális/nemzeti információkat az antibakteriális szerek kiválasztásakor. Másrészt megjegyezték, hogy ez a szabvány mondat már sok éve szerepel az azitromicin tartalmú készítmények alkalmazási előírásaiban, és ennek ellenére a fogyasztási adatok arra utalnak, hogy az azitromicint túl széles körben és túl gyakran írják fel, és egyes tagállamokban a baktériumok azitromicinnel szembeni növekvő rezisztenciáját mutatták ki. Mindazonáltal a biztonságossági aggályok alacsony szintjét, valamint azt a tényt figyelembe véve, hogy észszerűen nem állapítható meg a rezisztencia azon átlagos küszöbszintje, amely felett az első vonalbeli javallat már nem lenne megfelelő, a CHMP úgy vélte, hogy a jelenlegi adatok nem elégségesek a javallatok második vonalbeli kezelésre történő korlátozásának alátámasztásához. Az alábbiakban részletesebben kifejtett terápiás javallataikban hatásos és biztonságos azitromicin tartalmú gyógyszerek alkalmazásának fenntartása érdekében megfelelőbbnek tartották az alkalmazási előírás 4.4 pontjának az alábbi figyelmeztetéssel való kiegészítését: „*A rezisztencia kialakulásának lehetősége: Az azitromicin kedvezhet a rezisztencia kialakulásának a kezelés befejezését követően a plazmában és a szövetekben hosszú ideig fennmaradó és csökkenő gyógyszer szint miatt (lásd 5.2 pont). Az azitromicin-kezelés csak az előnyök és kockázatok gondos mérlegelése után kezdhető el, figyelembe véve a rezisztencia helyi prevalenciáját,*

és ha az előnyben részesített kezelési sémák nem javallottak.” Ezt az alkalmazási előírás 5.2 pontjában szereplő megfelelő leírások egészítik ki, a meglévő adatok alapján.

Ezenkívül, ami valamennyi javallat szempontjából releváns, de különösen a kezelési környezet gyors változásai és a kezelés hiányosságainak közegészségügyi jelentősége miatt szexuális úton terjedő betegségek esetében, a 4.2 pont a következő mondattal egészült ki: *„Figyelembe kell venni a kezelési módokat, a dózisokat és a kezelés időtartamát az egyes javallatokra vonatkozó aktualizált kezelési iránymutatásokban ajánlottak szerint.”*

Az összes rendelkezésre álló adat áttekintését követően és figyelembe véve a jelenlegi klinikai iránymutatások ajánlásait, a CHMP összességében úgy ítélte meg, hogy az azitromicin továbbra is fontos terápiás lehetőség a legtöbb terápiás javallatban. A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a szisztémás alkalmazásra szánt azitromicin tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja **pozitív** a következő terápiás javallatokban, azonban ezek némelyike átfogalmazást igényel az alábbiak szerint:

Alsó légúti fertőzések (LRTI)

A CHMP áttekintette az ennek a tág javallatnak megfelelő adatokat a javallat módosítása és annak meghatározása céljából, hogy az azitromicin előny-kockázat profilja mely meghatározott betegség esetén pozitív.

Közösségben szerzett pneumónia (CAP)

Bár elegendő bizonyíték áll rendelkezésre, amely alátámasztja a szájon át alkalmazandó azitromicin hatékonyságát minden betegcsoportban, CAP-ban szenvedő gyermekekre vonatkozóan az intravénás gyógyszerforma tekintetében nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Ezért a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az azitromicin tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja a CAP javallatában pozitív szilárd orális készítmények esetében felnőtteknél és legalább 45 kg testtömegű serdülőknél, diszpergálódó tabletták esetében felnőtteknél és legalább 45 kg testtömegű serdülőknél, folyékony orális készítmények esetében 6 hónapos és idősebb, 45 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél, valamint szilárd gyógyszerformák lenyelésére képtelen felnőtteknél és legalább 45 kg testtömegű serdülőknél, és intravénás készítmények esetében felnőtteknél.

Ami az atipikus pneumóniát illeti, a CHMP egyetértett az IDWP azon következtetéseivel, hogy a CAP kifejezés egyaránt magában foglalja az atipikus és a tipikus organizmusokat, ezért az atipikus pneumóniát nem kell meghatározni az alkalmazási előírás javallatokról szóló szakaszában.

Krónikus bronchitis akut súlyosbodása (AECB)

A CHMP egyetértett az IDWP-vel abban, hogy az azitromicin hatásos az AECB kezelésében, ugyanakkor kérte, hogy az AECB javallatát csak felnőttekre korlátozzák, mivel szinte minden diagnosztizált eset ebben a körben fordul elő. Ezért figyelembe véve a hatásosságra vonatkozóan rendelkezésre álló adatokat az azitromicin ismert biztonságossági profiljának fényében, az AECB javallatban az azitromicin tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja pozitív szilárd orális gyógyszerformák esetén legalább 45 kg testtömegű felnőtteknél, diszpergálódó tabletták esetén legalább 45 kg testtömegű felnőtteknél, valamint folyékony szájon át alkalmazott készítmények esetén legalább 45 kg testtömegű felnőtteknél, akik nem képesek szilárd gyógyszerformákat lenyelni.

Egyéb alsó légúti fertőzések

A jelen eljárás kezdetén a kísérlőiratokban (PI) szereplő „akut bronchitis” javallat az alsó légúti fertőzések tág kifejezése alá tartozik, az újabb felülvizsgálatok azonban csak korlátozott bizonyítékokat és kismértékű előnyöket mutattak a köhögés és az aktivitás tekintetében akut bronchitisben szenvedő betegeknek. A jelenlegi iránymutatások azt ajánlják, hogy az általános antibiotikumokat, köztük az azitromicint nem szabad rutinszerűen felírni akut bronchitisben szenvedő felnőtteknek vagy gyermekeknek.

Ami a „bronchiectasis (AEB) súlyosbodását” illeti, ezt kezdetben a kísérőiratokban nem határozták meg kifejezetten, továbbá felnőtteknél az alsó légúti fertőzések kezelésére vonatkozó európai iránymutatások (Woodhead és mtsai, 2005) nem javasolják a makrolid antibiotikumok alkalmazását az AEB kezelésére. Ehelyett az Európai Tüdőgyógyász Társaság (European Respiratory Society) felnőtteknél fellépő bronchiectasis kezelésére vonatkozó iránymutatásai (Polverino és mtsai, 2017) bizonyos körülmények között makrolidokkal végzett hosszú távú kezelést javasolnak, amely azonban nem tartozik a jelenlegi jóváhagyott adagolási rendek körébe, és a makrolidokkal szembeni magas szintű rezisztenciához vezethet.

Ezért a CHMP az IDWP ajánlásával összhangban úgy ítélte meg, hogy az LRTI-kre vonatkozó javallatok megfogalmazását az AECP-re és a CAP-ra (beleértve az atipikus pneumóniát) kell korlátozni.

Felső légúti fertőzések (URTI)

Ennél a széles körű javallatnál a CHMP áttekintette a felső légúti streptococcus-fertőzésekre vonatkozó adatokat a tonsillitisre, a pharyngitisre és a bakteriális sinusitisre vonatkozó vizsgálatokban annak finomítása és annak meghatározása céljából, hogy az azitromicin előny-kockázat profilja mely meghatározott betegség esetén pozitív.

Streptococcus-okozta akut tonsillitis és pharyngitis

A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az azitromicin tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja továbbra is pozitív a streptococcus-okozta akut tonsillitis és a pharyngitis kezelésében, felnőtteknél és legalább 45 kg testtömegű serdülőknél szilárd orális gyógyszerformák esetén legalább 45 kg testtömegű felnőtteknél, diszpergálódó tabletták esetén legalább 45 kg testtömegű felnőtteknél, valamint folyékony szájon át alkalmazott készítmények esetén legalább 45 kg testtömegű felnőtteknél, akik nem képesek szilárd gyógyszerformákat lenyelni. Az elvégzett gyermekgyógyászati vizsgálatokban azonban a 3 napon át alkalmazott 10 mg/kg adagolási rend hasonló klinikai választ váltott ki, de alacsonyabb bakteriológiai eradikációs arányt eredményezett, mint az 5 napon át alkalmazott 12 mg/kg adagolási rend. Ezért a 3 napon át alkalmazott 10 mg/kg adagolási rendet törölni kell az alkalmazási előírás 4.2 pontjából, így az akut streptococcus pharyngotonsillitis esetében a két adagolási rend a 3 napon át alkalmazott 20 mg/kg, illetve az 5 napon át alkalmazott 12 mg/kg marad.

Akut bakteriális sinusitis

A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az azitromicin tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja pozitív az akut bakteriális sinusitis kezelésében szilárd orális készítmények esetén felnőtteknél és legalább 45 kg testtömegű serdülőknél, diszpergálódó tabletták esetén felnőtteknél és legalább 45 kg testtömegű serdülőknél, folyékony orális készítmények esetén 6 hónapos és idősebb, 45 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél, valamint szilárd gyógyszerformák lenyelésére képtelen felnőtteknél és legalább 45 kg testtömegű serdülőknél.

Akut otitis media (AOM)

A randomizált klinikai vizsgálatokból származó adatok, a mikrobiológiai adatok és a szakirodalmi adatok azt jelzik, hogy az azitromicin hatékony az akut otitis media kezelésében gyermekeknél, és összehasonlítható az amoxicillinnel, illetve az amoxicillinnel/klavulánsavval.

Mivel az akut otitis media felnőttek esetében nem gyakori, és a szövődmények súlyosak lehetnek, tanácsosnak tűnik, hogy minden, akut otitis médiában szenvedő felnőtt beteget a fájdalomcsillapító kezelés mellett antibiotikummal is kezeljenek. A kevés publikált adat alapján az amoxicillin vagy amoxicillin/klavulánsav, majd cefalosporinok alkalmazása első vonalbeli kezelésként javasolt.

A jelenlegi kezelési iránymutatások konzisztensek abban a tekintetben, hogy az amoxicillint első vonalbeli készítményként sorolják fel. A klavulánsavval való kombináció csak olyan régiókban szükséges, ahol fokozott a *Haemophilus influenzae* vagy a *Moraxella catarrhalis* β -laktamáz képződése.

A jelenlegi klinikai iránymutatásokban a makrolidokat, például az azitromicint csak penicillinallergiában szenvedő betegek esetében veszik fontolóra.

Meg kell jegyezni, hogy az azitromicin az egyik leggyakoribb antibiotikum, amelyet gyermekorvosok felírnak, különösen légzőszervi fertőzések és akut otitis media kezelésére, mivel az azitromicin szájon át adandó belsőleges szuszpenzióként egyszerűen alkalmazható gyermekeknél, viszonylag rövid (3–5 napos) kezelési időtartamban napi egyszeri adagolással és kedvező mellékhatás profillal. Ugyanakkor gondosan mérlegelni kell azt a döntést, hogy egyáltalán alkalmazzanak-e antibiotikumot akut bakteriális otitis média kezelésére gyermekeknél. Mivel a gyermekpopulációban az AOM spontán gyógyulási aránya magas, közel 80%-os, az antibiotikum előnyeit egyénenként kell értékelni a kockázatok alapján, beleértve a rezisztensebb baktériumok szelekciójának kockázatát egyéni és kollektív szinten egyaránt. Az azitromicin akut otitis media kezelésére történő alkalmazásával kapcsolatos fő problémák azonban a visszatérő rezisztens pneumococcus törzsek, valamint a *H. influenzae* elleni szuboptimális klinikai hatásosság, amelyet a baktériumok eradikációs szintje határoz meg a középfülben lévő folyadékban (Ovezhikine és mtsai, 2013). Makrolidekkel, köztük azitromicinnal szemben a *Streptococcus pneumoniae* izolátumok által okozott fertőzések esetén 30% feletti magas és növekvő rezisztencia arányokat írtak le, míg a CHMP megállapította, hogy gyermekeknél és felnőtteknél az akut otitis media leggyakoribb bakteriális kórokozója a *Streptococcus pneumoniae*.

Összességében, amint azt a fentiekben kifejtettük, az alkalmazási előírás 4.1 pontjában további korlátozást nem tartottak indokoltnak, és a 4.4.pontban a rezisztenciára vonatkozó új figyelmeztetést illesztettek be. Az azitromicin ismert biztonságossági profiljának fényében a hatásosságra vonatkozóan rendelkezésre álló adatokat, valamint az IDWP tanácsát követően a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az azitromicin tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja akut bakteriális otitis media (AOM) kezelésében továbbra is pozitív marad a szilárd, szájon át alkalmazandó készítmények esetében felnőtteknél és legalább 45 kg testtömegű serdülőknél, a diszpergálódó tabletták esetében felnőtteknél és legalább 45 kg testtömegű serdülőknél, a folyékony, szájon át alkalmazott készítmények esetében 6 hónapos és idősebb, 45 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél, valamint a szilárd gyógyszerformák lenyelésére képtelen felnőtteknél és legalább 45 kg testtömegű serdülőknél.

A CHMP azonban megjegyezte, hogy a klinikai iránymutatásokban nem javasolták a visszatérő AOM profilaxisát/kezelését, amelyet nem határoztak meg korábban a javallatok részeként. Figyelembe véve azokat a korlátozott adatokat, amelyek alátámasztják az azitromicin alkalmazását a visszatérő akut otitis media antibiotikumos profilaxisában/kezelésében, valamint az IDWP által erre a javallatra vonatkozóan javasolt szöveg nyomán úgy döntöttek, hogy ezt elhagyják az akut otitis médiával kapcsolatos javallatból.

Akut bakteriális bőr- és bőrszerkezeti fertőzések (ABSSI)

Az azitromicin ismert biztonságossági profiljának fényében a hatásosságra vonatkozóan rendelkezésre álló adatok alapján a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az ABSSI javallatban az azitromicin tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja pozitív szilárd orális készítmények esetében felnőtteknél és legalább 45 kg testtömegű serdülőknél, diszpergálódó tabletták esetében felnőtteknél és legalább 45 kg testtömegű serdülőknél, folyékony orális készítmények esetében 6 hónapos és idősebb, 45 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél, valamint szilárd gyógyszerformák lenyelésére képtelen felnőtteknél és legalább 45 kg testtömegű serdülőknél. Az 5.1 pontban az *S. aureus*-t azon organizmusok között sorolták fel, amelyeknél a szerzett rezisztencia problémát jelenthet, azonban – ahogy fent kifejtettük – az alkalmazási előírás 4.1 pontjában nem tartottak további korlátozást indokoltnak, figyelembe véve, hogy a 4.4 pontot egy új figyelmeztetéssel egészítették ki a rezisztenciára vonatkozóan.

Erythema migrans (korai lokalizált Lyme-kór)

Figyelembe véve a hatásosságra vonatkozóan rendelkezésre álló adatokat az azitromicin ismert biztonságossági profiljának fényében, a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az azitromicin tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja az erythema migrans (korai lokalizált Lyme-kór) kezelésében pozitív marad a szilárd orális készítmények esetében felnőtteknél és legalább 45 kg testtömegű serdülőknél, a diszpergálódó tabletták esetében felnőtteknél és legalább 45 kg testtömegű serdülőknél, a folyékony orális készítmények esetében 6 hónapos és idősebb, 45 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél, valamint a szilárd gyógyszerformák lenyelésére képtelen felnőtteknél és legalább 45 kg testtömegű serdülőknél. Továbbá, mivel a legújabb vizsgálatok, valamint az EU és az USA legújabb kezelési iránymutatásai hosszabb kezelési időtartamot javasolnak az azitromicinnel erythema migrans esetén, a CHMP úgy vélte, hogy az alkalmazási előírás 4.2 pontjában szereplő adagolási ajánlásokban a kezelés időtartamát 5 napról 10 napra kell meghosszabbítani.

Periodontális abscessus és periodontitis

A CHMP felülvizsgálta a dentális/odontosztomatológiai fertőzések széles körű javallatának megfelelő adatokat, a javallat módosítása és annak meghatározása céljából, hogy az azitromicin előny-kockázat profilja mely meghatározott betegség(ek) esetében pozitív. Egyes alkalmazási előírásokban a „dentális fertőzések” javallat szerepelt, míg a „periodontális abscessus és periodontitis” már szerepelt más kísérőiratokban. A legtöbb klinikai vizsgálat periodontális abscessusokra és periodontitisre terjedt ki. Összességében a dentális fertőzések területén a CHMP az IDWP-vel egyetértésben arra a következtetésre jutott, hogy az azitromicin tartalmú gyógyszerek a „periodontális abscessus és periodontitis” javallatokban hatásosak.

Az iránymutatásokban azonban megjegyezték, hogy antibiotikumokat csak a mechanikus debridement kiegészítőjeként szabad alkalmazni, és hogy a jó szájhigiénia elengedhetetlen a hosszú távú sikerhez, ezért az orvosoknak a 4.1 pontban szereplő ajánlás szerint a helyi hivatalos iránymutatások alapján kell eljárniuk. Emellett kiemelték az azitromicinnek a *Bacteroides fragilis* csoportba tartozó organizmusokra gyakorolt korlátozott antibakteriális aktivitását, ami ahhoz vezetett, hogy a *Bacteroides* spp. felvételre került az alkalmazási előírás 5.1 pontjában azon organizmusok listájára, amelyek esetében a szerzett rezisztencia problémát jelenthet.

A fentiek alapján, figyelembe véve a hatásosságra vonatkozóan rendelkezésre álló adatokat az azitromicin ismert biztonságossági profiljának fényében, a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az azitromicin tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja pozitív a periodontális abscessus és a periodontitis kezelésében szilárd orális készítmények esetében felnőtteknél és legalább 45 kg testtömegű serdülőknél, diszpergálódó tabletták esetében felnőtteknél és legalább 45 kg testtömegű serdülőknél, folyékony orális készítmények esetében 6 hónapos és idősebb, 45 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél, valamint szilárd gyógyszerformák lenyelésére képtelen felnőtteknél és legalább 45 kg testtömegű serdülőknél.

A *C. trachomatis*, *N. gonorrhoea* vagy *M. genitalium* által okozott, szexuális úton terjedő betegségek (urethritis, cervicitis, krónikus prostatitis)

A CHMP áttekintette a *C. trachomatis* és *N. gonorrhoea* által okozott betegségek kezelésében az azitromicin előny-kockázat profilját alátámasztó adatokat. Ezeket az *M. genitalium* által okozott esetekben is figyelembe vették, bár a már meglévő javallatokban nem hivatkoztak kifejezetten erre.

A klinikai adatok azt mutatták, hogy az azitromicin általában egyszeri, 2 g-os orális adagként hatásos az akut gonococcalis urethritis/cervicitis kezelésében. A felnőtteknél a gonorrhoea diagnosztizálásáról és kezeléséről szóló európai iránymutatás (2020) azonban azt ajánlja, hogy ha az azitromicint gonococcus fertőzések esetén alkalmazzák, azt ceftriaxonnal kombinálva kell alkalmazni. Az azitromicin monoterápia formájában történő alkalmazása a *Neisseria gonorrhoeae* által okozott urogenitális fertőzések kezelésére nem javasolt, kivéve, ha az organizmus arra érzékenynek bizonyul.

Ha a húgycsőminták azonnali laboratóriumi értékelése (pl. Gram-festés) hozzáférhető, a gonococcus okozta urethritis empirikus kezelése ceftriaxon alkalmazásával történik.

Az IDWP által javasoltak szerint a CHMP úgy vélte, hogy a 4.4 pontot egy figyelmeztetéssel kell kiegészíteni, amely tükrözi azt a tényt, hogy a *Neisseria gonorrhoeae* nagy valószínűséggel rezisztens a makrolidekkel, például az azitromicinnel szemben. Ezért az azitromicin alkalmazása nem javasolt szövődménymentes gonorrhoea és kismencedei gyulladásos betegség kezelésére, kivéve, ha laboratóriumi eredmények megerősítik az organizmus azitromicinnel szembeni érzékenységét. Ha a beteg kezeletlen vagy az optimálistól elmaradó kezelésben részesül, ez a betegség késői megjelenésű szövődményekhez, például terméketlenséghez/meddőséghez és ektópiás terhességhez vezethet. Az állításra kereszthivatkozás történik a 4.1 pont elején, és maga a figyelmeztetés kereszthivatkozást tartalmaz az alkalmazási előírás 5.1 pontjára, ahol a *Neisseria gonorrhoeae* szerepel az azon organizmusokat felsoroló táblázatban, amelyek esetében a szerzett rezisztencia problémát jelenthet.

A chlamydialis urethritis/cervicitis tekintetében korábbi vizsgálatok és frissebb szakirodalmi adatok azt mutatták, hogy az azitromicin egyszeri dózisa ugyanolyan biztonságos és hatásos volt, mint a standard 7 napos doxiciklin-kezelés.

A krónikus prostatitist illetően az azitromicinről ismert, hogy *in vitro* aktivitást mutat a *Chlamydia trachomatis* ellen, ezért az IDWP javaslata alapján ezt a javallatot erre a kórokozóra kell korlátozni. A hatásosságot a rendelkezésre álló klinikai adatok is alátámasztották.

Bár az *M. genitalium* által okozott urethritist és cervicitist nem említették a javallatokban, ez egy olyan átfogó javallat részének tekinthető, amely néhány alkalmazási előírásban „mycoplasmosis” formájában szerepel. A rendelkezésre álló uniós kezelési iránymutatások alapján az IDWP azt javasolta, hogy kifejezetten foglalják bele azt a megfelelő gyógyszerformájú és hatáserősségű, 5 napos kezelési ciklusú, azitromicin tartalmú gyógyszerek engedélyezett javallatába. Ezzel azonban nem értett egyet a CHMP, figyelembe véve a rezisztencia mutációk szelekciójának már eleve magas arányát, valamint az újabb, csökkent hatásosságra utaló adatokat (Mitjà és mtsai, 2023). Továbbá, tekintettel arra, hogy az *M. genitalium* kimutatására irányuló vizsgálatok széles körben nem állnak rendelkezésre, és mivel ennél az organizmushoz nagy a kockázata a rezisztencia megjelenésének, a 4.4 pontot figyelmeztetéssel egészítették ki a *Mycoplasma genitalium* által okozott egyidejű urogenitális fertőzés kizárására, mielőtt mérlegelnék az *N. gonorrhoeae* vagy *C. trachomatis* okozta urethritis és cervicitis egyszeri adagolási rendekkel történő kezelését.

Figyelembe véve a hatásosságra vonatkozóan rendelkezésre álló adatokat az azitromicin ismert biztonságossági profiljának fényében, a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az azitromicin tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja pozitív a *Chlamydia trachomatis* vagy *Neisseria gonorrhoeae* által okozott urethritis és cervicitis (ez utóbbinál egy másik megfelelő antibakteriális szerrel (pl. ceftriaxonnal) kombinálva), valamint a *Chlamydia trachomatis* által okozott krónikus prostatitis kezelésében szilárd orális készítmények esetében felnőtteknél és legalább 45 kg testtömegű serdülőknél, diszpergálódó tabletták esetében felnőtteknél és legalább 45 kg testtömegű serdülőknél, valamint folyékony, szájon át alkalmazott készítmények esetében szilárd gyógyszerformák lenyelésére képtelen felnőtteknél és legalább 45 kg testtömegű serdülőknél.

Chancroid

Az urogenitális rendszer *Haemophilus ducreyi* által okozott szövődménymentes fertőzéseinek orális azitromicinnel végzett kezelését a rendelkezésre álló adatok kellőképpen alátámasztják. A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az azitromicin tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja pozitív a chancroid kezelésében a szilárd orális készítmények esetében felnőtteknél és legalább 45 kg testtömegű serdülőknél, diszpergálható tabletták esetében felnőtteknél és legalább 45 kg testtömegű serdülőknél, valamint folyékony orális készítmények esetében olyan felnőtteknél és legalább 45 kg-os serdülőknél, akik nem képesek szilárd gyógyszerformákat lenyelni.

Medencei gyulladásos betegség (PID), más megfelelő antibakteriális szerrel (szerekkel) kombinálva (pl. metronidazol).

Klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy az azitromicin önmagában vagy kombinációban a PID kezelésére alkalmazva más antibiotikumokhoz hasonlóan hatásos, azonban a jelenlegi klinikai iránymutatások alapján az azitromicin szerepe a PID kezelésében korlátozott, mivel az azitromicin kizárólag alternatív kezelési sémák részeként ajánlott. Továbbá az azitromicinnel végzett monoterápia ritkán ajánlott, és általános tendencia figyelhető meg a metronidazol hozzáadására a PID kezelésére alkalmazott összes alkalmazáshoz. A PID-re vonatkozó javallat kizárólag felnőttekre korlátozódik, figyelembe véve, hogy az azitromicinnek nincs releváns alkalmazása a medencei gyulladásos betegség kezelésére 12 év alatti gyermekeknél, és hogy a készítmény biztonságosságát és hatásosságát serdülő lányoknál nem igazolták.

Amint az más szexuális úton terjedő betegségekkel kapcsolatban fentebb kifejtésre került, a *Neisseria gonorrhoeae* esetében jelentett megnövekedett rezisztencia arányok tekintetében a CHMP támogatta az IDWP azon javaslatát, hogy illesszenek be egy figyelmeztetést az azitromicinnel végzett empirikus kezelés ellen, és hangsúlyozzák az érzékenységi vizsgálatok szükségességét.

Ha az azitromicint PID kezelésére alkalmazzák (amely csak alternatív kezelési rendek részeként vagy nagyon konkrét esetekben javasolt), a kezelést mindig intravénásan kell elkezdeni. Míg az intravénás készítmény alkalmazási előírásai a kezelés folytatása érdekében lehetővé teszik az orális készítményekre való áttérést, a PID nem szerepelt ezen alkalmazási előírások 4.1 pontjában. Ezért, valamint figyelembe véve a rendelkezésre álló alátámasztó adatokat, a CHMP úgy vélte, hogy az orális készítmények alkalmazási előírásait össze kell hangolni az alkalmazási előírásban szereplő, meglévő ajánlásokkal az intravénás készítmények tekintetében.

A fentiek fényében, figyelembe véve az azitromicin ismert biztonságossági profiljának rendelkezésre álló hatásossági adatait, a CHMP megerősítette, hogy az azitromicin tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja pozitív a PID más megfelelő antibakteriális szerrel/szerekkel kombinációban történő kezelésében felnőtteknél az intravénás készítmény esetében, valamint az intravénás azitromicint követő kezelésként szájon át alkalmazandó, szilárd készítmények esetében, beleértve a diszpergálódó tablettákat is.

Disszeminált *Mycobacterium avium* komplex (DMAC) fertőzés előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél etambutollal kombinálva és

A *Mycobacterium avium* komplex (MAC) fertőzés megelőzése nem megfelelő immunhelyreállítással rendelkező, HIV-vel élő személyeknél.

Ezek a javallatok várhatóan nagyon ritkán fordulnak elő, figyelembe véve a HIV kezelésére vonatkozó jelenlegi ajánlásokat és a hatékony antiretrovirális kezelések elérhetőségét.

A magas hatékonyságú, kombinált antiretrovirális kezeléssel végzett tesztelési- és kezelési megközelítés a megfelelő és tartós immunhelyreállításnak köszönhetően jelentősen csökkentette az opportunista fertőzések valószínűségét. Következésképpen a profilaxis már nem ajánlott, ha az antiretrovirális terápiát az EU kezelési iránymutatásainak megfelelően kezdték meg (EACS, 2023). Mindazonáltal azon kevés beteg esetében, akiknek a szervezetében multirezisztens törzsek vannak jelen optimális terápiás kezelés nélkül, a profilaxis szükségessége továbbra is relevánsnak tekinthető az olyan HIV-vel (PLWHIV) élő betegeknél, akiknél a CD4-szám <50 sejt/ μ l, és virémiások maradnak antiretrovirális kezelés esetén, ezért ezt a javallatot ezekre a betegekre kell korlátozni.

A MAC *profilaxis* esetében javasolt heti egyszeri 1200 mg-os adagolás mellett ez a 600 mg-os hatásereőség rendelkezésre állását teszi szükségessé. Mivel azonban ez a hatásereőség általában nem áll rendelkezésre, az adagolást hetente egyszer 1250 mg-ra kell módosítani (az EACS iránymutatások 2023. októberi 12.0 verziójával összhangban) az alkalmazási előírásokban, beleértve ezt a javallatot is, de a megfelelő hatásereőségre vonatkozó információ nélkül.

A disszeminált MAC *kezelése* tekintetében a klinikai adatok az azitromicin és a klaritromicin hasonló hatásosságát mutatták, a farmakokinetikai vizsgálatok tekintetében pedig a CHMP egyetértett abban, hogy a napi egyszeri 500 mg-os vagy 600 mg-os dózis lenne megfelelő. A legalább 45 kg testtömegű serdülők szerepelnek a szilárd orális azitromicin készítmények alkalmazási előírásának 4.1 pontjában, figyelembe véve, hogy a hatásosság extrapolálható az azonos testtömegű felnőttek alapján, míg az azitromicin hatásosságát a MAC fertőzések megelőzésére vagy kezelésére nem igazolták gyermekeknél.

A jelenlegi ajánlások között szerepel az azitromicin 500 mg vagy 600 mg-os napi egyszeri adagban, más antimikobakteriális szerekkel történő együttes alkalmazása. Ezért az adagolási javaslatot hozzá kell igazítani az adott alkalmazási előírásban szereplő, rendelkezésre álló hatáserekségekhez (azaz 500 mg-ra kell módosítani, vagy a napi egyszeri 600 mg információnak kell maradnia).

A MAC kezelésére és profilaxisára irányuló javallatban az azitromicinnal végzett terápia időtartama különböző betegspecifikus tényezőktől függ (pl. ART, CD4 sejtszám, biztonságosság és tolerálhatóság az azitromicin-kezelés során, egyéb opportunist fertőzések), amelyeket a kezelőorvosnak figyelembe kell vennie. Tekintettel a fentiekre és arra, hogy a 4.2 pont a következő információkat tartalmazza: „Figyelembe kell venni a kezelési módokat, az adagokat és a kezelés időtartamát az egyes javallatokra vonatkozó aktualizált kezelési iránymutatásokban ajánlottak szerint.” Az azitromicin-terápia hossza e két javallat esetében nem szerepel a 4.2 pontban.

Továbbá mindkét javallat csak azzal a kitételrel szerepelt az alkalmazási előírásban felnőtteknél és legalább 45 kg súlyú serdülőknél alkalmazott folyékony orális készítmények esetében, ha nem tudják lenyelni a szilárd gyógyszerformákat.

A 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében a MAC megelőzésére vagy kezelésére vonatkozó biztonságosságot és hatásosságot nem igazolták. Gyermekgyógyászati farmakokinetikai adatok alapján a 20 mg/kg-os adag hasonló lenne az 1200 mg-os felnőtt dózishoz, de magasabb C_{max} -ot mutatna. Mivel jelenleg a HIV-vel élő gyermekekre vonatkozó ajánlás az antiretrovirális kezelés megkezdése a diagnózis felállítása után, továbbá tekintettel az azitromicinnal végzett hosszú távú kezelés lehetséges szükségességére, a MAC fertőzés megelőzésének vagy kezelésének javallata gyermekek esetében nem tekinthető megfelelőnek.

A fentiek alapján, figyelembe véve az azitromicin ismert biztonságossági profiljának fényében a hatásosságról rendelkezésre álló adatokat, a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az azitromicin tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja pozitív az azitromicin tekintetében az alábbi esetekben:

- Disszeminált *Mycobacterium avium* komplex (DMAC) fertőzés kezelése előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő személyeknél, etambutollal kombinálva
- *Mycobacterium avium* komplex (MAC) fertőzések profilaxisa nem megfelelő immunhelyreállítással rendelkező HIV-fertőzött személyeknél.

Ez a 600 mg-os tabletta (és 500 mg-os tabletta, ha már engedélyezték) esetében a legalább 45 kg-os testtömegű felnőttekre és serdülőkre, valamint a diszpergálódó tabletta esetében a legalább 45 kg-os testtömegű felnőttekre és serdülőkre és a folyékony, szájon át alkalmazandó készítmények esetében a szilárd gyógyszerformákat lenyelni képtelen, felnőttekre és legalább 45 kg-os serdülőkre alkalmazandó.

Az azitromicin orális gyógyszerformái esetében azonban az alábbi javallatok előny-kockázat profilja **negatív**nak tekinthető, és ezeket törölni kell azon készítmények kísérőirataiból, amelyekben jelenleg szerepelnek:

Mérsékelt akne vulgaris

Az azitromicint ebben a javallatban nagyon kevés tagállamban engedélyezték. Idővel azonban megváltozott az antibiotikumok szerepe az akne kezelésében. Jelenleg az orális antibiotikumok általában a kezelési rend részeként másod- vagy harmadvonalbeli kezelésnek minősülnek azoknál a betegeknél, akik nem reagáltak a korábbi kezelésekre. Bár vannak olyan adatok, amelyek némi hatásosságra utalnak a közepesen súlyos akne vulgaris azitromicinnel végzett kezelésében, a gyógyszer alkalmazása 9–12 hétig és ezen időtartamon túl is összefüggésbe hozható a normál bőrmikrobiom egyik eleme, a *C. acnes* makrolid rezisztenciájával, és ez utóbbi megzavarásával. A CHMP megállapította, hogy az IDWP által is hivatkozott, jelenlegi amerikai egyesül államokbeli iránymutatások szerint az azitromicin csupán reziduális szerepet játszhat a közepesen súlyos akne kezelésében, ha a tetraciklinek, például a doxiciklin vagy a minociklin nem megfelelőek. Sardana és mtsai. 2021-ben az akne kezelésében az orálisan alkalmazott azitromicin alkalmazásának korlátozását javasolták, figyelembe véve a rezisztencia kockázatát, az azitromicin javallatait a jelentős fertőző betegségek esetében, valamint az akne kezelésében a csekély hatásosságra utaló bizonyítékokat. A szerzők szerint ennek következtében nem antibiotikum alapú kezelések javasoltak.

Összességében, figyelembe véve a terápiás környezet nem antimikrobiális kezelések irányába történő változását, a hosszú távú kezelés kockázatát a rezisztencia szelekciója tekintetében (amelyet újabb érzékenységi adatok támasztanak alá), valamint azt, hogy nem áll rendelkezésre elegendő bizonyíték ezen javallat alátámasztására, a CHMP az IDWP tanácsát követően arra a következtetésre jutott, hogy a mérsékelt akne vulgaris kezelésében az azitromicin tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja negatív.

A *Helicobacter pylori* eradikációja

A *H. pylori* fertőzések kezelése jól megalapozott a meglévő terápiás iránymutatásokban, és az empirikus első vonalbeli terápia esetében a közelmúltban főként a bizmuttartalmú négyes terápiára (azaz a PPI-re, a bizmutra, a tetraciklinre, a metronidazolra) támaszkodik. Az azitromicin nem szerepel a *H. pylori* fertőzés kezelésére vonatkozó európai vagy nemzetközi iránymutatásokban, ezt a javallatot két tagállamban engedélyezték. Olyan kezelési eljárásokat kell alkalmazni, amelyek randomizált, kontrollos kezelési vizsgálatok során legalább 80%-os eradikációs arányt értek el a kezelési szándékon alapuló (ITT) elemzés során.

A makrolidok ilyen javallatban való alkalmazását alátámasztó klinikai demonstráció eddig csak a klaritromicinre támaszkodott, amely ebben a javallatban a terápiás iránymutatások egyedülálló makrolid része. Az SUM-AD-05-97-HR-2 vizsgálat felépítése miatt, amely mindkét ágban azitromicin-kezelést foglalt magában, és így nem hasonlította össze az azitromicint azitromicin nélküli, standard kezeléssel, ez a vizsgálat nem tekinthető elégségesnek az azitromicin hatásosságának alátámasztására a *H. pylori* eradikáció esetén. Bár az azitromicin klinikai hatásosságára vonatkozó adatok a *H. pylori* eradikációra irányuló kezelési rend részeként rendelkezésre állnak, a legújabb tudományos szakirodalom áttekintése azt mutatja, hogy a publikált vizsgálatokban a kombinációk, dózisok és kezelési időtartamok heterogenitása (15–90% közötti eradikációs aránnyal) olyan, hogy a *H. pylori* eradikációra irányuló kezelési rend részeként az azitromicin $\geq 80\%$ -os eradikációs aránya nem tekinthető megfelelően igazoltnak. Összességében a randomizált, kontrollos vizsgálatokból nem áll rendelkezésre elegendő mikrobiológiai vagy klinikai bizonyíték az azitromicin hatásosságának alátámasztására a „*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) által okozott gastroduodenalis fertőzések” javallatban.

A fentiekre tekintettel, valamint figyelembe véve, hogy a *H. pylori* egyre jobban rezisztenssé válik a klaritromycinre, valamint a makrolidok közötti magas keresztrezisztenciát, a CHMP az IDWP tanácsát követve a *H. pylori* fertőzések kezelésében az azitromicin előny-kockázat profilját negatívnak ítélte.

Az eozinofil és nem eozinofil asztma exacerbációinak megelőzése

Az azitromicin e javallatban való alkalmazásának alátámasztására különböző klinikai vizsgálatokat végeztek, többek között más kezelési rendekkel, egymásnak ellentmondó eredményekkel. Ezt a javallatot eredetileg nagyon kevés tagállamban engedélyezték egy randomizált és kettős vak vizsgálat alapján, amely ezt a kezelési rendet az eozinofil és nem eozinofil asztma súlyosbodásának megelőzésében kiegészítőként értékelte olyan felnőtt betegekénél, akik szimptomatikus asztmában szenvednek, és akiket már közepes és magas dózisú inhalációs glükokortikoszteroidokkal és hosszú hatástartamú β -2 agonistával kezelnek. A randomizált, kontrollos vizsgálatok két újabb szisztematikus felülvizsgálata és metaanalízise során azonban arra a következtetésre jutottak, hogy az azitromicinnel végzett kiegészítő kezelés nem bizonyult hatékonynak az asztma exacerbációinak és más releváns végpontoknak a kezelésében.

Ezért a CHMP az IDWP tanácsát követően arra a következtetésre jutott, hogy az azitromicin előny-kockázat profilja az eozinofil és nem eozinofil asztma exacerbációinak megelőzésében negatív.

Egyéb változások

A CHMP továbbá úgy ítélte meg, hogy számos további módosításra van szükség a szisztémás alkalmazásra szánt azitromicint tartalmazó gyógyszerek kísérőirataiban.

A fent kiemelt módosításokon kívül az adagolásra és az alkalmazás módjára vonatkozó pontot is módosították, hogy az azitromicin alkalmazására vonatkozóan megfelelő és naprakész útmutatást nyújtsanak a gyógyszert felíró orvosok számára. A CHMP felülvizsgálta a jelenleg rendelkezésre álló adatokat, és harmonizálta az azitromicin alkalmazásával kapcsolatos ellenjavallatokat.

A CHMP áttekintette az azitromicin alkalmazása során megfigyelt, terhesség alatti mellékhatásokra és expozícióra vonatkozó meglévő adatokat is, és a PRAC tanácsával összhangban felülvizsgálta a 4.6 és 4.8 pontot.

A kísérőiratokban szükségesnek tartott további módosítások a gyógyszerköölcsönhatások frissítéseire, a nemkívánatos eseményekkel kapcsolatos információkra, valamint azon organizmusok azitromicinnel szembeni rezisztenciájának előfordulási gyakoriságára vonatkoztak, amelyek relevánsak azon javallatok szempontjából, amelyek előny-kockázat profilja pozitívnak tekinthető.

Ezenkívül a gyermekekkel végzett vizsgálatok (PT/W/0007/pdWS/001) alapján az azitromicin malária kezelésére történő alkalmazását ellenző információkat törölték az alkalmazási előírás 5.1 pontjából. Tekintettel arra, hogy az azitromicin semmilyen jelenlegi kezelési iránymutatással nem ajánlott a malária kezelésére, valamint a malária esetében alkalmazott azitromicint értékelő alacsony vizsgálati aktivitásra, a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a javallaton kívüli alkalmazás kockázata alacsony. Ezért a negatív vizsgálati eredményekre vonatkozó információk már nem relevánsak a felíró orvosok számára.

A betegtájékoztatót ennek megfelelően módosították.

A forgalombahozatali engedély jogosultjait arra is emlékeztetik, hogy kötelesek naprakészen tartani a kísérőiratokat, ami kiterjed az ismert hatású segédanyagok felsorolására, valamint a feloldásra és a beadásra vonatkozó utasításokra, különösen a palackos belsőleges szuszpenzióhoz használt porra vonatkozókat.

Összegzés

Összességében a CHMP úgy ítélte meg, hogy a szisztémás alkalmazásra szánt azitromicin tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja a kísérőiratok megegyezés szerinti módosításai mellett továbbra is kedvező.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) mérlegelte a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti eljárást az azitromicin tartalmú, szisztémás alkalmazásra szánt gyógyszerek esetében.
- A CHMP megvizsgálta a forgalombahozatali engedély jogosultjai által írásban benyújtott, többek között klinikai vizsgálatokból, farmakokinetikai vizsgálatokból, farmakodinámiás vizsgálatokból, epidemiológiai vizsgálatokból, érzékenységi vizsgálatokból, tudományos szakirodalomból és forgalomba hozatal utáni jelentésekből származó, rendelkezésre álló adatok összességét, valamint a fertőző betegségek munkacsoportjával és a farmakovigilanciái kockázatfelmérési bizottsággal (PRAC) folytatott konzultáció eredményét.
- A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a javallatokat felül kell vizsgálni, de a szisztémás alkalmazásra szánt azitromicin tartalmú gyógyszerek hatásossága továbbra is felülmúlja a kockázatokat a különböző korcsoportokban, a javallatoktól függően, valamint a gyógyszerformák sajátosságaival az alábbiak kezelésében:
 - Streptococcus-okozta akut tonsillitis és pharyngitis
 - Akut bakteriális sinusitis,
 - Akut bakteriális otitis media,
 - Közösségben szerzett pneumonia,
 - Akut bakteriális bőr- és bőrszerkezeti fertőzések,
 - Erythema migrans (korai lokalizált Lyme-kór),
 - Periodontális abscessus és periodontitis,
 - *Chlamydia trachomatis* által okozott urethritis és cervicitis,
 - *Neisseria gonorrhoeae* által okozott urethritis és cervicitis, egy másik megfelelő antibakteriális szerrel (pl. ceftriaxonnal) kombinációban,
 - *Chlamydia trachomatis* okozta krónikus prostatitis,
 - Chancroid,
 - Disszeminált *Mycobacterium avium* komplex (DMAC) fertőzés előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél etambutollal kombinálva,
 - Krónikus bronchitis akut exacerbációja,
 - Medencei gyulladásos betegség más megfelelő antibakteriális szerrel (szerekkel) kombinálva (pl. metronidazol),

valamint a *Mycobacterium avium* komplex (MAC) fertőzés megelőzésében a nem megfelelő immunhelyreállítással rendelkező HIV-fertőzött személyeknél.

- A változó kezelési szabványokkal és a hosszú távú kezeléssel szembeni rezisztencia szelekciójával kapcsolatos aggályokkal összefüggésben a CHMP úgy vélte, hogy a rendelkezésre álló adatok nem igazolják a szisztémás alkalmazásra szánt azitromicin tartalmú gyógyszerek pozitív előny-kockázat profilját a (közepesen súlyos) akne vulgaris kezelésében és a *Helicobacter pylori* által okozott gastroduodenális fertőzések kezelésében. Továbbá a friss adatok komoly kétséget ébresztenek az azitromicin hatásosságával kapcsolatban az eozinofil és

nem eozinofil asztma exacerbációinak megelőzésében, és a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az előny-kockázat profil ebben a javallatban is negatív.

- A CHMP úgy vélte, hogy új figyelmeztetéseket kell beilleszteni általában a rezisztencia lehetősége, valamint a szexuális úton terjedő fertőzések kezelése előtti érzékenységi vizsgálat szükségessége és egyes kórokozók egyes fertőzések kezelése előtti kizárása tekintetében. A különleges figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket egyébként harmonizálták.
- A CHMP úgy ítélte meg, hogy a szisztémás alkalmazásra szánt azitromicintartalmú gyógyszerek adagolási rendjének felülvizsgálatára van szükség a streptococcus által okozott tonsillitis és az erythema migrans esetében, míg a különböző jóváhagyott javallatok és a betegek alpopulációi tekintetében kiigazításokat vezettek be. Emellett kiemelték, hogy figyelembe kell venni a kezelési iránymutatásokat.
- A CHMP áttekintette továbbá a szisztémás alkalmazásra szolgáló, azitromicin tartalmú gyógyszerek alkalmazása során megfigyelt mellékhatásokra vonatkozó meglévő adatokat, és arra a következtetésre jutott, hogy a szükséges frissítéseket az adatok megfelelő tükrözése érdekében el kell végezni.
- Végezetül a CHMP a nemkívánatos eseményekre vonatkozó pont, valamint a termék terhességre és szoptatásra vonatkozó ajánlásainak aktualizálását javasolta, hogy azok tükrözzék a terhesség alatti expozícióra vonatkozóan rendelkezésre álló klinikai és nem klinikai adatokat. A kísérőiratokban szereplő gyógyszerkölcsönhatásokat, valamint farmakokinetikai és farmakodinamiai adatokat szintén aktualizálni kell.

A CHMP véleménye

A CHMP ennek következtében úgy véli, hogy a szisztémás alkalmazásra szánt azitromicin tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja a kísérőiratok megegyezés szerinti módosításai mellett továbbra is kedvező. Ezért a CHMP javasolja a szisztémás alkalmazásra szánt azitromicin tartalmú gyógyszerek forgalombahozatali engedélyei feltételeinek módosítását.