

II priedas
Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Turimi vartojimo duomenys rodo, kad azitromicino vartojimas pastaraisiais metais, taip pat per COVID-19 pandemiją, išaugo, nors jis įtrauktas į PSO WATCH (stebėtinų vaistų) kategoriją, kurioje teigiama, kad „Šie vaistai turėtų būti peržiūrimi prioritetine tvarka kaip pagrindiniai priežiūros programų ir stebėsenos tikslai“. Tuo pat metu pasaulyje vis dažniau pasitaiko atsparių azitromicinui ligų sukėlėjų, susijusių su patvirtintomis indikacijomis.

Be to, skirtingose ES ir (arba) EEE valstybėse patvirtintuose preparatų, kurių sudėtyje yra azitromicino, informaciniuose dokumentuose nustatyta reikšmingų skirtumų, visų pirma susijusių su patvirtintomis indikacijomis ir dozavimu, taip pat kituose preparato informacinių dokumentų skyriuose. Kai kurios indikacijos gali būti laikomos pernelyg plačiomis, o tai galėtų paskatinti perteklinį naudojimą ir atsparumo vystymąsi. Be to, šios indikacijos neatitinka dabartinėse Bakterinėms infekcijoms gydyti skirtų vaistinių preparatų vertinimo gairėse (CPMP/EWP/558/95 3 redakcija) nurodytų rekomendacijų.

Per šią kreipimosi procedūrą CHMP kritiškai peržiūrėjo visus turimus duomenis, susijusius su patvirtintų indikacijų intraveninių ir geriamųjų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azitromicino, veiksmingumu ir saugumu, įskaitant duomenis, gautus atliekant klinikinius, farmakokinetinius ir farmakodinaminčius, epidemiologinius ir jautrumo tyrimus, mokslinę literatūrą ir ataskaitas po pateikimo rinkai, informaciją apie atsparumo patogenams vystymąsi, susijusią su ES patvirtintomis indikacijomis, ir atsparumo vystymosi gydymo metu tikimybės rizikos vertinimą, taip pat dabartinėse nacionalinėse ir Europos gydymo gairėse pateiktas rekomendacijas, atsižvelgiant į tai, kad 1) azitromiciną PSO priskyrė WATCH kategorijai, 2) iš duomenų matyti, kad sisteminis azitromicinas pernelyg daug vartojamas, ir 3) ES nustatytas didėjantis atsparumas azitromicinui. CHMP taip pat konsultavosi su Infekcinių ligų darbo grupe (angl. IDWP) ir Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetu (PRAC).

Mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Dėl galimo poreikio apriboti indikacijas pagal kurias azitromicinas būtų skiriamas kaip antros eilės vaistas Infekcinių ligų darbo grupė nurodė, kad preparato charakteristikų santraukų 4.1 skyriuje pateiktas standartinis sakinyss: „*Reikia atsižvelgti į oficialias tinkamo antibakterinių medžiagų naudojimo gaires.*“ pakankamai pabrėžia, kad parinkdami antibakterinę medžiagą vaistus išrašantys asmenys turėtų remtis nacionalinėmis arba tarptautinėmis gydymo gairėmis, taip pat turima regionine ir (arba) nacionaline informacija apie atsparumą antimikrobinėms medžiagoms. Kita vertus, buvo pažymėta, kad šis standartinis sakinyss daugelį metų įtraukiamas į produktų, kurių sudėtyje yra azitromicino, charakteristikų santraukas ir kad, nepaisant to, vartojimo duomenys rodo, kad azitromicinas skiriamas pernelyg plačiai ir pernelyg dažnai, o kai kuriose valstybėse narėse pastebimas didėjantis bakterijų atsparumas azitromicinui. Vis dėlto, atsižvelgdamas į nedidelį susirūpinimą dėl saugumo ir į tai, kad neįmanoma pagrįstai nustatyti nė vieno ribinio vidutinio atsparumo lygio, kurį viršijus pirminės indikacijos nebėbūtų tinkamos, CHMP laikėsi nuomonės, kad šiuo metu turimų duomenų nepakanka, kad būtų galima pagrįsti indikacijų apribojimą, numatant galimybę vaistą vartoti tik kaip antros eilės vaistą. Siekiant, kad vaistai, kurių sudėtyje yra azitromicino, būtų toliau vartojami veiksmingai ir saugiai pagal toliau nurodytas terapines indikacijas, nuspręsta, kad būtų tikslingiau į preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyrių įtraukti šį įspėjimą: „*Atsparumo atsiradimo galimybė: Azitromicinas gali paskatinti atsparumo vystymąsi dėl susijusio ilgalaikio ir mažėjančio vaisto kiekio plazmoje ir audiniuose užbaigus gydymą (žr. 5.2 skyrių). Gydymas azitromicinu turėtų būti pradedamas tik atidžiai įvertinus naudą ir riziką, atsižvelgiant į atsparumo paplitimą vietoje, ir kai nenurodomi tinkami gydymo režimai.*“ Remiantis esamais duomenimis, ši informacija papildoma atitinkamais preparato charakteristikų santraukos 5.2 skyriuje pateiktais aprašymais.

Be to, visoms indikacijoms, o ypač lytiškai plintančių ligų indikacijoms dėl sparčių gydymo aplinkos pokyčių ir svarbos, kurią visuomenės sveikatos požiūriu gali turėti gydymo trūkumai, 4.2 skyriuje

įrašytas šis sakinys: „Reikia atsižvelgti į gydymo režimus, dozes ir gydymo trukmę, kaip rekomenduojama atnaujintose gydymo pagal kiekvieną indikaciją gairėse.“

Peržiūrėjęs visus turimus duomenis ir atsižvelgdamas į dabartines klinikinių gairių rekomendacijas, CHMP apskritai laikėsi nuomonės, kad azitromicinas vis dar yra svarbus terapinis pasirinkimas pagal daugumą terapinių indikacijų. CHMP padarė išvadą, kad sisteminio poveikio vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azitromicino, naudos ir rizikos santykis yra **teigiamas** pagal toliau nurodytas terapines indikacijas, tačiau dėl kai kurių iš jų reikėjo pakeisti formuluotę, kaip išdėstyta toliau.

Apatinių kvėpavimo takų infekcijos (AKTI)

CHMP peržiūrėjo šios plačios indikacijos duomenis, siekdamas ją patobulinti ir nurodyti, dėl kurių nustatytų ligų azitromicino naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

Visuomenėje įgyta pneumonija (VĮP)

Nors yra pakankamai duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti geriamojo azitromicino veiksmingumą visose populiacijose, nėra klinikinių duomenų apie intraveniniu vaistiniu preparatu gydytus VĮP sergančius vaikus. Todėl CHMP priėjo prie išvados, kad pagal VĮP indikaciją vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azitromicino, naudos ir rizikos santykis yra teigiamas suaugusiems ir daugiau nei 45 kg sveriantiems vaikams skiriant kietos formos geriamuosius preparatus, suaugusiems ir paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 45 kg, skiriant disperguojamąsias tabletes, vaikams nuo 6 mėnesių amžiaus ir vyresniems pacientams, sveriantiems mažiau nei kaip 45 kg, skiriant skystos formos geriamuosius preparatus, taip pat juos skiriant suaugusiems ir paaugliams, sveriantiems mažiau nei 45 kg, kurie negali nuryti kietos formos preparatų, ir suaugusiems, skiriant intraveninius preparatus.

Dėl netipinės pneumonijos CHMP pritarė Infekcinių ligų darbo grupės išvadoms, kad sąvoka „VĮP“ apima ir netipinius, ir tipinius mikroorganizmus, todėl vaisto charakteristikų santraukos indikacijų skyriuje nebūtina nurodyti netipinės pneumonijos.

Lėtinio bronchito paūmėjimas (LBP)

CHMP pritarė Infekcinių ligų darbo grupei, kad azitromicinas yra veiksmingas gydant LBP, tačiau paprašė apriboti LBP indikaciją tik suaugusiems, nes ši liga beveik visais atvejais diagnozuojama jiems. Todėl, atsižvelgiant į turimus duomenis apie vaisto veiksmingumą, turint omenyje žinomas azitromicino saugumo charakteristikas, pagal LBP indikaciją vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azitromicino, naudos ir rizikos santykis yra teigiamas skiriant kietos formos geriamuosius preparatus suaugusiems, sveriantiems ne mažiau kaip 45 kg, disperguojamąsias tabletes suaugusiems, sveriantiems ne mažiau kaip 45 kg, ir skystos formos geriamuosius preparatus suaugusiems, sveriantiems ne mažiau kaip 45 kg, negalintiems nuryti kietos formos preparatų.

Kitos apatinių kvėpavimo takų infekcijos (KAKTI)

Šios procedūros pradžioje preparato informaciniuose dokumentuose nurodyta ūminio bronchito indikacija yra susijusi su plačiu AKTI terminu, tačiau naujesnės peržiūros atskleidė tik ribotus įrodymus ir nedidelę naudą ūminiu bronchitu sergantiems pacientams, pagerinant kosulį ir aktyvumo lygį.

Dabartinėse gairėse teigiama, kad bendro pobūdžio antibiotikai, įskaitant azitromiciną, neturėtų būti skiriami suaugusiems ar vaikams, sergantiems ūminiu bronchitu.

Kalbant apie bronhektazės paūmėjimą, iš pradžių preparato informaciniuose dokumentuose tai nebuvo aiškiai nurodyta, o Europos suaugusiųjų apatinių kvėpavimo takų infekcijų gydymo gairėse (Woodhead ir kt.). 2005 m.) nerekomenduojama skirti makrolidų antibiotikų bronhektazės paūmėjimui gydyti. Europos kvėpavimo sistemos draugijos suaugusiųjų bronhektazės gydymo gairėse (Polverino et al., 2017) tam tikromis aplinkybėmis pasiūlytas ilgalaikis gydymas makrolidais, tačiau

toks gydymas nėra įtrauktas į šiuo metu patvirtintų dozavimo režimų taikymo sritį ir gali lemti aukštą atsparumo makrolidams lygį.

Todėl, atsižvelgdamas į Infekcinių ligų darbo grupės rekomendaciją, CHMP nusprendė, kad AKTI indikacijos turėtų apsiriboti tik lėtinio bronchito paūmėjimu ir visuomenėje įgyta pneumonija (įskaitant netipinę pneumoniją).

Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (VKTI)

Pagal šią plačią indikaciją CHMP peržiūrėjo su streptokokinėmis viršutinių kvėpavimo takų infekcijomis susijusius duomenis, surinktus atliekant tonzilito, faringito ir bakterinio sinusito tyrimus, siekdamas patikslinti šią indikaciją ir nurodyti kokioms ligoms gydyti skiriamo azitromicino naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

Ūminis streptokokinis tonzilitas ir faringitas

CHMP priėjo prie išvados, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azitromicino, naudos ir rizikos santykis išlieka teigiamas gydant ūminį streptokokinį tonzilitą ir faringitą, jį skiriant kaip kietos formos geriamuosius preparatus suaugusiesiems ir paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 45 kg, kaip disperguojamąsias tabletes suaugusiesiems ir paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 45 kg, kaip skystos formos geriamuosius preparatus 6 mėnesių ir vyresniems pacientams, sveriantiems ne mažiau kaip 45 kg, ir suaugusiesiems bei paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 45 kg, negalintiems nuryti kietos formos preparatų. Tačiau atliekant pediatriinius tyrimus nustatyta, kad taikant 10 mg/kg dozavimo režimą 3 paras pasiekiamas panašus klinikinis atsakas, bet bakteriologinis likvidavimas yra prastesnis nei taikant 12 mg/kg 5 paras režimą. Todėl iš preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyriaus reikėtų išbraukti 3 dienas taikomą 10 mg/kg dozavimo režimą, kad du dozavimo režimai, kurie turėtų būti toliau taikomi gydant ūminį streptokokinį faringotonzilitą, būtų 20 mg/kg 3 dienas arba 12 mg/kg 5 dienas.

Ūminis bakterinis sinusitas

CHMP padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azitromicino, naudos ir rizikos santykis yra teigiamas gydant ūminį bakterinį sinusitą kietos formos geriamaisiais preparatais suaugusiesiems ir paaugliams, kurių svoris ne mažesnis kaip 45 kg, disperguojamaisiais tabletėmis suaugusiesiems ir paaugliams, kurių svoris ne mažesnis kaip 45 kg, skystos formos geriamaisiais preparatais 6 mėnesių ir vyresniems pacientams, sveriantiems mažiau kaip 45 kg, ir suaugusiesiems bei paaugliams, kurių svoris ne mažesnis kaip 45 kg ir kurie negali nuryti kietos formos preparatų.

Ūminis vidurinės ausies uždegimas (ŪVAU)

Atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų, mikrobiologinių tyrimų ir literatūros šaltinių duomenys rodo, kad azitromicinas yra veiksmingas gydant vaikų ūminį vidurinės ausies uždegimą ir jo poveikis yra panašus į amoksicilino ar amoksicilino su klavulanatu.

Kadangi suaugusiesiems ŪVAU pasireiškia retai, o komplikacijos gali būti sunkios, patariama visiems suaugusiems ŪVAU sergantiems pacientams skirti ne tik analgetikų, bet ir antibiotikų. Keliuose paskelbtuose šaltiniuose amoksicilinas arba amoksicilinas su klavulano rūgštimi, cefalosporinai, atitinkamai rekomenduojami kaip pirmosios eilės vaistai.

Dabartinės gydymo gairės yra nuoseklios įtraukiant amoksiciliną kaip pirmojo pasirinkimo vaistą. Derinys su klavulano rūgštimi būtinas tik regionuose, kuriuose padidėjusi *Haemophilus influenzae* arba *Moraxella catarrhalis* β -laktamazės gamyba. Šiuo metu patvirtintose klinikinėse gairėse makrolidai, pvz., azitromicinas, svarstomi kaip pasirinkimas tik esant alergijai penicilinui.

Pažymėtina, kad azitromicinas yra vienas iš dažniau vartojamų antibiotikų, kuriuos skiria pediatrai, ypač kvėpavimo takų infekcijoms ir ŪVAU, nes azitromiciną vaikams lengva skirti kaip geriamąją

suspensiją vieną kartą per parą doze ir palyginti trumpą laikotarpį (nuo trijų iki penkių dienų) ir ji beveik nesukelia šalutinio poveikio. Tačiau sprendimą, ar apskritai naudoti antibiotiką ūmaus bakterinio vidurinės ausies uždegimui gydyti vaikams, reikėtų atidžiai apsvarstyti. Dėl didelio spontaniškai išgyjančio ŪVAU rodiklio vaikų populiacijoje, kuris sudaro beveik 80 proc., antibiotiko naudą reikia vertinti individualiai, atsižvelgiant į jo keliamą riziką, įskaitant atsparių bakterijų selekcijos riziką tiek individualiu, tiek kolektyviniu lygmeniu. Vis dėlto pagrindinės azitromicino vartojimo problemos gydant ūminį vidurinės ausies uždegimą yra pasikartojančios atsparios pneumokokinės padermės ir neoptimalus klinikinis veiksmingumas prieš *H. influenzae*, kuris nustatomas pagal bakterijų išnaikinimo lygį vidurinės ausies skystyje (Ovetchkoine et al., 2013). Nustatytas didelis ir didėjantis daugiau kaip 30 proc. infekcijų atveju *Streptococcus pneumoniae* izoliatų atsparumas makrolidams, įskaitant azitromiciną, o CHMP pažymėjo, kad dažniausi vaikų ir suaugusiųjų ŪVAU bakteriniai patogenai yra *Streptococcus pneumoniae*.

Atsižvelgiant į tai, kas paaiškinta pirmiau, nuspręsta, kad preparato charakteristikų santraukos 4.1 skyriuje nereikia nustatyti jokių papildomų apribojimų, o 4.4 skyriuje reikia įtraukti naują įspėjimą dėl atsparumo. Atsižvelgdamas į turimus duomenis apie veiksmingumą, atsižvelgdamas į žinomas azitromicino saugumo charakteristikas ir Infekcinių ligų darbo grupės rekomendaciją, CHMP padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azitromicino, naudos ir rizikos santykis gydant ūmaus bakterinio vidurinės ausies uždegimą (ŪVAU) išlieka teigiamas skiriant kietos formos geriamuosius preparatus suaugusiesiems ir paaugliams, kurių svoris ne mažesnis kaip 45 kg, disperguojamąsias tabletes suaugusiesiems ir paaugliams, kurių svoris ne mažesnis kaip 45 kg, skystos formos geriamuosius preparatus vaikams nuo 6 mėnesių ir vyresniems, sveriantiems ne mažiau nei 45 kg, ir suaugusiesiems bei paaugliams, kurie negali nuryti kietos formos preparatų.

Tačiau CHMP pažymėjo, kad klinikinėse gairėse pasikartojančio ŪVAU, kuris nebuvo įtrauktas į indikacijas, profilaktika ar gydymas, nerekomenduojamas. Atsižvelgiant į turimus ribotus duomenis, pagrindžiančius azitromicino vartojimą pasikartojančių ŪVAU profilaktikai ir (arba) gydymui, ir vadovaujantis Infekcinių ligų darbo grupės pasiūlyta formuluote, susijusia su šia indikacija, nuspręsta šios indikacijos neįtraukti į ŪVAU indikaciją.

Ūminės bakterinės odos ir odos struktūrų infekcijos (ŪBOOSI)

Atsižvelgdamas į turimus duomenis apie vaisto veiksmingumą, atsižvelgdamas į žinomas azitromicino saugumo charakteristikas, CHMP priėjo prie išvados, kad pagal ŪBOOSI indikaciją vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azitromicino, naudos ir rizikos santykis yra teigiamas skiriant kietos formos geriamuosius preparatus suaugusiesiems ir paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 45 kg, disperguojamąsias tabletes suaugusiesiems ir paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 45 kg, skystos formos geriamuosius preparatus vaikams nuo 6 mėnesių, ir vyresniems, sveriantiems mažiau nei 45 kg, ir suaugusiesiems bei paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 45 kg, kurie negali nuryti kietos formos preparatų. 5.1 skyriuje *S. aureus*, įtrauktas į organizmų, kurių įgytas atsparumas gali kelti problemų, sąrašą, tačiau, kaip paaiškinta pirmiau, nuspręsta, kad preparato charakteristikų santraukos 4.1 skyriuje nereikia numatyti jokių papildomų apribojimų, atsižvelgiant į tai, kad 4.4 skyrius buvo papildytas nauju įspėjimu dėl atsparumo.

Migruojanti eritema (ankstyva Laimo ligos stadija)

Atsižvelgdamas į turimus duomenis apie azitromicino veiksmingumą ir į žinomas saugumo charakteristikas, CHMP priėjo prie išvados, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azitromicino, naudos ir rizikos santykis gydant migruojančią eritemą (ankstyvą lokalizuotą Laimo ligos stadiją) tebėra teigiamas skiriant kietos formos geriamuosius preparatus suaugusiesiems ir paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 45 kg, disperguojamąsias tabletes suaugusiesiems ir paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 45 kg, skystos formos geriamuosius preparatus vaikams nuo 6 mėnesių ir

vyresniems, sveriantiems mažiau nei 45 kg, ir suaugusiesiems bei paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 45 kg, negalintiems nuryti kietos formos preparatų. Be to, kadangi naujesniuose tyrimuose ir neseniai išleistose ES ir JAV gydymo gairėse rekomenduojama ilginti migruojančios eritemos gydymą azitromicinu, CHMP laikėsi nuomonės, kad preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyriuje pateiktose dozavimo rekomendacijose gydymo trukmė turėtų būti pratęsta nuo 5 iki 10 dienų.

Periodontiniai abscesai ir periodontitas

CHMP peržiūrėjo duomenis, atitinkančius platų dantų ir (arba) odontostomatologinių infekcijų indikaciją, siekdamas ją patobulinti, ir nurodė, dėl kurios (-ių) nustatytos (-ų) ligos (-ų) azitromicino naudos ir rizikos santykis yra teigiamas. Kai kuriose preparato charakteristikų santraukose buvo nurodyta „dantų infekcijų“ indikacija, o į kitus preparato informacinius dokumentus jau buvo įtraukti „periodontiniai abscesai ir periodontitas“. Dauguma klinikinių tyrimų buvo atliekami esant periodontiniams abscesams ir periodontitui. Apskritai kalbant apie dantų infekcijas, vadovaudamasis Infekcinių ligų darbo grupės požiūriu, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) priėjo prie išvados, kad vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra azitromicino, yra veiksmingi, kai jie vartojami pagal indikacijas „periodontiniai abscesai ir periodontitas“.

Tačiau gairėse pažymėta, kad antibiotikai turėtų būti naudojami tik kaip priedas prie mechaninio pašalinimo ir kad gera burnos higiena yra labai svarbi ilgalaikiai sėkmei, todėl gydytojai turėtų remtis oficialiomis vietos gairėmis, kaip nurodyta 4.1 skyriuje pateiktoje rekomendacijoje. Be to, buvo atkreiptas dėmesys į nedidelį azitromicino antibakterinį poveikį *Bacteroides fragilis* grupės organizmams, todėl į preparato charakteristikų santraukos 5.1 skyriuje pateiktą organizmų, dėl kurių gali kilti problemų dėl įgyto atsparumo, sąrašą buvo įtraukta *Bacteroides* genties rūšis.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, ir į turimus duomenis apie veiksmingumą, žinomas azitromicino saugumo charakteristikas, CHMP padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azitromicino, naudos ir rizikos santykis yra teigiamas gydant periodontinius abscesus ir periodontitą skiriant kietos formos geriamuosius preparatus suaugusiesiems ir paaugliams, kurių svoris ne mažesnis kaip 45 kg, disperguojamąsias tabletes suaugusiesiems ir paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 45 kg, skystos formos geriamuosius preparatus 6 mėnesių ir vyresniems pacientams, sveriantiems mažiau kaip 45 kg, ir suaugusiesiems bei paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 45 kg, kurie negali praryti kietos formos preparatų.

***C. trachomatis*, *N. gonorrhoea* arba *M. genitalium* sukeltos lytiškai plintančios ligos (uretritas, cervicitas, lėtinis prostatitas)**

CHMP peržiūrėjo duomenis, kuriais pagrįstas azitromicino naudos ir rizikos santykis gydant *C. trachomatis* ir *N. gonorrhoea* sukeltas ligas. Taip pat atsižvelgė į atvejus, kai šias ligas sukėlė *M. genitalium*, nors tai nebuvo konkrečiai nurodyta ankstesnėse indikacijose.

Klinikiniai duomenys parodė, kad azitromicinas paprastai yra veiksmingas gydant ūminį gonokokinį uretritą ir (arba) cervicitą, vartojant vieną geriamą 2 g dozę. Tačiau 2020 m. Europos suaugusiųjų gonorėjos diagnostikos ir gydymo gairėse rekomenduojama, kad kai azitromicinas naudojamas gonokokinėms infekcijoms gydyti, jis turėtų būti skiriamas kartu su ceftriaksonu. Azitromicino monoterapija *Neisseria gonorrhoeae* sukeliams urogenitalinėms infekcijoms gydyti nerekomenduojama, nebent įrodoma, kad organizmas nėra atsparus. Tais atvejais, kai galima nedelsiant atlikti laboratorinius (pvz., dažyti Gramo būdu) šlaplės pavyzdžių vertinimus, empirinis gonokokinio uretrito gydymas apima ceftriaksoną.

Infekcinių ligų darbo grupės siūlymu CHMP nusprendė, kad į 4.4 skyrių reikėtų įtraukti įspėjimą dėl to, kad labai tikėtina, jog *Neisseria gonorrhoeae* yra atsparus makrolidams, įskaitant azitromiciną. Todėl azitromicino nerekomenduojama vartoti gydant nekomplikuotą gonorėją ir dubens organų uždegiminę ligą, nebent laboratoriniais tyrimais būtų patvirtinta, kad organizmas yra jautrus azitromicinui. Jei

negydoma arba gydoma nepakankamai, ši liga gali sukelti vėlyvos pradžios komplikacijas, pvz., nevaisingumą ir negimdinį nėštumą. Teiginys pateikiamas 4.1 skyriaus pradžioje, o pačiame įspėjime daroma kryžminė nuoroda į PCS 5.1 skyrių, kuriame *Neisseria gonorrhoeae* yra įrašytas į lentelę, kurioje išvardyti organizmai, dėl kurių įgyto atsparumo gali kilti problemų.

Kalbant apie chlamidinį uretritą (cervicitą), ankstesniais tyrimais ir naujesniais literatūros duomenimis įrodyta, kad viena azitromicino dozė yra tokia pat saugi ir veiksminga kaip standartinis 7 dienų doksiciklino vartojimo režimas.

Kalbant apie lėtinį prostatitą, žinoma, kad azitromicinas veikia *Chlamydia trachomatis in vitro*, todėl, remiantis Infekcinių ligų darbo grupės rekomendacija, ši indikacija turėtų būti taikoma tik šiam patogeniui. Veiksmingumas taip pat buvo pagrįstas turimais klinikiniais duomenimis.

Nors *M. genitalium* sukeltas uretritas ir cervicitas nebuvo nurodyti indikacijose, šias ligas galima laikyti į kai kurias preparatų charakteristikos santraukas įtrauktos platesnės indikacijos, apimančios mikoplazmozę, dalimi. Remdamasi turimomis ES gydymo gairėmis, Infekcinių ligų darbo grupė pasiūlė šią indikaciją aiškiai įtraukti į įregistruotą vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra atitinkamos farmacinės formos ir stiprumo azitromicino, indikaciją, numatant 5 dienų gydymo kursą. Vis dėlto, CHMP tam nepritarė, nurodydamas jau ir taip didelius atsparumo mutacijų selekcijos rodiklius ir naujesnius duomenis, rodančius sumažėjusį veiksmingumą (Mitjà et al. 2023). Be to, atsižvelgiant į tai, kad *M. genitalium* tyrimai gali nebūti plačiai prieinami ir į didelę šio organizmo atsparumo atsiradimo riziką, 4.4 skyrius buvo papildytas įspėjimu dėl gretutinės *Mycoplasma genitalium* urogenitalinės infekcijos, kad šią infekciją būtų galima atmesti prieš svarstant galimybę gydyti *N. gonorrhoeae* arba *C. trachomatis* sukeltą uretritą ir cervicitą, taikant vienos dozės režimus.

Atsižvelgdamas į turimus duomenis apie azitromicino veiksmingumą ir žinomas azitromicino saugumo charakteristikas, CHMP priėjo prie išvados, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azitromicino, naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, gydant *Chlamydia trachomatis* arba *Neisseria gonorrhoeae* (pastarojo skiriant kartu su kitu tinkamu antibakteriniu vaistu (pvz., ceftriaksonu)) sukeltą uretritą ir cervicitą bei *Chlamydia trachomatis* sukeltą lėtinį prostatitą skiriant kietos formos geriamuosius preparatus suaugusiesiems ir paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 45 kg, disperguojamąsias tabletes suaugusiesiems bei paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 45 kg, ir skystos formos geriamuosius preparatus suaugusiesiems bei ne mažiau kaip 45 kg sveriantiems paaugliams, negalintiems nuryti kietos formos preparatų.

Šankroidas

Turimų duomenų pakanka, kad būtų galima pagrįsti nekomplikuotų urogenitalinio trakto infekcijų, sukeltų *Haemophilus ducreyi*, gydymą geriamuoju azitromicinu. CHMP padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azitromicino, naudos ir rizikos santykis yra teigiamas gydant šankroidą skiriant kietos formos preparatus suaugusiesiems ir paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 45 kg, disperguojamąsias tabletes suaugusiesiems ir paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 45 kg, ir skystos formos geriamuosius preparatus suaugusiesiems ir paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 45 kg ir kurie negali praryti kietos formos preparatų.

Dubens uždegiminė liga (DUL), kartu su kitais tinkamais antibakteriniais vaistais (pvz., metronidazolu)

Klinikinių tyrimų rezultatai parodė, kad, palyginti su kitais antibiotikais, vieno arba kartu vartojamo azitromicino veiksmingumas gydant DUL yra panašus, tačiau, remiantis šiuo metu patvirtintomis klinikinėmis gairėmis, azitromicino vaidmuo gydant DUL yra ribotas, atsižvelgiant į tai, kad jis rekomenduojamas tik kaip alternatyvių gydymo režimų dalis. Be to, retai rekomenduojama naudoti azitromicino monoterapiją ir pastebima bendra tendencija metronidazolą įtraukti į visus DUL gydymo režimus. DUL indikacija apsiriboja tik suaugusiaisiais, atsižvelgiant į tai, kad azitromicinas nėra

tinkamas vartoti vaikams iki 12 metų dubens uždegiminei ligai gydyti ir kad nėra įrodytas saugumas ir veiksmingumas paauglėms mergaitėms.

Kaip paaiškinta pirmiau, kalbant apie kitas lytiškai plintančias ligas, atsižvelgdamas į *Neisseria gonorrhoeae* tyrimo metu nustatytą didesnę atsparumo atvejų skaičių, CHMP pritarė Infekcinių ligų darbo grupės pasiūlymui įtraukti įspėjimą dėl empirinio gydymo azitromicinu ir atkreipė dėmesį į poreikį atlikti jautrumo tyrimus.

Jei azitromicinas naudojamas DUL gydyti (kuris rekomenduojamas tik kaip alternatyvių režimų dalis arba labai konkrečiose situacijose), gydymą visada reikėtų pradėti intraveniniu būdu. Nors intraveninių preparatų preparato charakteristikų santraukose numatyta galimybė pereiti prie gydymo geriamaisiais preparatais, siekiant tęsti gydymą, šių preparatų informaciniuose dokumentuose DUL nebuvo nurodyta 4.1 skyriuje. Todėl, atsižvelgdamas į turimus pagrindžiančius duomenis, CHMP laikėsi nuomonės, kad geriamųjų preparatų preparato charakteristikų santrauka turėtų būti suderinta su esamomis rekomendacijomis, pateiktomis intraveninių preparatų preparato charakteristikų santraukoje.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, ir į turimus duomenis apie azitromicino saugumo charakteristiką, CHMP patvirtino, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azitromicino, naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, gydant suaugusiesiems diagnozuotą DUL ir kartu skiriant kitą (-us) tinkamą (-us) antibakterinę (-es) medžiagą (-as), kai jie vartojami kaip intraveninio gydymo azitromicinu tęsinys kieto pavidalo geriamaisiais preparatais, įskaitant disperguojamąsias tabletes.

Diseminuota *Mycobacterium avium* komplekso (DMAK) infekcija pažengusia ŽIV infekcija sergantiems pacientams, kartu su etambutoliu, ir *Mycobacterium avium* komplekso (MAK) infekcijos profilaktika ŽIV sergantiems žmonėms, kurių imuninė sistema nebuvo atstatyta

Atsižvelgiant į dabartines ŽIV gydymo rekomendacijas ir stiprių antiretrovirusinių vaistų prieinamumą, šios indikacijos turėtų būti labai retos.

Dėl tinkamo ir palaikomojo imuninio atstatymo tyrimo ir gydymo labai stipriais kombinuotais antiretrovirusiniais vaistais gerokai sumažėjo oportunistinių infekcijų tikimybė. Dėl šios priežasties profilaktika neberekomenduojama, jeigu pagal ES gydymo gaires (EACS, 2023 m.) pradedama antiretrovirusinė terapija. Vis dėlto manoma, kad kelių pacientų, kurių organizme yra daugeliui vaistų atsparių padermių bakterijų ir nėra tinkamo terapinio gydymo, grupėje profilaktikos poreikis vis tiek yra svarbus ŽIV sergantiems žmonėms, kurių CD4 kiekis yra < 50 ląstelių/μL ir kuriems taikant antiretrovirusinį gydymą išlieka viremija, todėl ši indikacija turėtų būti taikoma tik šiems pacientams.

Atsižvelgiant į rekomenduojamą 1 200 mg kartą per savaitę dozę MAC *profilaktikai*, reikia užtikrinti 600 mg stiprumo preparato prieinamumą. Kadangi šio stiprumo preparatai paprastai neprieinami, preparato charakteristikų santraukose, į kurias įtraukta ši indikacija, bet trūksta informacijos apie atitinkamą stiprumą, dozavimas turėtų būti atnaujinamas iki 1 250 mg kartą per savaitę (laikantis EACS gairių 12.0 versijos, 2023 m. spalio mėn.).

Kalbant apie diseminuoto MAC *gydymą*, klinikiniais duomenimis nustatyta, kad azitromicino ir klaritromicino veiksmingumas yra panašus, ir, atsižvelgdamas į farmakokinetinius tyrimus, CHMP sutiko, kad pakaktų 500 mg arba 600 mg dozės kartą per parą. Ne mažiau kaip 45 kg sveriantys paaugliai yra įtraukti į kietos formos geriamųjų azitromicino preparatų preparato charakteristikų santraukos 4.1 skyrių, atsižvelgiant į tai, kad vaisto veiksmingumą galima ekstrapoliuoti iš tokio paties svorio suaugusiųjų, tačiau azitromicino veiksmingumas gydant MAK infekcijas nėra nustatytas vaikams.

Šiuo metu patvirtintos rekomendacijos, be kita ko, dėl 500 arba 600 mg kartą per parą azitromicino vartojimo kartu su kitais vaistiniais preparatais nuo mikobakterijų. Todėl rekomendacija dėl dozavimo

turėtų būti suderinta su atitinkamoje preparato charakteristikų santraukoje (t. y. patikslinta iki 500 mg arba 600 mg kartą per parą) nurodytu stiprumu.

Gydymo azitromicinu trukmė gydant pagal MAK indikaciją ir profilaktikai priklausys nuo įvairių pacientui būdingų veiksnių (pvz., ART, CD4 ląstelių skaičiaus, saugumo ir tolerancijos azitromicino gydymo metu, kitų oportunistinių infekcijų), į kuriuos turi atsižvelgti gydantis gydytojas. Atsižvelgiant į tai, kas išdėstyta pirmiau, ir į tai, kad 4.2 skyriuje pateikiama ši informacija: „Reikia atsižvelgti į gydymo režimus, dozes ir gydymo trukmę, kaip rekomenduojama atnaujintose kiekvienos indikacijos gydymo gairėse.“ gydymo azitromicinu trukmė pagal šias dvi indikacijas neįtraukta į 4.2 skyrių.

Be to, abi indikacijos buvo įtrauktos į skystos formos geriamųjų preparatų PCS tiems atvejams, kai suaugusieji ir paaugliai, sveriantys ne mažiau kaip 45 kg, negali nuryti kietos formos preparatų.

Jaunesnių nei 12 metų vaikų atveju MAK prevencijos ar gydymo saugumas ir veiksmingumas nenustatytas. Remiantis vaikų farmakokinetinių tyrimų duomenimis, 20 mg/kg dozė būtų panaši į suaugusiesiems skirtą 1 200 mg dozę, bet C_{max} būtų didesnė. Atsižvelgiant į tai, kad šiuo metu ŽIV užsikrėtusiems vaikams rekomenduojama pradėti antiretrovirusinį gydymą, kai tik nustatoma diagnozė ir atsižvelgiant į galimą ilgalaikio gydymo azitromicinu poreikį, MAK infekcijos profilaktikos ar gydymo indikacija nebūtų tinkama vaikams.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta, ir į turimus duomenis apie veiksmingumą, atsižvelgdamas į žinomas azitromicino saugumo charakteristikas, CHMP padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azitromicino, naudos ir rizikos santykis yra teigiamas gydant:

- diseminuotą *Mycobacterium avium* komplekso (DMAK) infekciją žmonėms, sergantiems progresavusia ŽIV infekcija, kartu su etambutoliu
- *Mycobacterium avium* komplekso (MAK) infekcijų profilaktiką ŽIV užsikrėtusiems asmenims, kurių imuninė sistema nepakankamai atstatyta.

Tai taikytina suaugusiesiems ir paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 45 kg, vartojantiems 600 mg tabletes (ir 500 mg tabletes, kai jos jau įregistruotos), taip pat suaugusiesiems ir paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 45 kg, vartojantiems disperguojamąsias tabletes ir suaugusiesiems bei paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 45 kg, negalintiems nuryti kietos formos preparatų ir dėl to vartojantiems skystos formos preparatus.

Tačiau laikomasi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azitromicino, naudos ir rizikos santykis pagal toliau nurodytas indikacijas yra **neigiamas** ir kad jas reikėtų išbraukti iš tų preparatų, į kurių informacinius dokumentus šiuo metu jos įtrauktos, dokumentų:

Vidutinio sunkumo aknė

Naudoti azitromiciną pagal šią indikaciją buvo leista tik keliose valstybėse narėse. Tačiau laikui bėgant antibiotikų vaidmuo aknės terapijoje pasikeitė. Šiuo metu geriamieji antibiotikai apskritai, kaip gydymo režimo dalis, laikomi antros ar trečios eilės vaistais pacientams, kuriems ankstesnis gydymas buvo neveiksmingas. Nors yra duomenų, leidžiančių manyti, kad azitromicinas turi tam tikrą poveikį vidutinio sunkumo aknei, jo vartojimas 9–12 savačių ir ilgiau siejamas su *C. acnes* – normalios odos mikrobiotos dalies – atsparumu makrolidams ir jos sukeliama sutrikimais. CHMP pažymėjo, kad pagal dabartines JAV gaires, kuriomis remiasi ir Infekcinių ligų darbo grupė, azitromicinas gali turėti tik ribotą funkciją gydant vidutinio sunkumo aknę, kai tetraciklinai, pvz., doksiciklinas arba minociklinas, yra netinkami. Sardana et al. 2021 m. rekomendavo apriboti geriamojo azitromicino vartojimą gydant aknę, atsižvelgiant į atsparumo riziką, azitromicino indikacijas gydant svarbias infekcines ligas ir įrodymus, kad jis nepakankamai veiksmingas gydant aknę. Pasak autorių, dėl šios priežasties rekomenduojamas gydymas ne antibiotikais.

Apskritai, atsižvelgdamas į terapinės aplinkos orientavimąsi į neantimikrobinius vaistus, su atsparumo selekcija susijusią ilgalaikio gydymo riziką (pagrįstą naujesniais jautrumo duomenimis), ir į tai, kad nėra pakankamai įrodymų šiai indikacijai pagrįsti, CHMP, atsižvelgdamas į Infekcinių ligų darbo grupės rekomendaciją, padarė išvadą, kad vaistų, kurių sudėtyje yra azitromicino, naudos ir rizikos santykis gydant vidutinio sunkumo aknę yra neigiamas.

***Helicobacter pylori* likvidavimas**

H. pylori infekcijų valdymas yra gerai įtvirtintas galiojančiose gydymo gairėse ir pastaruoju metu daugiausia grindžiamas bismuto keturguba terapija (t. y. protonų siurblio inhibitoriumu (PSI), bismutu, tetraciklinu, metronidazolu) empirinėje pirmosios linijos terapijoje. Azitromicinas nėra įtrauktas į Europos arba tarptautinės *H. pylori* infekcijos gydymo gaires. Ši indikacija buvo patvirtinta dviejose valstybėse narėse. Turi būti taikomi tokie gydymo režimai, pagal kuriuos numatytos gydyti populiacijos analizės (ITT) duomenimis, atlikus atsitiktinių imčių, kontroliuojamus gydymo tyrimus, nustatytas ligos likvidavimo rodiklis siekia bent ≥ 80 proc.

Iki šiol klinikiniai įrodymai makrolidų vartojimui pagal tokią indikaciją buvo pagrįsti tik klaritromicinu, kuris yra vienintelis šios indikacijos terapijos gairėse minimas makrolidas. Atsižvelgiant į tyrimo SUM-AD-05-97-HR-2 struktūrą, į kurio abejas atšakas buvo įtrauktas gydymas azitromicinu ir todėl azitromicinas nebuvo lyginamas su nustatytu standartiniu gydymu be azitromicino, laikoma, kad šio tyrimo nepakanka, kad būtų patvirtintas azitromicino veiksmingumas likviduojant *H. pylori*. Nors yra duomenų apie azitromicino, kaip *H. pylori* likvidavimui skirtą gydymo režimo dalies, klinikinį veiksmingumą, peržiūrėjus naujesnę mokslinę literatūrą nustatyta, kad paskelbtų tyrimų derinių, dozių ir gydymo trukmės skirtumai (likvidavimo rodikliai svyruoja nuo 15 iki 90 proc.) yra tokie, kad negalima laikyti, jog pagal gydymo režimą, taikomą siekiant išnaikinti *H. pylori*, kurio dalis yra azitromicinas, ≥ 80 proc. likvidavimo rodiklis yra tinkamai įrodytas. Apskritai remiantis atsitiktinių imčių kontroliuojamais tyrimais, surinkta nepakankamai mikrobiologinių ar klinikinių duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti azitromicino veiksmingumą gydant *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) sukeltas skrandžio ir dvylikapirštės žarnos infekcijas.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, ir į didėjančią *H. pylori* atsparumo lygį bei didelį kryžminį atsparumą makrolidams, CHMP, pasikonsultavęs su Infekcinių ligų darbo grupe, nusprendė, kad azitromicino naudos ir rizikos santykis gydant *H. pylori* sukeltas infekcijas yra neigiamas.

Eozinofilinės ir neeozinofilinės astmos paūmėjimo prevencija

Siekiant pagrįsti azitromicino vartojimą pagal šią indikaciją, buvo atlikti įvairūs klinikiniai tyrimai, įskaitant gydymo taikant kitus režimus, tyrimus, ir jų rezultatai buvo prieštaringi. Iš pradžių ši indikacija buvo patvirtinta tik keliose valstybėse narėse, remiantis atsitiktinių imčių ir dvigubai koduotu tyrimu, kuriame šis režimas buvo vertinamas kaip papildomas gydymas siekiant išvengti eozinofilinės ir neeozinofilinės astmos paūmėjimo suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškia simptominės astmos simptomai ir kurie jau gydomi vidutinio dydžio ir didelėmis inhaliuojamųjų gliukokortikosteroidų ir ilgalaikio poveikio β -2 agonisto dozėmis. Tačiau atlikus du naujesnius sisteminius atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų vertinimus ir metaanalizes padaryta išvada, kad azitromicino papildoma terapija nebuvo veiksminga astmos paūmėjimo gydymui ir kitoms atitinkamoms vertinamosioms baigtims.

Todėl CHMP, remdamasis Infekcinių ligų darbo grupės rekomendacija, padarė išvadą, kad azitromicino naudos ir rizikos santykis eozinofilinės ir neeozinofilinės astmos paūmėjimo prevencijos tikslais yra neigiamas.

Kiti pakeitimai

CHMP taip pat laikėsi nuomonės, kad sisteminio vartojimo vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azitromicino, informaciniuose dokumentuose reikia padaryti keletą papildomų pakeitimų.

Be pirmiau nurodytų pakeitimų, buvo dar kartą peržiūrėta dozavimo ir vartojimo metodo skyriaus informacija, siekiant pateikti tinkamas ir naujausias gaires dėl azitromicino vartojimo vaistus išrašantiems asmenims. CHMP peržiūrėjo šiuo metu turimus duomenis ir suderino su azitromicino vartojimu susijusias kontraindikacijas.

CHMP taip pat peržiūrėjo turimus duomenis apie nepageidaujamas reakcijas ir poveikį nėštumo metu, pastebėtus vartojant azitromiciną, ir, remdamasis PRAC rekomendacija, peržiūrėjo 4.6 ir 4.8 skyrius.

Tolesni preparato informacinių dokumentų pakeitimai, kurie laikomi būtinais, susiję su atnaujinta informacija apie sąveiką, informacija apie nepageidaujamus reiškinius ir atsparumo azitromicinui paplitimą organizmuose, kurie yra svarbūs indikacijoms, kuriomis remiantis naudos ir rizikos santykis laikomas teigiamu.

Be to, iš preparato charakteristikų santraukos 5.1 skyriaus išbraukta informacija, kuria rekomenduojama nenaudoti azitromicino malarijai gydyti, remiantis tyrimais su vaikais (PT/W/0007/pdWS/001). Atsižvelgdamas į tai, kad azitromicino nerekomenduojama vartoti nuo malarijos pagal jokiais šiuo metu patvirtintas gydymo gaires, ir į tai, kad mažai tiriamas azitromicino vartojimas malarijai gydyti, CHMP priėjo prie išvados, kad vaisto vartojimo ne pagal patvirtintas indikacijas rizika yra nedidelė. Todėl informacija apie neigiamus tyrimo rezultatus vaistus išrašantiems gydytojams nebeaktuali.

Atitinkamai iš dalies pakeistas pakuotės lapelis.

Registruotojams taip pat primenama apie jų pareigą nuolat atnaujinti preparato informacinius dokumentus, t. y. pateikti informaciją apie žinomas pagalbines medžiagas ir nurodymus, kaip paruošti ir skirti vaistinių preparatų, ypač miltelius geriamajai suspensijai buteliukuose.

Išvada

Apskritai CHMP laikėsi nuomonės, kad sisteminio poveikio vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azitromicino, naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) atsižvelgė į Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl sisteminio poveikio vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azitromicino;
- CHMP apsvairstė visus turimus duomenis, įskaitant klinikinių, farmakokinetikos, farmakodinaminių, epidemiologinių ir jautrumo tyrimų duomenis, mokslinės literatūros ir ataskaitų po pateikimo rinkai duomenis, kuriuos registruotojai pateikė raštu, taip pat konsultacijų su Infekcinių ligų darbo grupe ir Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetu (PRAC) rezultatus.
- CHMP padarė išvadą, kad reikėtų peržiūrėti indikacijas, tačiau sisteminio poveikio vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azitromicino, veiksmingumas ir toliau yra didesnis už jo keliamą riziką skirtingose amžiaus grupėse, atsižvelgiant į indikacijas ir ypatumus, kai preparatai vartojami pagal šias indikacijas:
 - ūminis streptokokinis tonzilitas ir faringitas;
 - ūminis bakterinis sinusitas;

- ūminis bakterinis vidurinės ausies uždegimas;
- visuomenėje įgyta pneumonija;
- ūminės bakterinės odos ir odos struktūros infekcijos;
- migruojanti eritema (ankstyvoji Laimo ligos stadija);
- periodontiniai abscesai ir periodontitas;
- *Chlamydia trachomatis* sukeltas uretritas ir cervicitas;
- *Neisseria gonorrhoeae* sukeltas uretritas ir cervicitas, kartu skiriant tinkamą antibakterinį vaistą (pvz., ceftriaksoną);
- *Chlamydia trachomatis* sukeltas lėtinis prostatitas;
- šankroidas;
- diseminuota *Mycobacterium avium* komplekso (DMAK) infekcija žmonėms, sergantiems pažengusia ŽIV infekcija, kartu su etambutoliu;
- lėtinio bronchito paūmėjimas;
- dubens uždegiminė liga, kartu skiriant kitus atitinkamu antibakterinius vaistus (pvz., metronidazolą);

ir *Mycobacterium avium* komplekso (MAK) infekcijos profilaktika ŽIV užsikrėtusiems žmonėms su nepakankamu imuninės sistemos atstatymu.

- Atsižvelgdamas į kintančius gydymo standartus ir susirūpinimą dėl atsparumo selekcijai taikant ilgalaikį gydymą, CHMP laikėsi nuomonės, kad turimi duomenys neįrodo teigiamo sisteminio poveikio vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azitromicino, naudos ir rizikos santykio gydant (vidutinio sunkumo) aknę ir *Helicobacter pylori* sukeltas skrandžio ir dvylikapirštės žarnos infekcijas. Be to, naujausi duomenys kelia rimtų abejonų dėl azitromicino veiksmingumo eozinofilinės ir neeozinofilinės astmos paūmėjimo profilaktikai, ir CHMP padarė išvadą, kad šios indikacijos naudos ir rizikos santykis taip pat yra neigiamas.
- CHMP laikėsi nuomonės, kad reikėtų įtraukti naujus įspėjimus, susijusius su bendru atsparumo potencialu, ir apie poreikį atlikti jautrumo tyrimus prieš gydant lytiškai plintančias infekcijas ir tam tikrų patogenų atmetimo tyrimus prieš gydant kai kurias iš šių infekcijų. Taip pat buvo suderinti specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės.
- CHMP laikėsi nuomonės, kad reikia iš naujo peržiūrėti sisteminio poveikio vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azitromicino, dozavimo režimą gydant streptokokinę tonzilitą ir migruojančią eritemą, be to, buvo atlikti pakeitimai atsižvelgiant į įvairias patvirtintas indikacijas ir pacientų subpopuliacijas. Be to, atkreiptas dėmesys į tai, kad reikia atsižvelgti į gydymo gaires.
- CHMP taip pat peržiūrėjo esamus duomenis apie nepageidaujamas reakcijas, nustatytas vartojant sisteminio poveikio vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra azitromicino, ir priėjo prie išvados, kad reikia atnaujinti informaciją, kuri tinkamai atspindėtų duomenis.
- Galiausiai CHMP rekomendavo atnaujinti preparato charakteristikų santraukos skyrių apie nepageidaujamus reiškinius ir rekomendacijas dėl nėštumo ir žindymo, kad būtų atsižvelgta į turimus klinikinių ir neklinių tyrimų duomenis apie vaisto poveikį nėštumo laikotarpiu. Taip pat reikėjo atnaujinti preparato informacinių dokumentų informaciją apie sąveiką ir farmakokinetinius bei farmakodinaminius duomenis.

CHMP nuomonė

Dėl šių priežasčių CHMP laikosi nuomonės, kad sisteminio poveikio vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azitromicino, naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta. Todėl CHMP rekomenduoja keisti sisteminio poveikio vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azitromicino, registracijos pažymėjimų sąlygas.