

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Pieejamie patēriņa dati liecina, ka azitromicīna lietošana pēdējos gados ir palielinājusies, tostarp Covid-19 pandēmijas laikā, lai gan tas ir iekļauts PVO *WATCH* kategorijā, kas ietver jēdzienu, ka *"šīs zāles būtu jānosaka par prioritāti pārvaldības programmu un uzraudzības galvenajiem mērķiem"*. Tajā pašā laikā pieaug azitromicīna rezistences izplatība vairākos patogēnos, kas saistīti ar apstiprinātajām indikācijām.

Turklāt azitromicīnu saturošo zāļu informācijā ES/EEZ pastāv būtiskas atšķirības, jo īpaši attiecībā uz apstiprinātajām indikācijām un devām, kā arī citos zāļu informācijas apakšpunktos. Vairākas indikācijas varētu tikt uzskatītas par pārāk plašām, kas varētu veicināt pārmērīgu lietošanu un rezistences veidošanos. Turklāt šīs indikācijas neatbilst ieteikumiem spēkā esošajās EMA vadlīnijās par bakteriālu infekciju ārstēšanai indicēto zāļu novērtēšanu (CPMP/EWP/558/95 3. red.).

Šajā pārvērtēšanas procedūrā *CHMP* kritiski pārskatīja visus pieejamos datus par intravenozi un perorāli lietojamu azitromicīnu saturošu zāļu apstiprināto indikāciju efektivitāti un drošumu, tostarp datus no klīniskajiem pētījumiem, farmakokinētikas un farmakodinamikas pētījumiem, epidemioloģiskajiem pētījumiem, uzņēmības pārbaudēm, zinātniskās literatūras un pēcreģistrācijas perioda ziņojumiem, informāciju par rezistences attīstību pret patogēniem, kas ir būtiski apstiprinātajām indikācijām ES, un riska novērtējumu par rezistences veidošanās iespējamību ārstēšanas laikā, kā arī ieteikumus pašreizējās valstu un Eiropas ārstēšanas vadlīnijās, ņemot vērā, ka 1) azitromicīnu PVO ir klasificējusi *WATCH* kategorijā, 2) dati liecina par sistēmiska azitromicīna pārmērīgu lietošanu un 3) ES ir konstatēta pieaugoša rezistence pret azitromicīnu. *CHMP* apspriedās arī ar Infekcijas slimību darba grupu (*IDWP*) un Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteju (*PRAC*).

Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Attiecībā uz iespējamo nepieciešamību ierobežot azitromicīna indikācijas, to attiecinot tikai uz otrās līnijas lietošanu, *IDWP* norādīja, ka, no vienas puses, standarta teikums zāļu apraksta 4.1. apakšpunktā *"Ievērojot oficiālas vadlīnijas par antibakteriālo līdzekļu pareizu lietošanu."* pietiekami pievēršas nepieciešamībai iepazīties ar valsts vai starptautiskām ārstēšanas vadlīnijām, kā arī zāļu parakstītājiem pieejamajai reģionālajai/nacionālajai informācijai par rezistenci pret antimikrobiāliem līdzekļiem, izvēloties antibakteriālu līdzekli. No otras puses, tika atzīmēts, ka šis standarta teikums ir iekļauts azitromicīnu saturošo zāļu aprakstos daudzus gadus un ka, neraugoties uz to, patēriņa dati liecina, ka azitromicīns tiek izrakstīts pārāk plaši un pārāk bieži, un dažās dalībvalstīs ir konstatēta pieaugoša baktēriju rezistence pret azitromicīnu. Tomēr, ņemot vērā zemo drošuma problēmu līmeni un to, ka nav iespējams pamatoti noteikt vidējo rezistences līmeni, kuru pārsniedzot pirmās līnijas indikācija vairs nebūtu piemērota, *CHMP* uzskatīja, ka pašreizējie dati nav pietiekami, lai pamatotu indikāciju ierobežošanu līdz otrajai līnijai. Lai saglabātu azitromicīnu saturošu zāļu efektīvu un drošu lietošanu to terapeitiskajās indikācijās, kas sīkāk izklāstītas turpmāk, tika uzskatīts par piemērotāku zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā iekļaut šādu brīdinājumu: *"Rezistences rašanās potenciāls: Aзитromicīns varētu veicināt rezistences veidošanos sakarā ar tā ilglaicīgu un pazeminātu koncentrāciju plazmā un audos pēc ārstēšanas beigām (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ārstēšana ar azitromicīnu jāuzsāk tikai pēc rūpīga ieguvumu un risku novērtējuma, ņemot vērā lokālo rezistences izplatību, un ja nav norādītas vēlamās ārstēšanas shēmas."* Pamatojoties uz esošajiem datiem, tas tiek papildināts ar atbilstošiem izklāstiem zāļu apraksta 5.2. apakšpunktā.

Turklāt, kas attiecas uz visām indikācijām, bet jo īpaši attiecībā uz seksuāli transmisīvām slimībām sakarā ar straujām izmaiņām ārstēšanas vidē un to, cik svarīgas var būt ārstēšanas nepilnības no sabiedrības veselības viedokļa, 4.2. apakšpunktā ir iekļauts šāds teikums: *"Jāņem vērā ārstēšanas shēmas, devas un ārstēšanas ilgums, kā ieteikts atjauninātajās ārstēšanas pamatnostādņēs katrai indikācijai."*

Pārskatot visus pieejamos datus un ņemot vērā pašreizējos klīnisko pamatnostādņu ieteikumus, *CHMP* kopumā uzskatīja, ka azitromicīns joprojām ir svarīga terapeitiskā iespēja vairumam terapeitisko indikāciju. *CHMP* secināja, ka azitromicīnu saturošo zāļu, kas paredzētas sistēmiskai lietošanai, ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva turpmāk norādītajām terapeitiskajām indikācijām, tomēr dažām no tām nepieciešama turpmāk izklāstītā teksta redakcija.

Apakšējo elpceļu infekcijas (ApEI)

CHMP pārskatīja datus, kas atbilst šai plašajai indikācijai, lai to uzlabotu un precizētu, attiecībā uz kuru noteikto stāvokli azitromicīna ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva.

Sadzīvē iegūta pneimonija (SIP)

Lai gan ir pietiekami pierādījumi, kas pamato iekšķīgi lietojama azitromicīna efektivitāti visās populācijās, nav pieejami klīniskie dati par pediatrikiem pacientiem ar SIP intravenozi ievadāmām zālēm. Tāpēc *CHMP* secināja, ka azitromicīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva SIP indikācijā iekšķīgi lietojamiem cietas formas preparātiem pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri sver vismaz 45 kg, disperģējamām tabletēm pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri sver vismaz 45 kg, šķidriem iekšķīgi lietojamiem preparātiem bērniem no 6 mēnešu vecuma un vecākiem, kuri sver mazāk par 45 kg, un pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri sver vismaz 45 kg un kuri nespēj norīt zāles cietā formā, un intravenozi lietojamām zāļu formām pieaugušajiem.

Attiecībā uz atipisku pneimoniju *CHMP* piekrita *IDWP* secinājumiem, ka termins SIP attiecas gan uz netipiskiem, gan tipiskiem organismiem un tādējādi netipiska pneimonija nav jānorāda zāļu apraksta indikāciju apakšpunktā.

Hroniska bronhīta akūta saasināšanās (HBAP)

CHMP piekrita *IDWP*, ka azitromicīns efektīvi ārstē HBAP, tomēr pieprasīja ierobežot HBAP indikāciju, to attiecinot tikai uz pieaugušajiem, kuriem tā gandrīz visos gadījumos tiek diagnosticēta. Tāpēc, ņemot vērā pieejamos datus par iedarbīgumu un zināmo azitromicīna drošuma profilu, azitromicīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība HBAP indikācijai ir pozitīva attiecībā uz cietiem iekšķīgi lietojamiem preparātiem pieaugušajiem, kuri sver vismaz 45 kg, disperģējamām tabletēm pieaugušajiem, kuri sver vismaz 45 kg, un šķidriem iekšķīgi lietojamiem preparātiem pieaugušajiem, kuri sver vismaz 45 kg un kuri nespēj norīt zāles cietā formā.

Citas ApEI

Indikācija "akūts bronhīts", kas norādīta zāļu informācijā šīs procedūras sākumā, ir ietverta plašajā terminā ApEI, tomēr nesenākās pārskatīšanās liecināja tikai par ierobežotiem pierādījumiem un nelielu ieguvumu klepus un aktivitātes līmenī pacientiem ar akūtu bronhītu. Pašreizējās pamatnostādnes liecina, ka vispārējās antibiotikas, tostarp azitromicīnu, nevajadzētu regulāri piedāvāt pieaugušajiem vai bērniem ar akūtu bronhītu.

Attiecībā uz "bronhektāzes (AEB) saasinājumu" zāļu informācijas sākumā tas nebija skaidri norādīts arī Eiropas pamatnostādņēs par pieaugušo apakšējo elpceļu infekciju pārvaldību (Woodhead et al. 2005) neiesaka lietot makrolīdu grupas antibiotiķus AEB ārstēšanai. Tā vietā Eiropas Respiratorās biedrības pamatnostādņēs pieaugušo bronhektāzes pārvaldībai (Polverino et al., 2017) ir ierosināta ilgtermiņa ārstēšana ar makrolīdiem noteiktos apstākļos, uz kuriem tomēr neattiecas pašreizējās apstiprinātās devu shēmas, kuras var izraisīt augstu makrolīdu rezistences līmeni.

Tāpēc Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja saskaņā ar *IDWP* ieteikumu uzskatīja, ka ApEI iekļauto indikāciju formulējums ir jāierobežo, ietverot tikai AECB un SIP (tostarp atipisko pneimoniju).

Augšējo elpceļu infekcijas (AuEI)

Saskaņā ar šo plašo indikāciju *CHMP* pārskatīja datus, kas attiecas uz augšējo elpceļu streptokoku infekcijām, pētījumos par tonsilītu, faringītu un bakteriālo sinusītu, lai tos uzlabotu un precizētu, attiecībā uz kuru noteikto stāvokli azitromicīna ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva.

Akūts streptokoku tonsilīts un faringīts

CHMP secināja, ka ieguvuma un riska attiecība azitromicīnu saturošām zālēm, ārstējot akūtu streptokoku tonsilītu un faringītu, ir pozitīva cietām perorālām zāļu formām pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri sver vismaz 45 kg, šķīstošām tabletēm pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri sver vismaz 45 kg, šķidrām iekšķīgi lietojamām zāļu formām bērniem no 6 mēnešu vecuma un vecākiem, kuri sver mazāk par 45 kg, un pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri sver vismaz 45 kg un kuri nespēj norīt zāles cietā formā. Tomēr veiktajos pediatrikajos pētījumos tika pierādīts, ka ar devu shēmu 10 mg/kg 3 dienas tika panākta līdzīga klīniskā atbildes reakcija, bet bija sliktāka bakterioloģiskā izskaušana nekā ar shēmu 12 mg/kg 5 dienas. Tāpēc no zāļu apraksta 4.2. apakšpunkta būtu jāsvītro dozēšanas shēma 10 mg/kg 3 dienas, tādējādi abas dozēšanas shēmas, kurām būtu jāpaliek akūtā streptokoku faringotonsilīta gadījumā, ir 20 mg/kg 3 dienas vai 12 mg/kg 5 dienas.

Akūts bakteriāls sinusīts

CHMP secināja, ka azitromicīnu saturošām zālēm ir pozitīva ieguvuma un riska attiecība akūta bakteriāla sinusīta ārstēšanā iekšķīgi lietojamiem cietas formas preparātiem pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri sver vismaz 45 kg, disperģējamām tabletēm pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri sver vismaz 45 kg, šķidriem iekšķīgi lietojamiem preparātiem bērniem no 6 mēnešu vecuma un vecākiem, kuri sver mazāks par 45 kg, un pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri sver vismaz 45 kg un kuri nespēj norīt zāles cietā formā.

Akūts vidusauss iekaisums

Dati no randomizētiem klīniskajiem pētījumiem, mikrobioloģiskie dati un literatūras dati liecina, ka azitromicīns efektīvi ārstē akūtu vidusauss iekaisumu bērniem un ir salīdzināms ar amoksicilīna vai amoksicilīna/klavulanāta zālēm.

Tā kā akūts vidusauss iekaisums ir reti sastopams pieaugušajiem un komplikācijas var būt smagas, ir ieteicams visus pieaugušos *AOM* pacientus ārstēt ar antibiotikām papildus pretsāpju terapijai. Dažos publicētajos pieejamajos datos kā pirmās pakāpes terapiju ieteicams izmantot amoksicilīnu vai amoksicilīnu/klavulānskābi, kam seko cefalosporīni.

Pašreizējās ārstēšanas vadlīnijas ir konsekventas, nosakot amoksicilīnu kā pirmās izvēles zāles. Kombinācija ar klavulānskābi ir nepieciešama tikai reģionos ar pastiprinātu β -laktamāzes veidošanos *Haemophilus influenzae* vai *Moraxella catarrhalis* gadījumā. Pašreizējās klīniskajās vadlīnijās makrolīdu, piemēram, azitromicīna lietošana, jāapsver tikai pacientiem ar penicilīna alerģijām.

Jāatzīmē, ka azitromicīns ir viena no izplatītākajām antibiotikām, ko izrakstījuši pediatri, jo īpaši elpceļu infekciju un *AOM* ārstēšanai, jo azitromicīns ir viegli lietojams bērniem kā suspensija iekšķīgai lietošanai ar devu vienreiz dienā salīdzinoši īsu ārstēšanas laiku (trīs līdz piecas dienas) un labvēlīgu blakusparādību profilu. Tomēr rūpīgi jāapsver lēmums par to, vai vispār lietot antibiotikas akūta bakteriāla vidusauss iekaisuma ārstēšanai bērniem. Tā kā pediatrikajā populācijā spontānas *AOM* izārstēšanās rādītājs ir gandrīz 80 %, antibiotiku ieguvums ir jāizvērtē individuāli attiecībā pret riskiem, ieskaitot rezistentu baktēriju selekcijas risku gan individuālā, gan kolektīvā līmenī. Tomēr galvenās problēmas saistībā ar azitromicīna lietošanu akūta vidusauss iekaisuma ārstēšanai ir atkārtoti rezistenti pneimokoku celmi un suboptimāla klīniskā efektivitāte pret *H. influenzae*, ko nosaka baktēriju izskaušanas līmeņi vidusauss šķidrumā (Ovetchkine et al., 2013). Augsti un pieaugoši rezistences rādītāji, kas pārsniedz 30 %, ir aprakstīti attiecībā uz infekcijām, ko izraisa *Streptococcus pneumoniae* izolāti pret makrolīdiem, tostarp azitromicīnu, savukārt *CHMP* norādīja, ka visizplatītākie *AOM* bakteriālie patogēni bērniem un pieaugušajiem ir *Streptococcus pneumoniae*.

Kopumā, kā paskaidrots iepriekš, zāļu apraksta 4.1. apakšpunktā papildu ierobežojums netika uzskatīts par pamatotu, jo 4.4. apakšpunktā tika pievienots jauns brīdinājums par rezistenci. Ņemot vērā pieejamos datus par iedarbīgumu, zināmo azitromicīna drošuma profilu un pēc *IDWP* ieteikuma, *CHMP* secināja, ka azitromicīnu saturošu zāļu ieguvumu un riska samērs akūta bakteriālā otīta (*AOM*) ārstēšanā joprojām ir pozitīvs attiecībā uz cietiem iekšķīgi lietojamiem preparātiem pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri sver vismaz 45 kg, disperģējamām tabletēm pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri sver vismaz 45 kg, šķidriem iekšķīgi lietojamiem preparātiem bērniem no 6 mēnešu vecuma un vecākiem, kuri sver mazāk par 45 kg, un pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri sver vismaz 45 kg un kuri nespēj norīt zāles cietā formā.

Tomēr *CHMP* atzīmēja, ka recidivējoša akūta vidusauss iekaisuma profilakse/ārstēšana, kas iepriekš nav norādīta kā daļa no indikācijām, nav ieteicama klīniskajās vadlīnijās. Ņemot vērā ierobežotos datus, kas pieejami, lai pamatotu azitromicīna lietošanu profilaksei/recidivējošas *AOM* ārstēšanai, un ievērojot *IDWP* ierosināto formulējumu šai indikācijai, tika nolemts to atstāt ārpus *AOM* indikācijas.

Akūtas bakteriālas ādas un ādas struktūru infekcijas (*ABSSI*)

Ņemot vērā pieejamos datus par iedarbīgumu un zināmo azitromicīna drošuma profilu, *CHMP* secināja, ka *ABSSI* indikācijā azitromicīnu saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva attiecībā uz cietām iekšķīgi lietojamām zālēm pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri sver vismaz 45 kg, disperģējamām tabletēm pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri sver vismaz 45 kg, šķidriem iekšķīgi lietojamiem preparātiem bērniem no 6 mēnešu vecuma un vecākiem, kuri sver mazāk par 45 kg, un pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri sver vismaz 45 kg un kuri nespēj norīt zāles cietā formā. *S. aureus* 5.1. apakšpunktā ir uzskaitīts pie organismiem, attiecībā uz kuriem iegūtā rezistence var būt problēma, tomēr, kā paskaidrots iepriekš, zāļu apraksta 4.1. apakšpunktā netika uzskatīts, ka papildu ierobežojums būtu pamatots, ņemot vērā, ka 4.4. apakšpunktā ir pievienots jauns brīdinājums par rezistenci.

Migrējošā eritēma (agrīna lokalizēta Laimas slimības stadija)

Ņemot vērā pieejamos datus par efektivitāti azitromicīna zināmā drošuma profila kontekstā, *CHMP* secināja, ka azitromicīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība migrējošās eritēmas (agrīnas lokalizētas Laimas slimības stadijas) ārstēšanā joprojām ir pozitīva cietām iekšķīgi lietojamām zāļu formām pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri sver vismaz 45 kg, disperģējamām tabletēm pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri sver vismaz 45 kg, šķidrām iekšķīgi lietojamām zāļu formām bērniem no 6 mēnešu vecuma un vecākiem, kuri sver mazāks par 45 kg, un pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri sver vismaz 45 kg un kuri nespēj norīt zāles cietā formā. Turklāt, tā kā jaunākajos pētījumos un jaunākajās ES un ASV ārstēšanas pamatnostādnēs ir ieteikts ilgāks ārstēšanas ilgums ar azitromicīnu migrējošās eritēmas ārstēšanai, *CHMP* uzskatīja, ka zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā sniegtajos devu ieteikumos ārstēšanas ilgums ir jāpagarina no 5 līdz 10 dienām.

Periodonta abscesi un periodontīts

CHMP pārskatīja datus, kas atbilst plašajai indikācijai zobārstniecības/odontogēnām stomatoloģiskām infekcijām, lai tos uzlabotu un precizētu, attiecībā uz kuru(-ām) noteikto(-ajām) saslimšanu(-ām) azitromicīna ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva. Dažos zāļu aprakstos bija ietverta norāde "zobu infekcijas", savukārt citos zāļu aprakstos jau bija iekļauti vārdi "periodonta abscesi un periodontīts". Lielākā daļa klīnisko pētījumu ir veikti par periodonta abscesiem un periodontītu. Kopumā zobārstniecības infekciju jomā *CHMP* saskaņā ar *IDWP* secināja, ka azitromicīnu saturošās zāles ir iedarbīgas indikācijās "periodonta abscesi un periodontīts".

Tomēr pamatnostādnēs ir norādīts, ka antibiotikas var izmantot tikai kā palīg līdzekli mehāniskai debridācijai un ka laba mutes dobuma higiēna ir būtiska, lai gūtu panākumus ilgtermiņā, tāpēc ārstiem būtu jāievēro vietējie oficiālie norādījumi saskaņā ar 4.1. apakšpunktā sniegto ieteikumu. Turklāt tika

uzsvērtā azitromicīna ierobežotā antibakteriālā aktivitāte pret *Bacteroides fragilis* grupas organismiem, kā rezultātā zāļu apraksta 5.1. apakšpunktā *Bacteroides* spp. tika iekļautas to organismu sarakstā, kuru gadījumā iegūtā rezistence var radīt problēmas.

Nemot vērā iepriekš minēto, kā arī pieejamos datus par efektivitāti un zināmo azitromicīna drošuma profilu, CHMP secināja, ka azitromicīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva, lai ārstētu periodonta abscesus un periodontītu, iekšķīgi lietojamiem cietas formas preparātiem pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri sver vismaz 45 kg, dispergējamām tabletēm pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri sver vismaz 45 kg, šķidriem iekšķīgi lietojamiem preparātiem bērniem no 6 mēnešu vecuma un vecākiem, kuri sver mazāk par 45 kg, un pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri sver vismaz 45 kg un kuri nespēj norīt zāles cietā formā.

Seksuāli transmisīvās slimības, ko izraisa *C. trachomatis*, *N. gonorrhoea* vai *M. genitalium* (uretrīts, cervicīts, hronisks prostatīts)

CHMP pārskatīja datus, kas pamato azitromicīna ieguvumu un riska samēru šo *C. trachomatis* un *N. gonorrhoea* slimību ārstēšanā. Tie tika ņemti vērā arī tad, ja tos izraisīja *M. genitalium*, lai gan tas nebija īpaši minēts iepriekš esošu indikāciju gadījumā.

Klīniskie dati liecina, ka azitromicīns kopumā ir efektīvs kā vienreizēja 2 g deva akūta gonokoku uretrīta/cervicīta ārstēšanai. Tomēr Eiropas Pamatnostādnēs par gonorejas diagnozi un ārstēšanu pieaugušajiem (2020) ieteikts, ka gadījumos, kad azitromicīnu lieto gonokoku infekciju ārstēšanai, tas jālieto kombinācijā ar ceftriaksonu. Aзитromicīna lietošana monoterapijā *Neisseria gonorrhoeae* izraisīto urogēnālo infekciju ārstēšanai nav ieteicama, ja vien nav pierādīts, ka organisms ir uzņēmīgs. Ja ir pieejamas tūlītējas laboratoriskas urīnizvadkanāla paraugu pārbaudes (piemēram, Grama krāsojums), gonokoka uretrīta empīriskā ārstēšana ietver ceftriaksonu.

Saskaņā ar IDWP ieteikumu CHMP uzskatīja, ka 4.4. apakšpunktā jāpievieno brīdinājums, lai atspoguļotu faktu, ka *Neisseria gonorrhoeae*, visticamāk, būs rezistentas pret makrolīdiem, tostarp azitromicīnu. Tāpēc azitromicīnu nav ieteicams izmantot nekomplīcētas gonorejas un iekaisīgas iegurņa slimības ārstēšanai, ja vien laboratorijas rezultātos nav apstiprināta organisma uzņēmība pret azitromicīnu. Ja šī slimība tiek atstāta neārstēta vai ārstēta nepilnīgi, tā var izraisīt vēlīnu komplikāciju rašanos, piemēram, neauglību un ārpusdzemdes grūtniecību. Savstarpēja norāde ir minēta 4.1. apakšpunkta sākumā, bet pašā brīdinājumā ir atsauce uz zāļu apraksta 5.1. apakšpunktu, kur *Neisseria gonorrhoeae* ir iekļauta tabulā, kurā uzskaitīti organismi, attiecībā uz kuriem iegūtā rezistence var radīt problēmas.

Attiecībā uz hlamīdiju uretrītu/cervicītu agrākos pētījumos un jaunākajos literatūras datos tika pierādīts, ka azitromicīna vienreizēja deva ir tikpat droša un efektīva kā standarta 7 dienu doksiciklīna shēma.

Attiecībā uz hronisku prostatītu ir zināms, ka azitromicīns uzrāda *in vitro* aktivitāti pret *Chlamydia trachomatis*, tāpēc, ievērojot IDWP ieteikumu, šī indikācija jāattiecina tikai uz šo patogēnu. Efektivitāti apstiprināja arī pieejamie klīniskie dati.

Lai gan *M. genitalium* izraisītais uretrīts un cervicīts nebija minēts indikāciju gadījumā, to var uzskatīt par daļu no plašas indikācijas, kas minēta dažos zāļu aprakstos "mikroplazmozes" veidā. Pamatojoties uz pieejamajām ES ārstēšanas vadlīnijām, IDWP ierosināja to skaidri iekļaut apstiprinātajā indikācijā attiecībā uz azitromicīnu saturošām zālēm ar attiecīgu stiprumu, farmaceitisko formu un 5 dienu ārstēšanas kursu. Tomēr CHMP to neatbalstīja, ņemot vērā jau augstos rezistences mutāciju atlases rādītājus un jaunākos datus, kas norāda uz samazinātu iedarbīgumu (Mitjā et al. 2023). Turklāt, ņemot vērā to, ka *M. genitalium* testēšana var nebūt plaši pieejama, un ņemot vērā augsto rezistences veidošanās risku šajā organismā, 4.4. apakšpunktā tika pievienots brīdinājums par *Mycoplasma*

genitalium vienlaicīgu urogēnisku infekciju, kas jāizslēdz, pirms tiek apsvērta *N. gonorrhoeae* vai *C. trachomatis* izraisīta uretrīta un cervicīta ārstēšana ar vienas devas shēmu.

Ņemot vērā pieejamos datus par efektivitāti azitromicīna zināmā drošuma profila kontekstā, CHMP secināja, ka azitromicīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva *Chlamydia trachomatis* vai *Neisseria gonorrhoeae* izraisīta uretrīta un cervicīta ārstēšanai (pēdējo minēto zāļu kombinācija ar citu piemērotu antibakteriālu līdzekli (piemēram, ceftriaksonu)), kā arī *Chlamydia trachomatis* izraisīta hroniska prostatīta ārstēšanai iekšķīgi lietojamiem cietas formas preparātiem pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri sver vismaz 45 kg, disperģējamām tabletēm pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri sver vismaz 45 kg, un šķidriem iekšķīgi lietojamiem preparātiem pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri sver vismaz 45 kg un kuri nespēj norīt zāles cietā formā.

Chancroid

Pieejamie dati pietiekami pamato nekomplcētu uroģenitālā trakta infekciju ārstēšanu ar *Haemophilus dureyi* kopā ar iekšķīgi lietojamu azitromicīnu. CHMP secināja, ka azitromicīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva, ārstējot *chancroid*, ar cietām iekšķīgi lietojamām zālēm pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri sver vismaz 45 kg, disperģējamām tabletēm pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri sver vismaz 45 kg, un šķidriem iekšķīgi lietojamiem preparātiem pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri sver vismaz 45 kg un kuri nespēj norīt zāles cietā formā.

Iekaisīga iegurņa orgānu slimība (PID) kombinācijā ar citu(-iem) piemērotu(-iem) antibakteriālu(-iem) līdzekli(-jiem) (piemēram, metronidazolu).

Klīniskajos pētījumos tika pierādīta līdzīga azitromicīna efektivitāte, lietojot atsevišķi vai kombinācijā ar citām antibiotikām, tomēr, pamatojoties uz pašreizējām klīniskajām vadlīnijām, azitromicīna nozīme PID ārstēšanā ir ierobežota, ņemot vērā, ka to iesaka tikai alternatīvu ārstēšanas shēmu ietvaros. Turklāt reti tiek ieteikta monoterapija ar azitromicīnu, un ir vispārēja tendence pievienot metronidazolu visām shēmām PID ārstēšanai. PID indikācija attiecas tikai uz pieaugušajiem, ņemot vērā to, ka azitromicīnu neizmanto iegurņa iekaisuma slimības ārstēšanai bērniem līdz 12 gadu vecumam un ka drošums un efektivitāte pusaudžu meitenēm nav noteikta.

Kā paskaidrots iepriekš saistībā ar citām seksuāli transmisīvām slimībām, ņemot vērā pieaugošo rezistences līmeni, par ko ziņots *Neisseria gonorrhoeae*, CHMP atbalstīja IDWP ierosinājumu iekļaut brīdinājumu par empīrisku ārstēšanu ar azitromicīnu un uzsvērt nepieciešamību veikt uzņēmības testēšanu.

Ja azitromicīnu lieto PID ārstēšanai (to iesaka tikai alternatīvu ārstēšanas shēmu ietvaros vai ļoti konkrētās situācijās), ārstēšana vienmēr jāuzsāk intravenozi. Lai gan intravenozās formulas zāļu aprakstā ir paredzēta iespēja pāriet uz iekšķīgi lietojamām zālēm, lai turpinātu ārstēšanu, PID šajos zāļu aprakstos nebija atspoguļota 4.1. apakšpunktā. Tādēļ, un ņemot vērā pieejamos atbalstošos datus, CHMP uzskatīja, ka iekšķīgi lietojamo zāļu formu zāļu apraksti ir jāsaskaņo ar esošajiem ieteikumiem IV zāļu formu zāļu aprakstā.

Ņemot vērā iepriekš minēto un pieejamos datus par efektivitāti azitromicīna zināmā drošuma profila kontekstā, CHMP apstiprināja, ka azitromicīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva PID ārstēšanā kombinācijā ar citu(-iem) piemērotu(-iem) antibakteriālu(-iem) līdzekli(-jiem) pieaugušajiem intravenozai lietošanai paredzētā preparāta veidā, kā arī IV azitromicīna turpmākajā terapijā iekšķīgi lietojamiem cietiem preparātiem, tostarp disperģējamām tabletēm.

Diseminēta *Mycobacterium avium* kompleksa (DMAC) infekcija cilvēkiem ar progresējošu HIV infekciju kombinācijā ar etambutolu un *Mycobacterium avium* kompleksa (MAC) infekcijas profilakse cilvēkiem ar HIV, kuriem ir nepietiekama imūnsistēmas atjaunošana.

Paredzams, ka šīs indikācijas radīsies ļoti reti, ņemot vērā pašreizējos ieteikumus HIV ārstēšanai un spēcīgu antiretrovīrusu terapiju pieejamību.

Testēšanas un ārstēšanas pieeja ar ļoti iedarbīgām kombinētām antiretrovīrusu terapijām ir ievērojami samazinājusi oportūnistisku infekciju iespējamību, pateicoties atbilstošai un ilgstošai imūnsistēmas atjaunošanai. Līdz ar to profilakse vairs nav ieteicama, ja saskaņā ar ES ārstēšanas vadlīnijām (EACS, 2023) ir sākt antiretrovīrusu terapiju. Tomēr dažiem pacientiem, kuriem ir multirezistenti celmi bez optimālas terapeitiskās pārvaldības, profilakses nepieciešamība joprojām tiek uzskatīta par būtisku cilvēkiem ar HIV (PLWHIV) ar CD4 skaitu <50 šūnas/μl, kuri, lietojot antiretrovīrusu terapiju, joprojām ir virēmiski, tāpēc šī indikācija ir jāattiecina tikai uz šiem pacientiem.

Ņemot vērā ieteicamo devu 1200 mg vienreiz nedēļā *MAC profilaksei*, ir jānodrošina 600 mg stipru zāļu pieejamība. Tomēr, tā kā šī stipruma zāles nav vispārpieejamas, zāļu aprakstā (saskaņā ar EACS pamatnostādņu 12.0. versiju, 2023. gada oktobris) devas būtu jāatjaunina līdz 1250 mg reizi nedēļā, iekļaujot šo indikāciju, bet iztrūkstot informācijai par attiecīgo stiprumu.

Attiecībā uz izplatītās *MAC ārstēšanu*, klīniskajos datos tika konstatēta salīdzināma azitromicīna un klaritromicīna efektivitāte, un, ņemot vērā arī FK pētījumus, *CHMP* piekrita, ka 500 mg vai 600 mg deva vienreiz dienā ir pietiekama. Pusaudži, kuri sver vismaz 45 kg, ir iekļauti iekšķīgi lietojamu azitromicīna preparātu zāļu apraksta 4.1. apakšpunktā, ņemot vērā, ka iedarbīgumu var ekstrapolēt no pieaugušajiem ar tādu pašu svaru, savukārt azitromicīna efektivitāte *MAC* infekciju profilaksē vai ārstēšanā bērniem nav noteikta.

Pašreizējie ieteikumi ietver azitromicīna lietošanu 500 mg vai 600 mg devā vienreiz dienā kombinācijā ar citiem antibakteriāliem līdzekļiem. Tādēļ ieteicamās devas ir jāsaskaņo ar attiecīgajos zāļu aprakstos pieejamajiem zāļu stiprumiem (t. i., jāmaina uz 500 mg vai jāturpina lietot 600 mg vienreiz dienā).

Ārstēšanas ar azitromicīnu ilgums *MAC* indikācijas ārstēšanā un profilaksē būs atkarīgs no dažādiem pacientam specifiskiem faktoriem (piemēram, ART, CD4 šūnu skaita, drošuma un panesamības azitromicīna terapijas laikā, citām oportūnistiskām infekcijām), kas jāņem vērā ārstējošajam ārstam. Ņemot vērā iepriekš minēto un to, ka 4.2. apakšpunktā ir iekļauta šāda informācija: "Jāņem vērā ārstēšanas shēmas, devas un ārstēšanas ilgums, kā ieteikts atjauninātajās ārstēšanas pamatnostādnēs katrai indikācijai." 4.2. apakšpunktā nav iekļauts azitromicīna terapijas ilgums šīm divām indikācijām.

Turklāt abas indikācijas tika iekļautas zāļu aprakstā par šķidriem iekšķīgi lietojamiem preparātiem pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri sver vismaz 45 kg, tikai tad, ja tie nespēj norīt zāļu cietās formas.

Attiecībā uz bērniem, kas jaunāki par 12 gadiem, *MAC* profilakses vai ārstēšanas drošums un efektivitāte nav pierādīta. Pamatojoties uz pediatrijas farmakokinētikas datiem, deva 20 mg/kg būtu līdzīga pieaugušo devai 1200 mg, bet ar augstāku C_{max} . Ņemot vērā, ka pašlaik ieteikums bērniem ar HIV ir sākt antiretrovīrusu ārstēšanu, tiklīdz diagnoze ir noteikta, un ņemot vērā iespējamo vajadzību pēc ilgtermiņa ārstēšanas ar azitromicīnu, *MAC* infekcijas profilakses vai ārstēšanas indikācija bērniem nebūtu uzskatāma par piemērotu.

Ņemot vērā iepriekš minēto, pieejamos datus par efektivitāti un zināmo azitromicīna drošuma profilu, *CHMP* secināja, ka azitromicīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva azitromicīnam:

- Diseminētas *Mycobacterium avium* kompleksa (*DMAC*) infekcijas ārstēšanā personām ar progresējošu HIV infekciju kombinācijā ar etambutolu
- *Mycobacterium avium* kompleksa (*MAC*) infekciju profilaksē personām ar HIV, kurām ir nepietiekama imūnsistēmas atjaunošanās.

Tas attiecas uz 600 mg tabletēm (un 500 mg tabletēm, ja tās jau ir atļautas) pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri sver vismaz 45 kg, kā arī uz disperģējamām tabletēm pieaugušajiem un pusaudžiem,

kuri sver vismaz 45 kg, un šķidriem iekšķīgi lietojamiem preparātiem pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri sver vismaz 45 kg un kuri nespēj norīt cietās zāļu formas.

Tomēr šādu indikāciju ieguvumu un riska attiecība azitromicīna iekšķīgi lietojamiem preparātiem tika uzskatīta par **negatīvu**, un tās būtu jāsvītro no to zāļu informācijas, kurās tās pašlaik ir iekļautas:

Mērena *acne vulgaris* forma

Azitromicīns bija reģistrēts šīs indikācijas gadījumā tikai dažās dalībvalstīs. Tomēr laika gaitā antibiotiku nozīme aknes terapijā ir mainījusies. Pašlaik iekšķīgi lietojamās antibiotikas, kas ir daļa no ārstēšanas shēmas, tiek uzskatītas par otrās vai trešās līnijas terapiju pacientiem, kuri nereaģēja uz iepriekšējām terapijām. Lai gan ir dati, kas liecina par zināmu efektivitāti vidēji smagas aknes ārstēšanā ar azitromicīnu, tā lietošana 9–12 nedēļas un ilgāk ir saistīta ar makrolīdu rezistenci *C. acnes*, normālai ādas mikrobiotai un tās traucējumiem. *CHMP* atzīmēja, ka saskaņā ar spēkā esošajām ASV vadlīnijām, uz kurām atsaucas arī *IDWP*, azitromicīnam var būt tikai otrā plāna loma vidēji smagas aknes ārstēšanā, ja tetraciklīni, piemēram, doksiciklīns vai minociklīns, nav piemēroti. Sardana et al. 2021. gadā ieteica ierobežot iekšķīgi lietojama azitromicīna lietošanu aknes ārstēšanai, ņemot vērā rezistences risku, azitromicīna indikācijas nozīmīgu infekcijas slimību ārstēšanai un pierādījumus par zemu efektivitāti aknes terapijā. Autori uzskata, ka līdz ar to tiek atbalstītas terapijas bez antibiotiskām.

Kopumā, ņemot vērā izmaiņas terapeitiskajā vidē pret līdzekļiem, kas nav antimikrobiālie līdzekļi, ilgtermiņa ārstēšanas risku attiecībā uz rezistences izvēli (ko pamato jaunākie dati par uzņemību) un to, ka nav pietiekamu pierādījumu, lai pamatotu šo indikāciju, *CHMP*, ņemot vērā *IDWP* ieteikumu, secināja, ka azitromicīnu saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecība vidēji smagas *acne vulgaris* ārstēšanā ir negatīva.

***Helicobacter pylori* izskaušana**

H. pylori infekciju pārvaldība ir labi iedibināta esošajās terapeitiskajās pamatnostādņēs, un pēdējā laikā tās pamatā galvenokārt ir bismuta četrkārtējā terapija (t. i., PPI, bismuts, tetraciklīns, metronidazols) empīriskai pirmās līnijas terapijai. Azitromicīns nav iekļauts Eiropas vai starptautiskajās vadlīnijās *H. pylori* infekcijas ārstēšanai, šī indikācija tika apstiprināta divās dalībvalstīs. Jālieto ārstēšanas shēmas, kas sasniegušas vismaz $\geq 80\%$ izskaušanas ātrumu analizē, kas attiecas uz pētījumā sākotnēji iekļautām personām (intention-to-treat; ITT) randomizētā, kontrolētā ārstēšanas pētījumā.

Līdz šim klīniskie pierādījumi, kas pamato makrolīdu lietošanu šādā indikācijā, ir balstīti tikai uz klaritromicīnu, kas ir unikāla makrolīdu daļa no šīs indikācijas terapeitiskajām pamatnostādņēm. Sakarā ar pētījuma SUM-AD-05-97-HR-2 plānojumu, kurā tika iekļauta azitromicīna terapija abās grupās un līdz ar to azitromicīna terapija netika salīdzināta ar vispāratzītu standarta terapiju bez azitromicīna lietošanas, šo pētījumu neuzskata par pietiekamu, lai atbalstītu azitromicīna efektivitāti *H. pylori* izskaušanai. Lai gan ir pieejami dati par azitromicīna klīnisko efektivitāti kā daļu no ārstēšanas shēmas *H. pylori* izskaušanai, jaunākās zinātniskās literatūras pārskats liecina, ka visos publicētajos pētījumos kombināciju, devu un ārstēšanas ilguma neviendabīgums (ar izskaušanas rādītājiem no 15 līdz 90 %) ir tāds, ka nevar uzskatīt, ka azitromicīna izskaušanas rādītāji $\geq 80\%$ kā daļa no ārstēšanas shēmas *H. pylori* izskaušanai būtu pietiekami pierādīti. Kopumā nav pieejami pietiekami mikrobioloģiskie vai klīniskie pierādījumi, kas iegūti no randomizētiem un kontrolētiem pētījumiem, lai pamatotu azitromicīna efektivitāti indikācijā "*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) izraisīta kuņģa-zarnu trakta infekcija".

Ņemot vērā iepriekš minēto un klaritromicīna rezistences pieaugumu *H. pylori* un augsto šķērsrezistenci starp makrolīdiem, *CHMP* pēc *IDWP* ieteikuma uzskatīja, ka azitromicīna ieguvumu un riska attiecība *H. pylori* infekciju ārstēšanā ir negatīva.

Eozinofilās un neozinofilās astmas saasinājuma novēršana

Lai atbalstītu azitromicīna lietošanu šīs indikācijas gadījumā, ir veikti dažādi klīniskie pētījumi, tostarp ar citām shēmām, ar pretrunīgiem rezultātiem. Šī indikācija sākotnēji tika reģistrēta ļoti nelielā dalībvalstīs, pamatojoties uz randomizētu un dubultaklu pētījumu, kurā šī shēma tika novērtēta kā papildlīdzeklis eozinofilās un neozinofilās astmas saasinājumu profilaksei pieaugušiem pacientiem ar simptomātisku astmu, kuri jau saņem ārstēšanu ar vidēji lielām un lielām inhalējamu glikokortikosteroīdu devām un ilgstošas darbības β -2 agonistu. Tomēr divos jaunākajos sistemātiskajos pārskatos un randomizēto kontrolēto pētījumu metaanalīzēs tika secināts, ka azitromicīna papildterapija nav bijusi efektīva astmas saasinājumu un citu būtisku mērķparametru ārstēšanai.

Tāpēc *CHMP*, ņemot vērā *IDWP* ieteikumu, secināja, ka azitromicīna ieguvumu un riska attiecība eozinofilās un neozinofilās astmas saasinājumu profilaksei ir negatīva.

Citas izmaiņas

Turklāt *CHMP* uzskatīja, ka azitromicīnu saturošu zāļu, kas paredzētas sistēmiskai lietošanai, informācijā jāveic vairākas papildu izmaiņas.

Papildus iepriekš minētajām izmaiņām tika vēlreiz pārskatīta posoloģija un ievadīšanas metode, lai zāļu izrakstītājiem sniegtu atbilstošus un atjauninātus norādījumus par azitromicīna lietošanu. *CHMP* pārskatīja pašlaik pieejamos datus un saskaņoja kontrindikācijas, kas saistītas ar azitromicīna lietošanu.

CHMP arī pārskatīja esošos datus par nevēlamām blakusparādībām un iedarbību grūtniecības laikā, kas novērotas, lietojot azitromicīnu, un saskaņā ar *PRAC* ieteikumu iesniedza labojumus 4.6. un 4.8. apakšpunktā.

Papildu izmaiņas, ko uzskata par nepieciešamām zāļu informācijai, attiecas uz mijiedarbības atjauninājumiem, informāciju par nevēlamiem notikumiem un rezistences pret azitromicīnu izplatību organismos, kas attiecas uz indikācijām, kuru ieguvumu un riska samērs tiek uzskatīts par pozitīvu.

Turklāt no zāļu apraksta 5.1. apakšpunkta tika svītrotā informācija, kurā ieteikts nelietot azitromicīnu malārijas ārstēšanai, pamatojoties uz pētījumiem ar bērniem (PT/W/0007/pdWS/001). ņemot vērā, ka azitromicīnu pašlaik nav ieteicams izmantot malārijas ārstēšanai saskaņā ar spēkā esošajām ārstēšanas vadlīnijām un zemo pētāmo aktivitāti, kas novērtē malārijas ārstēšanā izmantoto azitromicīnu, *CHMP* secināja, ka risks, ka azitromicīnu varētu lietot neatbilstoši indikācijām, ir zems. Tāpēc informācija par negatīvajiem pētījuma rezultātiem vairs nav būtiska ārstiem, kas izraksta zāles.

Attiecīgi tika atjaunināta lietošanas instrukcija.

Reģistrācijas apliecības īpašniekiem tiek atgādināts arī par pienākumu regulāri atjaunināt zāļu informāciju, tostarp paziņojumus par palīgvielām ar zināmu iedarbību, kā arī norādījumus par zāļu sagatavošanu un ievadīšanu, jo īpaši par pulveri iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai pudelē.

Secinājumi

Kopumā *CHMP* uzskatīja, ka azitromicīnu saturošo zāļu, kas paredzētas sistēmiskai lietošanai, ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva, ja zāļu informācijā tiek veikti saskaņotie grozījumi.

CHMP atzinuma pamatojums

Tā kā:

- Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) izskatīja Direktīvas 2001/83/EK 31. pantā paredzēto procedūru attiecībā uz sistēmiskai lietošanai paredzētām azitromicīnu saturošām zālēm.

- *CHMP* ņēma vērā visus pieejamos datus, tostarp no klīniskiem pētījumiem, farmakokinētikas pētījumiem, farmakodinamikas pētījumiem, epidemioloģiskiem pētījumiem, uzņēmības testiem, zinātniskās literatūras un ziņojumiem par pēcreģistrācijas periodu, ko reģistrācijas apliecību turētāji iesniedza rakstiski, kā arī rezultātus, kas gūti apspriedēs ar Infekcijas slimību darba grupu un Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteju (*PRAC*).
- *CHMP* secināja, ka indikācijas ir jāpārskata, bet azitromicīnu saturošo zāļu, kas paredzētas sistēmiskai lietošanai, efektivitāte joprojām pārsniedz šo zāļu radīto risku dažādās vecuma grupās atkarībā no indikācijām un ar zāļu sastāva īpatnībām šādu slimību ārstēšanā:
 - akūts streptokoku tonsilīts un faringīts;
 - akūts bakteriāls sinusīts;
 - akūts bakteriāls vidusauss iekaisums;
 - sadzīvē iegūta pneimonija;
 - akūtas bakteriālas ādas un ādas struktūru infekcijas;
 - migrējošā eritēma (agrīna lokalizēta Laimas slimības stadija);
 - periodonta abscesi un periodontīts;
 - *Chlamydia trachomatis* izraisīts uretrīts un cervicīts;
 - *Neisseria gonorrhoeae* izraisīts uretrīts un cervicīts kombinācijā ar citu piemērotu antibakteriālu līdzekli (piemēram, ceftriaksonu);
 - *Chlamydia trachomatis* izraisīts hronisks prostatīts;
 - *Chancroid*;
 - Diseminēta *Mycobacterium avium* kompleksa (*DMAC*) infekcija cilvēkiem ar progresējošu HIV infekciju kombinācijā ar etambutolu un
 - Hroniska bronhīta akūts saasinājums;
 - Iekaisīga iegurņa orgānu slimība kombinācijā ar citu(-iem) piemērotu(-iem) antibakteriālu(-iem) līdzekli(-jiem) (piemēram, metronidazolu);

un *Mycobacterium avium* kompleksa (*MAC*) infekcijas profilakse cilvēkiem ar HIV, kuriem ir nepietiekama imūnsistēmas atjaunošana.

- Ņemot vērā ārstēšanas standartu attīstību un bažas par rezistences veidošanos, ārstējot ilgtermiņā, *CHMP* uzskatīja, ka pieejamie dati nepierāda pozitīvu azitromicīnu saturošu zāļu, kas paredzētas sistēmiskai lietošanai (vidēji smagas) *acne vulgaris* un *Helicobacter pylori* izraisītu kuņģa-zarnu trakta infekciju ārstēšanā, ieguvumu un riska attiecību. Turklāt jaunākie dati rada nopietnas šaubas par azitromicīna efektivitāti eozinofilās un neozinofilās astmas saasinājumu novēršanā, un *CHMP* secināja, ka arī ieguvumu un riska attiecība šajā indikācijā ir negatīva.
- *CHMP* uzskatīja, ka jāiekļauj jauni brīdinājumi par rezistences veidošanās potenciālu kopumā, kā arī par nepieciešamību veikt uzņēmības pārbaudes pirms seksuāli transmisīvo infekciju ārstēšanas un par noteiktu patogēnu izslēgšanu pirms dažu šo infekciju ārstēšanas. Citādi tika saskaņoti īpaši brīdinājumi un piesardzības pasākumi.
- *CHMP* uzskatīja, ka ir jāpārskata azitromicīnu saturošo zāļu devas shēma sistēmiskai lietošanai attiecībā uz streptokokoka tonsilītu un migrējošo eritēmu, savukārt tika ieviestas korekcijas

attiecībā uz dažādām apstiprinātām indikācijām un pacientu apakšpopulācijām. Turklāt tika uzsvērtā nepieciešamība apsvērt ārstēšanas vadlīnijas.

- *CHMP* arī pārskatīja esošos datus par blakusparādībām, kas novērotas, lietojot azitromicīnu saturošas zāles sistēmiskai lietošanai, un secināja, ka nepieciešamie atjauninājumi pienācīgi atspoguļo datus.
- Visbeidzot, *CHMP* ieteica atjaunināt nevēlamo blakusparādību sadaļu un ieteikumus attiecībā uz grūtniecību un laktāciju zālēs, lai atspoguļotu pieejamos klīniskos un neklīniskos datus par iedarbību grūtniecības laikā. Bija jāatjaunina arī zāļu informācijā iekļautā informācija par mijiedarbību, kā arī farmakokinētiskie un farmakodinamiskie dati.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas atzinums

Līdz ar to *CHMP* uzskata, ka azitromicīnu saturošo zāļu, kas paredzētas sistēmiskai lietošanai, ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva, ja zāļu informācijā tiek veikti saskaņotie grozījumi. Tāpēc *CHMP* iesaka mainīt reģistrācijas apliecību nosacījumus azitromicīnu saturošām zālēm, kas paredzētas sistēmiskai lietošanai.