

Anness II
Konkluzjonijet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Id-*data* dwar il-konsum disponibbli turi li l-użu ta' ažitromicina żdied f'dawn l-aħħar snin, inkluż matul il-pandemija tal-COVID-19, filwaqt li huwa inkluż fil-kategorija WATCH tad-WHO, u dan jimplika li "Dawn il-medicini għandhom jingħataw prijorità bħala miri ewlenin tal-programmi ta' politika tal-użu tajjeb u ta' monitoraġġ". Fl-istess ħin, hemm prevalenza globali dejjem tiżdied ta' reżistenza għal ažitromicina f'diversi patoġeni rilevanti għall-indikazzjonijiet approvati.

Barra minn hekk, hemm differenzi sinifikanti bejn l-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti li fihom ažitromicina madwar l-UE/ŻEE kollha, b'mod partikolari fl-indikazzjonijiet u l-pożoloġija approvati, iżda wkoll f'taqsimiet oħra tal-informazzjoni dwar il-prodott. Diversi indikazzjonijiet jistgħu jitqiesu wesgħin wisq u dan jista' jippromwovi l-użu eċċessiv u l-iżvilupp ta' reżistenza. Barra minn hekk, dawn l-indikazzjonijiet mhumiex konformi mar-rakkomandazzjoni fil-linja gwida attwali tal-EMA dwar l-evalwazzjoni ta' prodotti medicinali indikati għat-trattament ta' infezzjonijiet batteriċi (CPMP/EWP/558/95 Rev 3).

Fi ħdan din il-proċedura ta' riferiment, is-CHMP irrevoda b'mod kritiku d-*data* kollha disponibbli fir-rigward tal-effikaċja u s-sigurtà tal-indikazzjonijiet awtorizzati għal prodotti medicinali li fihom ažitromicina ġol-vini u orali, inkluż minn studji kliniċi, studji farmakokinetiċi u farmakodinamiċi, studji epidemjoloġiċi, ittestjar tas-suxxettibbiltà, letteratura xjentifika u rapportar ta' wara t-tqegħid fis-suq, informazzjoni dwar l-iżvilupp tar-reżistenza kontra patoġeni rilevanti għall-indikazzjonijiet approvati fl-UE, u valutazzjoni tar-riskju dwar il-probabbiltà tal-iżvilupp ta' reżistenza matul it-trattament kif ukoll rakkomandazzjonijiet fil-linji gwida nazzjonali u Ewropej attwali dwar it-trattament, meta wiehed iqis li 1) ažitromicina ġiet kklassifikata fil-kategorija WATCH mid-WHO, 2) id-*data* qed tissuġġerixxi użu eċċessiv ta' ažitromicina sistemika u 3) instabet reżistenza dejjem akbar għal ažitromicina fl-UE. Is-CHMP ikkonsulta wkoll lill-Grupp ta' Ħidma dwar il-Mard Infettiv (IDWP) u lill-Kumitat dwar il-Valutazzjoni tar-Riskji tal-Farmakoviġilanza (PRAC).

Sommariju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika

Fir-rigward ta' ħtieġa potenzjali li l-indikazzjonijiet ta' ažitromicina jiġu ristretti għall-użu tat-tieni linja, l-IDWP indika li minn naħa waħda, is-sentenza standard fis-Sezzjoni 4.1 tal-SmPCs "Għandha tingħata kunsiderazzjoni għall-gwida ufficjali dwar l-użu xieraq ta' agenti antibatterici." tindirizza b'mod suffiċjenti l-ħtieġa li jiġu kkonsultati linji gwida nazzjonali jew internazzjonali ta' trattament kif ukoll informazzjoni reġjonali/nazzjonali disponibbli dwar ir-reżistenza għall-antimikrobiċi minn dawk li jippreskrivu l-medicina meta jagħzlu agent antibatteriku. Min-naħa l-oħra, ġie nnotat li din is-sentenza standard ġiet inkluża fl-SmPCs ta' prodotti li fihom ažitromicina għal ħafna snin u li, minkejja dan, id-*data* dwar il-konsum tissuġġerixxi li ažitromicina hija preskritta b'mod wiesa' wisq u ta' spiss wisq, u f'xi Stati Membri nstabiet reżistenza dejjem akbar tal-batterji għal ažitromicina. Madankollu, fid-dawl tal-livell baxx ta' tħassib dwar is-sigurtà, u l-fatt li ma jista' jiġi stabbilit b'mod raġonevoli l-ebda livell limitu medju ta' reżistenza li 'l fuq minnu indikazzjoni tal-ewwel linja ma tibqax xierqa, is-CHMP ikkunsidra li d-*data* attwali ma kinitx biżżejjed biex tappoġġa restrizzjoni tal-indikazzjonijiet tat-tieni linja. Sabiex l-użu ta' prodotti medicinali li fihom ažitromicina jinżamm effettiv u sigur fl-indikazzjonijiet terapewtiċi tagħhom deskritti aktar 'l isfel, tqies li huwa aktar xieraq li tiġi inkluża t-twissija li ġejja fis-Sezzjoni 4.4 tal-SmPC: "Potenzjal ta' feġġa ta' reżistenza: Ažitromicina tista' tiffavorixxi l-iżvilupp ta' reżistenza minħabba l-livelli assoċjati fit-tul u li qed jonqsu fil-plażma u fit-tessuti wara t-tmiem tat-trattament (ara s-Sezzjoni 5.2). It-trattament b'ažitromicina għandu jinbeda biss wara valutazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju u r-riskji, meta tiġi kkunsidrata l-prevalenza lokali tar-reżistenza, u meta r-reġimi ta' trattament preferuti ma jkunux indikati." Dan huwa ssupplimentat b'deskrizzjonijiet korrispondenti fis-Sezzjoni 5.2 tal-SmPC, abbażi tad-*data* eżistenti.

Barra minn hekk, rilevanti għall-indikazzjonijiet kollha, iżda b'mod partikolari fil-każ ta' mard trażmess sesswalment minħabba l-bidliet rapidi fil-pajsaġġ tat-trattament u l-importanza li l-fallimenti tat-

trattament jista' jkollhom mill-perspettiva tas-saħħa pubblika, is-sentenza li ġejja ġiet inkluża fis-Sezzjoni 4.2: *"Għandhom jingħataw kunsiderazzjonijiet għar-regimi tat-trattament, id-dożi u t-tul tat-trattament kif irrakkomandat fil-linji gwida aġġornati tat-trattament għal kull indikazzjoni."*

Wara li rreveda d-*data* kollha disponibbli u wara li kkunsidra r-rakkomandazzjonijiet tal-linji gwida kliniċi attwali, is-CHMP ikkunsidra b'mod ġenerali li ažitromicina għadha għażla terapewtika importanti fil-biċċa l-kbira tal-indikazzjonijiet terapewtiċi. Is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li fihom ažitromicina għal użu sistemiku huma **pożittivi** fl-indikazzjonijiet terapewtiċi li ġejjin, madankollu xi wħud minnhom kienu jeħtieġu formulazzjoni mill-ġdid kif iddettaljat hawn taħt:

Infezzjonijiet fin-naħa t'isfel tal-apparat respiratorju (LRTIs)

Is-CHMP irreveda d-*data* li tikkorrispondi għal din l-indikazzjoni wiesgħa, bl-għan li jirfinaha u jispeċifika għal liema kundizzjoni definita l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' ažitromicina huwa pożittiv.

Pulmonite akkwiziżta f'komunità (CAP)

Filwaqt li hemm biżżejjed evidenza li tappoġġa l-effikaċja ta' ažitromicina orali fil-popolazzjonijiet kollha, m'hemm l-ebda *data* klinika disponibbli għal pazjenti pedjatriċi b'CAP għall-formulazzjoni golvini. Għalhekk, is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju huwa pożittiv għal prodotti mediċinali li fihom ažitromicina fl-indikazzjoni tal-CAP għal formulazzjonijiet orali solidi f'adulti u adolexxenti li jiżnu mill-inqas 45 kg, pilloli li jinfirxu f'adulti u adolexxenti li jiżnu mill-inqas 45 kg, formulazzjonijiet orali likwidi f'pazjenti pedjatriċi li għandhom 6 xhur xahar u aktar li jiżnu inqas minn 45 kg u adulti u adolexxenti li jiżnu mill-inqas 45 kg li ma jistgħux jibilgħu forom farmaċewtiċi solidi, u formulazzjonijiet intravenużi fl-adulti.

Fir-rigward tal-pulmonite atipika, is-CHMP qabel mal-konkluzjonijiet tal-IDWP li t-terminu CAP ikopri kemm organiżmi atipici kif ukoll tipiċi u għalhekk pulmonite atipika ma għandhiex għalfejn tiġi speċifikata fis-sezzjoni dwar l-indikazzjonijiet tal-SmPC.

Taħrix akut ta' bronkite kronika (AECB)

Is-CHMP qabel mal-IDWP li ažitromicina hija effettiva fit-trattament tal-AECB, madankollu talab biex tiġi ristretta l-indikazzjoni tal-AECB għall-adulti biss, fejn fi kważi l-każijiet kollha jiġi dijanostikat. Għalhekk, meta titqies id-*data* disponibbli dwar l-effikaċja fid-dawl tal-profil ta' sigurtà magħruf għal ažitromicina, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom ažitromicina fl-indikazzjoni AECB huwa pożittiv għal formulazzjonijiet orali solidi f'adulti li jiżnu mill-inqas 45 kg, pilloli li jinfirxu f'adulti li jiżnu mill-inqas 45 kg u formulazzjonijiet orali likwidi f'adulti li jiżnu mill-inqas 45 kg li ma jistgħux jibilgħu forom farmaċewtiċi solidi.

LRTI oħra

L-indikazzjoni "bronkite akuta" ddikjarata fl-Infurmazzjoni dwar il-Prodott (PI) fil-bidu ta' din il-proċedura hija koperta mit-terminu wiesa' LRTI, madankollu, rieżamijiet aktar reċenti wrew biss evidenza limitata u benefiċċji żgħir fis-sogħla u fil-livell ta' attività f'pazjenti bi bronkite akuta. Il-linji gwida attwali jissuġġerixxu li antibijotiċi ġenerali inkluż ažitromicina m'għandhomx jiġu offruti regolarment lill-adulti jew lit-tfal bi bronkite akuta.

Fir-rigward ta' "taħrix tal-bronkiektażi (AEB)" dan ma kienx iddikjarat b'mod espliċitu fil-PI fil-bidu, barra minn hekk, il-Linji Gwida Ewropej għall-ġestjoni ta' infezzjonijiet fin-naħa t'isfel tal-apparat respiratorju fl-adulti (Woodhead et al. 2005) ma jirakkomandawx antibijotiċi makrolidi għat-trattament ta' AEB. Minflok, il-linji gwida tas-Socjetà Respiratorja Ewropea għall-ġestjoni tal-bronkiektażi fl-adulti (Polverino et al., 2017), taħt ċerti ċirkostanzi, jissuġġerixxu trattament fit-tul

b'makrolidi li madankollu mhuwiex kopert minn reġimi tad-dożaġġ approvati attwali, u jistgħu jwassal għal livelli għoljin ta' reżistenza għall-makrolidi.

Għalhekk, is-CHMP, f'konformità mar-rakkomandazzjoni tal-IDWP, ikkunsidra li l-formolazzjoni tal-kliem tal-indikazzjonijiet taħt l-LRTIs għandha tkun ristretta għal AECB u CAP (inkluża pulmonite atipika).

Infezzjonijiet fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju (URTIs)

Taħt din l-indikazzjoni wiesgħa, is-CHMP irreveda d-*data* rilevanti għal infezzjonijiet streptokokkali fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju fl-istudji dwar it-tonsillite, il-faringite u s-sinusite batterika, bl-għan li jirfinaha u jispeċifika għal liema kundizzjoni definita l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' ažitromicina huwa pożittiv.

Faringite u tonsillite streptokokkali akuta

Is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju jibqa' pożittiv għal prodotti mediċinali li fihom ažitromicina fit-trattament ta' faringite u tonsillite streptokokkali akuta, għal formulazzjonijiet orali solidi fl-adulti u fl-adolesxenti li jiżnu mill-inqas 45 kg, pilloli li jinfirxu fl-adulti u fl-adolesxenti li jiżnu mill-inqas 45 kg, formulazzjonijiet orali likwidi f'pazjenti pedjatriċi li għandhom 6 xhur u aktar li jiżnu inqas minn 45 kg, u fl-adulti u fl-adolesxenti li jiżnu mill-inqas 45 kg li ma jistgħux jibilgħu forom farmaċewtiċi solidi. Madankollu, fl-istudji pedjatriċi li twettqu, ir-reġim tad-dożaġġ ta' 10 mg/kg għal 3 ijiem intwera li jkseb rispons kliniku simili iżda eradikazzjoni batterjoloġika inferjuri mir-reġim ta' 12 mg/kg għal 5 ijiem. Għalhekk, ir-reġim tad-dożaġġ ta' 10 mg/kg għal 3 jum għandu jitneħħa mis-Sezzjoni 4.2 tal-SmPC, sabiex iż-żewġ reġimi tad-dożaġġ li għandhom jibqgħu għall-faringotonsillite streptokokkali akuta huma 20 mg/kg għal 3 jum jew 12 mg/kg għal 5 jum.

Sinusite batterika akuta

Is-CHMP ikkonkluda li hemm bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-prodotti mediċinali li fihom ažitromicina fit-trattament ta' sinusite batterika akuta għal formulazzjonijiet orali solidi f'adulti u adolesxenti li jiżnu mill-inqas 45 kg, pilloli li jinfirxu fl-adulti u fl-adolesxenti li jiżnu mill-inqas 45 kg, formulazzjonijiet orali likwidi f'pazjenti pedjatriċi li għandhom 6 xhur u aktar li jiżnu inqas minn 45 kg u adulti u adolesxenti li jiżnu mill-inqas 45 kg li ma jistgħux jibilgħu forom farmaċewtiċi solidi.

Otite medja akuta

Data minn provi kliniċi randomizzati, *data* mikrobijoloġika u *data* mil-letteratura jindikaw li ažitromicina hija effettiva fit-trattament ta' otite medja akuta fit-tfal u huwa komparabbli ma' dak ta' amoxicillin jew amoxicillin/clavulanate.

Billi l-otite medja akuta (AOM) mhijiex komuni fl-adulti u l-kumplikazzjonijiet jistgħu jkunu severi, jidher li huwa rakkomandabbli li l-pazjenti adulti bl-AOM kollha jiġu ttrattati bl-antibijotiċi flimkien mat-terapija analġezika. Fil-ftit *data* ppubblikata disponibbli, amoxicillin jew amoxicillin/clavulanic acid segwiti minn cephalosporins huma rakkomandati bħala terapija tal-ewwel linja.

Il-linji gwida ta' trattament attwali huma konsistenti fl-ejenkar ta' amoxicillin bħala l-mediċina tal-ewwel għażla. Il-kombinazzjoni ma' clavulanic acid hija meħtieġa biss f'reġjuni b'formazzjoni miżjuda ta' *β*-lattamażi ta' *Haemophilus influenzae* jew *Moraxella catarrhalis*. Fil-linji gwida kliniċi attwali, makrolidi bħal ažitromicina huma kkunsidrati biss għal pazjenti b'allergiji għall-peniċillina.

Ta' min jinnota li ažitromicina hija waħda mill-antibijotiċi l-aktar komuni preskritti mill-pedjatri, b'mod partikolari għall-infezzjonijiet respiratorji u l-AOM, peress li ažitromicina tista' tingħata faċilment lit-tfal bħala sospensjoni orali, b'dożaġġ ta' darba għal perjodu ta' trattament relattivament qasir (tlett ijiem sa hamest ijiem) u bi profil ta' effett sekondarju favorevoli. Madankollu, id-deċiżjoni dwar jekk għandux jintuża antibiotiku għat-trattament ta' otite medja batterika akuta fit-tfal għandha tiġi

kkunsidrata bir-reqqa. Minhabba r-rata għolja ta' fejqan spontanju tal-AOM fil-popolazzjoni pedjatrika ta' kważi 80 %, il-benefiċċju ta' antibijotiku jeħtieġ li jiġi vvalutat individwalment fir-rigward tar-riskji tiegħu, inkluż ir-riskju tal-għażla ta' batterji aktar reżistenti kemm fuq livell individwali kif ukoll fuq livell kollettiv. Madankollu, il-problemi ewlenin bl-użu ta' ažitromicina biex tiġi ttrattata l-otite medja akuta huma razez pnemokokkali reżistenti rikorrenti u effikaċja klinika subottimali kontra *H. influenzae*, iddeterminati minn livelli ta' eradikazzjoni batterjali fil-fluwidu tal-widna tan-nofs (Ovetchkine et al., 2013). Ġew deskritti rati ta' reżistenza għoljin u dejjem jiżdiedu ta' aktar minn 30 % għal infezzjonijiet ikkawżati minn iżolati ta' *Streptococcus pneumonia* lill-makrolidi inkluża ažitromicina, filwaqt li s-CHMP innota li l-patoġeni batteriċi l-aktar komuni tal-AOM fit-tfal u fl-adulti huma *Streptococcus pneumoniae*.

Kollox ma' kollox, kif ġie spjegat hawn fuq, l-ebda restrizzjoni addizzjonali ma ġiet ikkunsidrata bħala ġġustifikata fis-Sezzjoni 4.1 tal-SmPC, biż-żieda tat-twissija l-ġdida dwar ir-reżistenza fis-Sezzjoni 4.4. Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar l-effikaċja fid-dawl tal-profil ta' sigurtà magħruf għal ažitromicina, u wara l-parir tal-IDWP, is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-prodotti mediċinali li fihom ažitromicina fit-trattament ta' otite medja batterika akuta (AOM) jibqa' pożittiv għal formulazzjonijiet orali solidi fl-adulti u fl-adolesxenti li jiżnu mill-inqas 45 kg, pilloli li jinfirxu fl-adulti u fl-adolesxenti li jiżnu mill-inqas 45 kg, formulazzjonijiet orali likwidi f'pazjenti pedjatriċi li għandhom 6 xhur u aktar li jiżnu inqas minn 45 kg u adulti u adolesxenti li jiżnu mill-inqas 45 kg li ma jistgħux jibilgħu forom farmaċewtiċi solidi.

Madankollu, is-CHMP innota li l-profilassi/it-trattament ta' AOM rikorrenti, li ma kinitx/kienx speċifikat(a) qabel bħala parti mill-indikazzjonijiet, ma ġiex/ġietx irrakkomandat(a) fil-linji gwida kliniċi. Meta tiġi kkunsidrata d-*data* limitata disponibbli li tappoġġa l-użu ta' ažitromicina għal profilassi/trattament bl-antibijotiċi ta' AOM rikorrenti, u wara l-formulazzjoni ssuġġerita mill-IDWP għal din l-indikazzjoni, ġie deċiż li din titħalla/dan jithalla barra mill-indikazzjoni tal-AOM.

Infezzjonijiet batteriċi akuti tal-ġilda u tal-istruttura tal-ġilda (ABSSSI)

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar l-effikaċja fid-dawl tal-profil tas-sigurtà magħruf għal ažitromicina, is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom ažitromicina fl-indikazzjoni ABSSSI huwa pożittiv għall-formulazzjonijiet orali solidi fl-adulti u fl-adolesxenti li jiżnu mill-inqas 45 kg, għall-pilloli li jinfirxu fl-adulti u fl-adolesxenti li jiżnu mill-inqas 45 kg, għall-formulazzjonijiet orali likwidi f'pazjenti pedjatriċi li għandhom 6 xhur u aktar li jiżnu inqas minn 45 kg u fl-adulti u fl-adolesxenti li jiżnu mill-inqas 45 kg li ma jistgħux jibilgħu forom farmaċewtiċi solidi. Fis-Sezzjoni 5.1, *S. aureus* huwa elenkat taħt l-organiżmi li għalihom ir-reżistenza miksuba tista' tkun problema, madankollu, kif spjegat hawn fuq, l-ebda restrizzjoni addizzjonali ma tqieset iġġustifikata fis-Sezzjoni 4.1 tal-SmPC, meta jitqies li ġiet miżjuda twissija ġdida dwar ir-reżistenza fis-Sezzjoni 4.4.

Erythema migrans (marda ta' Lyme lokalizzata kmieni)

Meta wieħed iqis id-*data* disponibbli dwar l-effikaċja fid-dawl tal-profil ta' sigurtà magħruf għal ažitromicina, is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom ažitromicina fit-trattament ta' erythema migrans (marda ta' Lyme lokalizzata kmieni) jibqa' pożittiv għal formulazzjonijiet orali solidi fl-adulti u fl-adolesxenti li jiżnu mill-inqas 45 kg, pilloli li jinfirxu fl-adulti u fl-adolesxenti li jiżnu mill-inqas 45 kg, formulazzjonijiet orali likwidi f'pazjenti pedjatriċi li għandhom 6 xhur u aktar li jiżnu inqas minn 45 kg u fl-adulti u fl-adolesxenti li jiżnu mill-inqas 45 kg li ma jistgħux jibilgħu forom farmaċewtiċi solidi. Barra minn hekk, peress li studji aktar riċenti u linji gwida ta' trattament riċenti tal-UE u tal-Istati Uniti jirrakkomandaw durata tat-trattament itwal b'ažitromicina f'erythema migrans, is-CHMP ikkunsidra li t-tul tat-trattament għandu jiġi estiż minn 5 ijiem sa 10 ijiem fir-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ fis-Sezzjoni 4.2 tal-SmPC.

Axxessi perijodontali u perijodontite

Is-CHMP irreveda d-*data* li tikkorrispondi għall-indikazzjoni wiesgħa ta' infezzjonijiet dentali / odontostomatoloġiċi, bl-għan li jirfinaha u jispeċifika għal liema kundizzjoni(jiet) definita/i l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' ažitromicina huwa pożittiv. L-indikazzjoni "infezzjonijiet dentali" kienet preżenti f'xi SmPCs filwaqt li "axxessi perijodontali u perijodontite" kienet diġà inkluża f'PIs oħrajn. Il-parti l-kbira tal-provi kliniċi saru fuq axxessi perijodontali u perijodontite. Kollox ma' kollox, fi hdan il-qasam tal-infezzjonijiet dentali, is-CHMP, f'konformità mal-IDWP, ikkonkluda li l-prodotti mediċinali li fihom ažitromicina huma effikaċi fl-indikazzjonijiet "axxessi perijodontali u perijodontite".

Madankollu, ġie nnutat fil-linji gwida li l-antibijotiċi għandhom jintużaw biss bħala żieda mad-debridement mekkaniku u li iġjene orali tajba hija kruċjali għas-suċċess fit-tul, għalhekk it-tobba għandhom jikkonsultaw il-gwida uffċjali lokali skont ir-rakkomandazzjoni fis-Sezzjoni 4.1. Barra minn hekk, ġiet enfasizzata l-attività antibatterika limitata ta' ažitromicina kontra organiżmi tal-grupp *Bacteroides fragilis* li wasslet għall-inklużjoni ta' *Bacteroides* spp. fil-lista ta' organiżmi li għalihom ir-reżistenza akkwiziżta tista' tkun problema fis-Sezzjoni 5.1 tal-SmPC.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, meta wiehed iqis id-*data* disponibbli dwar l-effikaċja fid-dawl tal-profil ta' sigurtà magħruf għal ažitromicina, is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom ažitromicina huwa pożittiv għat-trattament ta' axxessi perijodontali u perijodontite għal formulazzjonijiet orali solidi fl-adulti u fl-adolesxenti li jiżnu mill-inqas 45 kg, pilloli li jinfirxu fl-adulti u fl-adolesxenti li jiżnu mill-inqas 45 kg, formulazzjonijiet orali likwidi f'pazjenti pedjatriċi li għandhom 6 xhur u aktar li jiżnu inqas minn 45 kg u fl-adulti u fl-adolesxenti li jiżnu mill-inqas 45 kg li ma jistgħux jibilgħu forom farmaċewtiċi solidi.

Mard trażmess sesswalment ikkawżat minn *C. trachomatis*, *N. gonorrhea* jew *M. genitalium* (uretrite, ċerviċite, prostatite kronika)

Is-CHMP irreveda d-*data* li tappoġġa l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' ažitromicina fit-trattament ta' dawn il-kundizzjonijiet ikkawżati minn *C. trachomatis* u *N. gonorrhea*. Inġhatat ukoll kunsiderazzjoni għal dawn meta kkawżati minn *M. genitalium*, għalkemm ma kienx imsemmi speċifikament fl-indikazzjonijiet preeżistenti.

Data klinika wriet li ažitromicina hija ġeneralment effettiva bħala doża waħda orali ta' 2 g għat-trattament ta' uretrite/ċerviċite gonokokkali akuta. Madankollu, il-Linja Gwida Ewropea dwar id-Dijanjożi u t-Trattament tal-Gonorrhea fl-Adulti (2020) tirrakkomanda li meta tintuża ažitromicina għal infezzjonijiet gonokokkali, din għandha tingħata flimkien ma' ceftriaxone. L-użu ta' ažitromicina fil-monoterapija għat-trattament ta' infezzjonijiet uroġenitali minhabba *Neisseria gonorrhoeae* mhuwiex rakkomandat sakemm l-organiżmu ma jintweriex li jkun suxxettibbli. Meta l-evalwazzjonijiet immedjati tal-laboratorju (eż. tebgħa Gram) tal-eżemplari tal-uretra jkunu aċċessibbli, it-trattament empiriku għall-uretrite gonokokkali jnvolvi ceftriaxone.

Kif issuġġerit mill-IDWP, is-CHMP ikkunsidra li għandha tiżdied twissija fis-Sezzjoni 4.4 biex tirrifletti l-fatt li *Neisseria gonorrhoeae* hija probabbli ħafna li tkun reżistenti għall-makrolidi, inkluża ažitromicina. Għalhekk, ažitromicina mhijiex rakkomandata għat-trattament ta' gonorrhea mhux ikkumplikata u marda ta' infjammazzjoni pelvika sakemm ir-riżultati tal-laboratorju ma jkunux ikkonfermaw is-suxxettibbiltà tal-organiżmu għal ažitromicina. Jekk ma tiġix ittrattata jew tiġi ttrattata b'mod subottimali, din il-kundizzjoni tista' twassal għal kumplikazzjonijiet tal-bidu fil-fażi tardiva bħal infertilità u tqala ektopika. Id-dikjarazzjoni ssir kontroreferenza għaliha fil-bidu tas-Sezzjoni 4.1 u t-twissija stess tagħmel kontroreferenza għas-Sezzjoni 5.1 tal-SmPC fejn *Neisseria gonorrhoeae* hija elenkata fit-tabella li telenka l-organiżmi li għalihom ir-reżistenza akkwiziżta tista' tkun problema.

Fir-rigward tal-uretrite klamidjali/ċerviċite, studji preċedenti u *data* tal-letteratura aktar reċenti wrew li doża waħda ta' ažitromicina kienet sigura u effettiva daqs reġim standard ta' 7 ijiem ta' doxycycline.

Fir-rigward tal-prostatite kronika, ažitromicina hija magħrufa li turi attività *in vitro* kontra *Chlamydia trachomatis*, għalhekk skont il-parir tal-IDWP din l-indikazzjoni għandha tkun limitata għal dan il-patoġenu. L-effikaċja kienet appoġġata wkoll mid-*data* klinika disponibbli.

Filwaqt li uretrite u ċervicite minħabba *M. genitalium* ma ssemmiex fl-indikazzjonijiet, jista' jiġi kkunsidrat parti minn indikazzjoni wiesgħa inkluża f'xi SmPCs fil-forma ta' "mikoplażmozi". Abbażi tal-linji gwida disponibbli tal-UE dwar it-trattament, l-IDWP issuġġerixxa li jiġi inkluż b'mod esplicitu fl-indikazzjoni awtorizzata għal daww il-prodotti mediċinali li fihom ažitromicina b'forma farmaċewtika u b'qawwiet xierqa, b'kors ta' trattament ta' 5 ijiem. Madankollu, dan ma kienx appoġġat mis-CHMP meta jitqiesu r-rati diġà għoljin ta' selezzjoni għal mutazzjonijiet ta' rezistenza u *data* aktar reċenti li tindika effikaċja mnaqqsa (Mitjà et al. 2023). Barra minn hekk, minħabba li l-ittestjar għall-*M. genitalium* jista' ma jkunx disponibbli b'mod wiesa' u minħabba r-riskju għoli ta' tfaċċar ta' rezistenza f'dan l-organiżmu, giet miżjuda twissija mas-Sezzjoni 4.4 għall-infezzjoni uroġenitali konkomitanti minn *Mycoplasma genitalium* li għandha tiġi eskluża qabel ma jiġi kkunsidrat it-trattament tal-uretrite u ċ-ċervicite minħabba *N. gonorrhoeae* jew *C. trachomatis* bir-reġimi ta' doża waħda.

Meta wieħed iqis id-*data* disponibbli dwar l-effikaċja fid-dawl tal-profil ta' sigurtà magħruf għal ažitromicina, is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom ažitromicina huwa pożittiv għat-trattament ta' uretrite u ċervicite kkawżati minn *Chlamydia trachomatis* jew *Neisseria gonorrhoeae* (din tal-aħħar flimkien ma' aġent antibatteriku xieraq ieħor (eż. ceftriaxone)), u prostatite kronika kkawżata minn *Chlamydia trachomatis* għal formulazzjonijiet orali solidi fl-adulti u fl-adolesxenti li jiżnu mill-inqas 45 kg, pilloli li jinfirxu fl-adulti u fl-adolesxenti li jiżnu mill-inqas 45 kg, u formulazzjonijiet orali likwidi fl-adulti u fl-adolesxenti li jiżnu mill-inqas 45 kg li ma jistgħux jibilgħu forom farmaċewtiċi solidi.

Chancroid

It-trattament ta' infezzjonijiet mhux ikkumplikati tas-sistema uroġenitali minn *Haemophilus ducreyi* b'ažitromicina orali huwa appoġġat biżżejjed mid-*data* disponibbli. Is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom ažitromicina huwa pożittiv fit-trattament ta' chancroid għal formulazzjonijiet orali solidi f'adulti u adolesxenti li jiżnu mill-inqas 45 kg, pilloli li jinfirxu f'adulti u adolesxenti li jiżnu mill-inqas 45 kg, u formulazzjonijiet orali likwidi f'adulti u adolesxenti li jiżnu mill-inqas 45 kg li ma jistgħux jibilgħu forom farmaċewtiċi solidi.

Marda ta' infjammazzjoni pelvika (PID), flimkien ma' aġent(i) antibatteriku xieraq ieħor/antibatteriċi xierqa oħra (eż. metronidazole).

Studji kliniċi wrew effikaċja simili ta' ažitromicina waħidha jew flimkien f'PID meta mqabbla ma' antibijotiċi oħrajn, madankollu, abbażi tal-linji gwida kliniċi attwali, ir-rwol ta' ažitromicina għat-trattament ta' PID huwa limitat minħabba li huwa rrakkomandat biss bħala parti minn reġimi alternattivi. Barra minn hekk, monoterapija b'ažitromicina rari hija rakkomandata u hemm tendenza ġenerali li jiżdied metronidazole mar-reġimi kollha għat-trattament ta' PID. L-indikazzjoni PID hija limitata għall-adulti biss, meta jitqies li ma hemm l-ebda użu rilevanti ta' ažitromicina għat-trattament tal-marda ta' infjammazzjoni pelvika fit-tfal taħt it-12-il sena u li s-sigurtà u l-effikaċja fit-tfal liet adolesxenti ma ġewx stabbiliti.

Kif spjegat hawn fuq fir-rigward ta' mard trażmess sesswalment ieħor, fid-dawl tar-rati miżjuda ta' rezistenza rrapportati f'*Neisseria gonorrhoeae* is-CHMP appoġġa s-suġġeriment mill-IDWP li jinkludi twissija ta' dikjarazzjoni kontra t-trattament empiriku b'ažitromicina u li tiġi enfasizzata l-ħtieġa għal ittestjar tas-suxxettibbiltà.

Jekk ažitromicina tintuża għat-trattament ta' PID (li huwa rakkomandat biss bħala parti minn reġimi alternattivi jew f'sitwazzjonijiet konkreti ħafna), it-trattament għandu dejjem jinbeda ġol-vini. Filwaqt li l-SmPCs tal-formulazzjoni intravenuża jipprevedu l-possibbiltà li jsir tibdil għal formulazzjonijiet orali biex jitkompla t-trattament, il-PID ma ġiex rifless taħt 4.1 f'dawk l-SmPCs. Għalhekk, u wara li

kkunsidra d-*data* ta' appoġġ disponibbli, is-CHMP ikkunsidra li l-SmPC tal-formulazzjonijiet orali għandu jiġi allinjat mar-rakkomandazzjonijiet eżistenti fl-SmPC għal formulazzjonijiet IV.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, wara li kkunsidra d-*data* disponibbli dwar l-effikaċja fid-dawl tal-profil ta' sigurtà magħruf għal ažitromicina, is-CHMP ikkonferma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom ažitromicina huwa pożittiv fit-trattament ta' PID flimkien ma' aġent(i) antibatterjali xieraq ieħor/xierqa oħra fl-adulti għall-formulazzjoni ġol-vini, u bħala trattament ta' segwitu għal ažitromicina IV għall-formulazzjonijiet solidi orali, inklużi pilloli li jinfirxu.

Infazzjoni mifruxa bil-kumpless ta' *Mycobacterium avium* (DMAC) f'persuni li jgħixu b'infazzjoni avanzata tal-HIV, flimkien ma' ethambutol u

Profilassi ta' infazzjoni bil-kumpless ta' *Mycobacterium avium* (MAC) f'persuni li jgħixu bl-HIV b'restawr inadegwat tal-immunità.

Dawn l-indikazzjonijiet huma mistennija li jsejnhu rarament minhabba r-rakkomandazzjonijiet attwali għat-trattament tal-HIV u d-disponibbiltà ta' reġimi antiretrovirali qawwjin.

L-approċċ ta' ttestjar u trattament b'reġimi antiretrovirali kkombinati b'saħħithom ħafna naqqas drastikament il-probabbiltà ta' infazzjonijiet opportunistiċi bis-saħħa tar-restawr adegwat u sostnut tal-immunità. Konsegwentement, il-profilassi ma għadhiex rakkomandata jekk it-terapija antiretrovirali tkun bdiet skont il-linji gwida tat-trattament tal-UE (EACS, 2023). Madankollu, fil-ftit pazjenti li għandhom razez multirezistenti b'ebda ġestjoni terapewtika ottimali, il-ħtieġa għal profilassi għadha kkunsidrata rilevanti f'persuni li jgħixu bl-HIV (PLWHIV) b'għadd ta' CD4 <50 ċellola/ μ L li jibqgħu viremiċi fuq terapija antiretrovirali, din l-indikazzjoni għandha għalhekk tkun limitata għal dawn il-pazjenti.

Minhabba l-pożoloġija rakkomandata ta' 1200 mg darba fil-ġimgħa għall-*profilassi* ta' MAC, hija meħtieġa d-disponibbiltà tal-qawwa ta' 600 mg. Madankollu, peress li din il-qawwa mhijiex disponibbli b'mod ġenerali, il-pożoloġija għandha tiġi aġġornata għal 1250 mg darba fil-ġimgħa (f'konformità mal-Linji Gwida tal-EACS verżjoni 12.0, Ottubru 2023) fl-SmPCs inkluża din l-indikazzjoni iżda mingħajr l-informazzjoni dwar il-qawwa xierqa.

Fir-rigward tat-*trattament* ta' MAC mifrux, id-*data* klinika sabet effikaċja komparabbli ta' ažitromicina u clarithromycin, u meta wiehded iqis ukoll l-istudji PK, is-CHMP qabel li doża ta' 500 mg jew 600 mg darba kuljum tkun adegwata. Adolexxenti li jiżnu mill-inqas 45 kg huma inklużi fis-Sezzjoni 4.1 tal-SmPC tal-formulazzjonijiet solidi ta' ažitromicina orali meta jitqies li l-effikaċja tista' tiġi estrapolata minn adulti bl-istess piż, filwaqt li l-effikaċja ta' ažitromicina għall-prevenzjoni jew għat-trattament ta' infazzjonijiet ta' MAC ma ġietx stabbilita fit-tfal.

Ir-rakkomandazzjonijiet attwali jinkludu l-użu ta' ažitromicina b'doża ta' 500 jew 600 mg darba kuljum flimkien ma' aġenti antimikobatteriċi oħra. Għalhekk, ir-rakkomandazzjoni dwar id-dożaġġ għandha tiġi allinjata mal-qawwiet disponibbli fl-SmPC rispettiv (jiġifieri, tiġi riveduta għal 500 mg jew tibqa' 600 mg darba kuljum).

It-tul tat-terapija b'ažitromicina fl-indikazzjoni ta' trattament u profilassi ta' MAC jiddependi fuq fatturi varji speċifiċi għall-pazjenti (eż. ART, għadd ta' ċelluli CD4, sigurtà u tollerabilità waqt it-terapija b'ažitromicina, infazzjonijiet opportunistiċi oħra), li għandhom jiġu kkunsidrati mit-tabib li jagħti t-trattament. Minhabba dan ta' hawn fuq u l-fatt li s-Sezzjoni 4.2 tinkludi l-informazzjoni li ġejja: "Għandhom jingħataw kunsiderazzjonijiet għar-reġimi ta' trattament, id-dożi u t-tul tat-trattament kif rakkomandat fil-linji gwida ta' trattament aġġornati għal kull indikazzjoni." it-tul tat-terapija b'ažitromicina għal dawn iż-żewġ indikazzjonijiet mhuwiex inkluż fis-Sezzjoni 4.2.

Barra minn hekk, iż-żewġ indikazzjonijiet ġew inklużi fl-SmPCs għal formulazzjonijiet orali likwidi fl-adulti u fl-adolexxenti li jiżnu mill-inqas 45 kg, biss meta ma setgħux jibilgħu forom farmaċewtiċi solidi.

Fir-rigward ta' tfal taħt it-12-il sena, is-sigurtà u l-effikaċja għall-prevenzjoni jew it-trattament ta' MAC ma għewx stabbiliti. Abbażi ta' *data* farmakokinetika pedjatrika, doża ta' 20 mg/kg tkun simili għad-doża tal-adulti ta' 1200 mg iżda b' C_{max} oġġla. Minhabba li bħalissa r-rakkomandazzjoni għat-tfal li jgħixu bl-HIV hija li jinbeda trattament antiretrovirali hekk kif issir id-dijanjożi u minhabba l-ħtieġa potenzjali għal trattament fit-tul b'ażitromicina, indikazzjoni għall-profilassi jew għat-trattament tal-infezzjoni ta' MAC ma titqiesx xierqa għat-tfal.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, wara li kkunsidra d-*data* disponibbli dwar l-effikaċja fid-dawl tal-profil ta' sigurtà magħruf għal ażitromicina, is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li fihom ażitromicina huwa pożittiv għal ażitromicina fi:

- Trattament ta' infezzjoni mifruxa bil-kompless ta' *Mycobacterium avium* (DMAC) f'persuni li jgħixu b'infezzjoni avvanzata tal- HIV, flimkien ma' ethambutol
- Profilassi ta' infezzjonijiet bil-kompless ta' *Mycobacterium avium* (MAC) f'persuni li jgħixu bl-HIV b'restawr inadegwat tal-immunità.

Dan japplika għall-adulti u l-adolesxenti li jiżnu mill-inqas 45 kg għall-pilloli ta' 600 mg (u għall-pilloli ta' 500 mg, meta diġà jkunu awtorizzati), kif ukoll għall-pilloli li jinħallu fl-adulti u fl-adolesxenti li jiżnu mill-inqas 45 kg u għall-formulazzjonijiet orali likwidi fl-adulti u fl-adolesxenti li jiżnu mill-inqas 45 kg li ma jistgħux jibilgħu forom farmaċewtiċi solidi.

Madankollu, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-indikazzjonijiet li ġejjin għall-formulazzjonijiet orali ta' ażitromicina kien ikkunsidrat **negattiv**, u dawn għandhom jitneħħew mill-informazzjoni dwar il-prodott ta' dawk il-prodotti li fihom bħalissa huma inklużi:

Akne vulgaris moderata

Ażitromicina ġiet awtorizzata f'din l-indikazzjoni fi ftit Stati Membri. Madankollu, maż-żmien ir-rwol tal-antibijotiċi fit-terapija tal-akne nbidel. Bħalissa, l-antibijotiċi orali b'mod ġenerali bħala parti minn reġim ta' trattament jitqiesu bħala terapija tat-tieni jew tat-tielet linja f'pazjenti li ma rrispondewx għal trattamenti preċedenti. Filwaqt li hemm *data* li tissugġerixxi xi effikaċja għat-trattament ta' akne vulgaris moderata b'ażitromicina, l-użu tagħha għal 9 ġimgħat sa 12-il ġimgħa u lil hinn ġie assoċjat ma' reżistenza għall-makrolidi f'*C. acnes*, membru tal-mikrobijota tal-ġilda normali u ma' disturb ta' din tal-aħħar. Is-CHMP innota li skont il-linji gwida attwali tal-Istati Uniti msemmija wkoll mill-IDWP, ażitromicina tista' jkollha biss rwol residwu għat-trattament ta' akne moderata meta t-tetraċiklini bħal doxycycline jew minocycline ma jkunux adatti. Sardana et al. 2021 irrakkomandaw ir-restrizzjoni tal-użu ta' ażitromicina orali għall-akne, meta jiġi kkunsidrat ir-riskju ta' reżistenza, l-indikazzjonijiet ta' ażitromicina għal mard infettiv importanti u evidenza ta' effikaċja baxxa fit-terapija tal-akne. Għaldaqstant, skont l-awturi, terapiji mhux antibijotiċi huma rakkomandati.

B'mod ġenerali, meta titqies il-bidla fil-pajsaġġ terapewtiku lejn trattamenti mhux antimikrobiċi, ir-riskju ta' trattament fit-tul f'termini ta' għażla għar-reżistenza (appoġġat minn *data* aktar reċenti dwar is-suxxettibbiltà) flimkien mal-evidenza insuffiċjenti disponibbli biex tappoġġa din l-indikazzjoni, is-CHMP, wara l-parir tal-IDWP, ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom ażitromicina fit-trattament ta' akne vulgaris moderat huwa negattiv.

Qerda ta' *Helicobacter pylori*

Il-ġestjoni ta' infezzjonijiet ta' *H. pylori* hija stabbilita sew f'linji gwida terapewtiċi eżistenti u tiddependi prinċipalment aktar reċentement minn terapija bi kwadruplu tal-bismut (jiġifieri PPI, bismut, tetraċiklina, metronidazole) għal terapija empirika tal-ewwel linja. Ażitromicina mhijiex elenkata fil-linji gwida Ewropej jew internazzjonali għat-trattament ta' infezzjoni ta' *H. pylori*, din l-indikazzjoni ġiet awtorizzata f'żewġ Stati Membri. Għandhom jintużaw reġimi ta' trattament li jkunu kisbu rata ta' eradikazzjoni ta' mill-inqas ≥80 % fl-analiżi tal-intenzjoni ta' trattament (ITT) fi provi aleatorji u kkontrollati tat-trattament.

Sal-lum, id-dimostrazzjoni klinika b'appoġġ għall-użu ta' makrolidi f'indikazzjoni bħal din kienet tiddependi biss fuq clarithromycin, li hija l-parti makrolida unika tal-linji gwida terapewtiċi f'din l-indikazzjoni. Minhabba t-tfassil tal-istudju SUM-AD-05-97-HR-2, li inkluda trattament ta' ažitromicina fiż-żewġ fergħat u għalhekk ma qabblx ažitromicina ma' trattament standard stabbilit mingħajr ažitromicina, dan l-istudju mhuwiex ikkunsidrat biżżejjed biex jappoġġa l-effikaċja ta' ažitromicina għall-eradikazzjoni ta' *H. pylori*. Għalkemm hija disponibbli *data* dwar l-effikaċja klinika ta' ažitromicina bħala parti minn reġim ta' trattament għall-eradikazzjoni ta' *H. pylori*, rieżami ta' letteratura xjentifika aktar reċenti juri li l-eterogeneità ta' kombinazzjonijiet, dożi u durati ta' trattament fl-istudji ppubblikati (b'rati ta' eradikazzjoni li jvarjaw minn 15 sa 90 %) hija tali li rati ta' eradikazzjoni ta' ≥ 80 % ta' ažitromicina bħala parti minn reġim ta' trattament għall-eradikazzjoni ta' *H. pylori* ma jistgħux jitqiesu li huma muriġa b'mod adegwat. Kollox ma' kollox, ma hemm l-ebda evidenza mikrobijoloġika jew klinika suffiċjenti mill-RCTs disponibbli biex tappoġġa l-effikaċja ta' ažitromicina fl-indikazzjoni "Infezzjonijiet gastroduodenali kkawżati mill-*Helicobacter pylori* (*H. pylori*)".

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq u meta wieħed iqis ir-rata ta' reżistenza li dejjem tiżdied ta' clarithromycin f'*H. pylori* u r-reżistenza inkroċjata għolja bejn il-makrolidi, is-CHMP, wara l-parir tal-IDWP, ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' ažitromicina għat-trattament ta' infezzjonijiet ta' *H. pylori* huwa negattiv.

Prevenzjoni ta' taħrix tal-ażma eosinofilika u mhux eosinofilika

Twettqu diversi provi kliniċi, inkluż b'reġimi oħrajn biex jappoġġaw l-użu ta' ažitromicina għal din l-indikazzjoni, b'riżultati konfliġġenti. Din l-indikazzjoni kienet inizjalment awtorizzata fi ftit Stati Membri, abbażi ta' studju aleatorju u double-blind li evalwa dan ir-reġim bħala żieda mal-prevenzjoni ta' taħrix tal-ażma eosinofilika u mhux eosinofilika f'pazjenti adulti b'ażma sintomatika, li diġà qed jirċievu trattament b'dożi medji u għoljin ta' glukokortikosteroidi inalati u agonist β -2 li jaġixxi fit-tul. Madankollu, żewġ rieżamijiet sistematiċi u metaanalizijiet aktar reċenti ta' provi kkontrollati aleatorji kkonkludew li t-terapija miżjuda ta' ažitromicina naqset milli tkun effettiva biex tittratta taħrix tal-ażma u punti ta' tmiem rilevanti oħra.

Għalhekk, is-CHMP, wara l-parir tal-IDWP, ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' ažitromicina għall-prevenzjoni ta' taħrix tal-ażma eosinofilika u mhux eosinofilika huwa negattiv.

Bidliet oħrajn

Is-CHMP ikkunsidra wkoll li kienu meħtieġa numru ta' bidliet addizzjonali fl-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom ažitromicina għal użu sistemiku.

Minbarra l-bidliet enfasizzati hawn fuq, is-sezzjoni dwar il-pożoloġija u l-metodu ta' kif għandu jingħata għet riveduta aktar sabiex tiġi pprovduta gwida xierqa u aġġornata dwar l-użu ta' ažitromicina lill-preskriventi. Is-CHMP irreveda d-*data* disponibbli attwali u armonizza l-kontraindikazzjonijiet assoċjati mal-użu ta' ažitromicina.

Is-CHMP irreveda wkoll id-*data* eżistenti dwar ir-reazzjonijiet avversi u l-esponiment waqt it-tqala osservati bl-użu ta' ažitromicina u pprova reviżjonijiet għat-Taqsimiet 4.6 u 4.8 skont il-parir tal-PRAC.

Bidliet ulterjuri kkunsidrati meħtieġa għall-*Informazzjoni* dwar il-Prodott kienu relatati mal-aġġornamenti tal-interazzjonijiet, *informazzjoni* dwar avvenimenti avversi, u dwar il-prevalenza tar-reżistenza għal ažitromicina fl-organizmi li huma rilevanti għall-indikazzjonijiet li għalihom il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju huwa kkunsidrat pożittiv.

Barra minn hekk, *informazzjoni* li tirrakkomanda kontra l-użu ta' ažitromicina għat-trattament tal-malarja abbażi ta' studji fit-tfal (PT/W/0007/pdWS/001) tneħħiet mis-Sezzjoni 5.1 tal-SmPC. Meta wieħed iqis li ažitromicina mhijiex rakkomandata għat-trattament tal-malarja minn kwalunkwe linja

gwida ta' trattament attwali u l-attività ta' investigazzjoni baxxa li tevalwa ažitromicina użata fil-malarja, is-CHMP ikkonkluda li r-riskju ta' użu mhux skont it-tikketta kien baxx. Għalhekk, l-informazzjoni dwar ir-riżultati negattivi tal-istudju m'għadhiex rilevanti għat-tobba li jippreskrivu l-medicina.

Il-Fuljett ta' Tagħrif għe emendat kif xieraq.

L-MAHs huma mfakkra wkoll dwar l-obbligu tagħhom li jżommu l-informazzjoni dwar il-prodott aġġornata, dan jinkludi d-dikjarazzjonijiet dwar l-eċċipjenti b'effett magħruf, kif ukoll l-istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni u l-amministrazzjoni, b'mod partikolari dawk tat-trab għas-sospensjoni orali fil-flixkun.

Konklużjoni

B'mod ġenerali, is-CHMP ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom ažitromicina għal użu sistemiku jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi maqbula fl-informazzjoni dwar il-prodott.

Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

Billi

- Il-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP) ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għal prodotti mediċinali li fihom ažitromicina għal użu sistemiku.
- Is-CHMP ikkunsidra t-totalità tad-*data* disponibbli kollha inkluż minn studji kliniċi, studji farmakokinetiċi, studji farmakodinamiċi, studji epidemjoloġiċi, ittestjar tas-suxxettibbiltà, letteratura xjentifika u rappurtar wara t-tqegħid fis-suq, ippreżentata bil-miktub mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, kif ukoll ir-riżultat ta' konsultazzjoni mal-Grupp ta' Hídma dwar il-Mard Infettiv u l-Kumitat tal-Evalwazzjoni tar-Riskju fil-qasam tal-Farmakovigilanza (PRAC).
- Is-CHMP ikkonkluda li l-indikazzjonijiet għandhom jiġu riveduti, iżda li l-effikaċja ta' prodotti mediċinali li fihom ažitromicina għal użu sistemiku kompliet tkun akbar mir-riskji tiegħu, fi gruppi ta' età differenti skont l-indikazzjonijiet u bi speċifikitajiet f'termini ta' formulazzjonijiet fit-trattament ta':
 - Faringite u tonsillite streptokokkali akuta,
 - Sinusite batterika akuta,
 - Otite medja batterika akuta,
 - Pulmonite akkwizita mill-komunità,
 - Infezzjonijiet batteriċi akuti tal-ġilda u tal-istruttura tal-ġilda,
 - Erythema migrans (marda ta' Lyme lokalizzata kmieni),
 - Axxessi perijodontali u perijodontite,
 - Uretrite u ċerviċite kkawżati minn *Chlamydia trachomatis*,
 - Uretrite u ċerviċite kkawżati minn *Neisseria gonorrhoeae*, flimkien ma' aġent antibatteriku xieraq ieħor (eż. ceftriaxone),
 - Prostatite kronika kkawżata minn *Chlamydia trachomatis*,

- Chancroid,
- Infezzjoni mifruxa bil-kumpless ta' *Mycobacterium avium* (DMAC) f'persuni li jgħixu b'infezzjoni avvanzata tal-HIV, flimkien ma' ethambutol,
- Taħrix akut ta' bronkite kronika
- Marda ta' infjammazzjoni pelvika f'kombinazzjoni ma' aġent(i) antibatteriku xieraq ieħor/antibatterici xierqa oħra (eż. metronidazole),

u fil-profilassi ta' infezzjoni bil-kumpless ta' *Mycobacterium avium* (MAC) f'persuni li jgħixu bl-HIV b'restawr inadegwat tal-immunità.

- Fil-kuntest ta' standards ta' trattament li qed jevolvu u t-tħassib dwar l-għażla għal reżistenza bi trattament fit-tul, is-CHMP ikkunsidra li d-*data* disponibbli ma turix bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom ažitromicina għal użu sistemiku fit-trattament ta' akne vulgaris (moderata) u ta' infezzjonijiet gastroduodenali kkawżati minn *Helicobacter pylori*. Barra minn hekk, *data* riċenti tqajjem dubji serji dwar l-effikaċja ta' ažitromicina fil-prevenzjoni ta' taħrix tal-ażma eosinofilika u mhux eosinofilika, u s-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju huwa wkoll negattiv f'din l-indikazzjoni.
- Is-CHMP ikkunsidra li għandhom jiġu inklużi twissijiet ġodda fir-rigward tal-potenzjal għal reżistenza b'mod ġenerali, kif ukoll il-ħtieġa għall-ittestjar tas-suxxettibbiltà qabel it-trattament ta' infezzjonijiet trażmessi sesswalment, u l-esklużjoni ta' ċerti patoġeni qabel it-trattament ta' xi wħud minn dawn l-infezzjonijiet. Twissijiet u prekawzjonijiet speċjali ġew armonizzati b'xi mod ieħor.
- Is-CHMP ikkunsidra li reviżjonijiet tar-reġim tad-dożaġġ għal prodotti mediċinali li fihom ažitromicina għal użu sistemiku kienu meħtieġa għal tonsillite streptokokkali u erythema migrans, filwaqt li ġew introdotti aġġustamenti għad-diversi indikazzjonijiet approvati u għas-sottopopolazzjonijiet tal-pazjenti. Barra minn hekk, ġiet enfasizzata l-ħtieġa li jiġu kkunsidrati l-linji gwida dwar it-trattament.
- Is-CHMP irreveda wkoll id-*data* eżistenti dwar ir-reazzjonijiet avversi osservati bl-użu ta' prodotti mediċinali li fihom ažitromicina għal użu sistemiku u kkonkluda li l-aġġornamenti meħtieġa biex jirriflettu d-*data* b'mod adegwat.
- Finalment, is-CHMP irrakkomanda aġġornamenti għas-sezzjoni dwar l-avvenimenti avversi u għar-rakkomandazzjonijiet għat-tqala u għat-treddiġ fil-prodott biex jirriflettu d-*data* klinika u mhux klinika disponibbli dwar l-esponiment fit-tqala. L-interazzjonijiet kif ukoll id-*data* farmakokinetika u farmakodinamika fl-informazzjoni dwar il-prodott ukoll kellhom jiġu aġġornati.

Opinjoni tas-CHMP

Konsegwentement, is-CHMP ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom ažitromicina għal użu sistemiku jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi maqbula fl-informazzjoni dwar il-prodott. Għalhekk, is-CHMP jirakkomanda l-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali li fihom ažitromicina għal użu sistemiku.