

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Dostępne dane dotyczące stosowania pokazują, że w ostatnich latach — w tym w okresie pandemii COVID-19 — wzrosło stosowanie azytromycyny, podczas gdy jest ona uwzględniona w kategorii WHO WATCH zawierającej „leki, które powinny być traktowane priorytetowo jako cele programów zarządzania środkami przeciwdrobnoustrojowymi i monitorowania”. Jednocześnie wzrasta globalna częstość występowania oporności na azytromycynę w przypadku kilku patogenów istotnych dla zatwierdzonych wskazań.

Ponadto w UE/EOG istnieją znaczne różnice między drukami informacyjnymi produktów zawierających azytromycynę, w szczególności w odniesieniu do zatwierdzonych wskazań i dawkowania, ale też innych punktów tych druków. Niektóre wskazania można uznać za zdefiniowane zbyt szeroko, co może sprzyjać nadużywaniu i rozwojowi oporności. Co więcej, wskazania te nie są zgodne z zaleceniami zawartymi w aktualnych wytycznych EMA dotyczących oceny produktów leczniczych wskazanych do leczenia zakażeń bakteryjnych (CPMP/EWP/558/95 wer. 3).

W ramach tej procedury arbitrażowej CHMP dokonał krytycznego przeglądu wszystkich dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w kontekście zatwierdzonych wskazań do stosowania produktów leczniczych zawierających azytromycynę podawanych dożylnie i doustnie, w tym danych z badań klinicznych, badań farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, badań epidemiologicznych, badań wrażliwości, literatury naukowej i zgłoszeń z okresu po wprowadzeniu do obrotu, informacji o rozwoju oporności u patogenów istotnych z punktu widzenia wskazań zatwierdzonych w UE oraz oceny ryzyka prawdopodobieństwa rozwoju oporności podczas leczenia, a także zaleceń zawartych w aktualnych krajowych i europejskich wytycznych dotyczących leczenia, biorąc pod uwagę, że 1) azytromycyna została zaklasyfikowana do kategorii WATCH przez WHO, 2) dane sugerują nadużywanie azytromycyny stosowanej ogólnoustrojowo oraz 3) w UE stwierdzono podwyższoną oporność na azytromycynę. CHMP skonsultował się również z grupą roboczą ds. chorób zakaźnych i Komitetem ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC).

Ogólne podsumowanie oceny naukowej

W związku z potencjalną potrzebą ograniczenia wskazań do stosowania azytromycyny do leczenia drugiego rzutu grupa robocza ds. chorób zakaźnych wskazała, że z jednej strony standardowy zapis w punkcie 4.1 ChPL: „Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych”, w wystarczającym stopniu uwzględnia konieczność zweryfikowania przez lekarzy przepisujących lek przeciwbakteryjny krajowych lub międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia, a także zapoznania się z dostępnymi regionalnymi/krajowymi danymi na temat oporności na środki przeciwbakteryjne. Z drugiej strony zauważono, że ten standardowy zapis od wielu lat znajduje się w ChPL produktów zawierających azytromycynę i że mimo to dane dotyczące stosowania sugerują, że azytromycyna jest przepisywana w zbyt wielu przypadkach i zbyt często, a w niektórych państwach członkowskich stwierdzono rosnącą oporność bakteryjną na azytromycynę. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę niski poziom obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania oraz fakt, że nie można racjonalnie ustalić żadnego progu średniej wartości poziomu oporności, powyżej której stosowanie w leczeniu pierwszego rzutu nie byłoby wskazane, CHMP uznał, że dostępne obecnie dane nie są wystarczające, by uzasadnić ograniczenie wskazań do leczenia drugiego rzutu. W celu zapewnienia dalszej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających azytromycynę we wskazaniach terapeutycznych opisanych poniżej za bardziej stosowne uznano umieszczenie następującego ostrzeżenia w punkcie 4.4 ChPL: „Możliwość wystąpienia oporności: Azytromycyna może sprzyjać rozwojowi oporności ze względu na długo utrzymujące się, zmniejszające się stężenia substancji w osoczu i tkankach po zakończeniu leczenia (patrz punkt 5.2). Azytromycynę należy włączać do leczenia wyłącznie po dokładnej ocenie korzyści i ryzyka, biorąc pod uwagę lokalną

częstość występowania oporności i przeciwwskazania do zastosowania preferowanych schematów leczenia”. Zapis ten uzupełniany jest odpowiednim opisem zawartym w punkcie 5.2 ChPL, bazującym na dostępnych danych.

Ponadto w kontekście wszystkich wskazań, a w szczególności w przypadku chorób przenoszonych drogą płciową, ze względu na szybkie zmiany w krajobrazie terapii i znaczenie, jakie niepowodzenia leczenia mogą mieć z punktu widzenia zdrowia publicznego, w punkcie 4.2 dodano następujące zdanie: „Należy wziąć pod uwagę schematy leczenia, dawki i czas trwania leczenia zgodne z zaleceniami zawartymi w zaktualizowanych wytycznych dotyczących leczenia dla każdego ze wskazań”.

Po przeanalizowaniu wszystkich dostępnych danych i uwzględnieniu aktualnych zaleceń klinicznych, CHMP uznał, że azytromycyna pozostaje istotną opcją terapeutyczną w większości wskazań do leczenia. CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka w kontekście produktów leczniczych zawierających azytromycynę do stosowania ogólnoustrojowego jest **pozytywny** w wymienionych poniżej wskazaniach do leczenia, jednak brzmienie niektórych z nich wymagało zmiany:

Zakażenia dolnych dróg oddechowych (ang. *lower respiratory tract infections, LRTI*)

CHMP dokonał przeglądu danych odpowiadających temu szerokiemu wskazaniu w celu jego doprecyzowania i określenia, dla którego zdefiniowanego stanu stosunek korzyści do ryzyka w przypadku azytromycyny jest pozytywny.

Pozaszpitalne zapalenie płuc (ang. *community-acquired pneumonia, CAP*)

Chociaż istnieją wystarczające dowody potwierdzające skuteczność doustnej azytromycyny we wszystkich populacjach, nie są dostępne dane kliniczne dotyczące pacjentów pediatrycznych z CAP leczonych postacią doustną. W związku z tym CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka jest pozytywny w przypadku produktów leczniczych zawierających azytromycynę wskazanych do stosowania w leczeniu CAP w doustnej postaci stałej u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg, w doustnej postaci płynnej u dzieci od 6. miesiąca życia o masie ciała poniżej 45 kg oraz u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg, którzy nie są w stanie połączyć stałej postaci farmaceutycznej, a także w postaci doustnej u dorosłych.

W odniesieniu do atypowego zapalenia płuc CHMP zgodził się z wnioskami grupy roboczej ds. chorób zakaźnych, że termin CAP obejmuje organizmy zarówno atypowe, jak i typowe, a zatem atypowe zapalenie płuc nie musi być wymienione w punkcie ChPL dotyczącym wskazań.

Ostre zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (ang. *acute exacerbations of chronic bronchitis, AECB*)

CHMP zgodził się z grupą roboczą ds. chorób zakaźnych, że azytromycyna jest skuteczna w leczeniu AECB, jednak zwrócił się o ograniczenie wskazania do stosowania w AECB tylko do osób dorosłych, u których rozpoznaje się prawie wszystkie przypadki tej choroby. W związku z tym, biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące skuteczności w świetle znanego profilu bezpieczeństwa stosowania azytromycyny, stosunek korzyści do ryzyka w kontekście produktów leczniczych zawierających azytromycynę we wskazaniu do stosowania w AECB jest pozytywny w przypadku doustnej postaci stałej u dorosłych o masie ciała co najmniej 45 kg, tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej u dorosłych o masie ciała co najmniej 45 kg oraz doustnej postaci płynnej u dorosłych o masie ciała co najmniej 45 kg, którzy nie są w stanie połączyć stałej postaci farmaceutycznej.

Inne zakażenia dolnych dróg oddechowych

Wskazanie „ostre zapalenie oskrzeli”, znajdujące się w drukach informacyjnych, w momencie rozpoczęcia tej procedury wchodzi w zakres szerokiego terminu LRTI, jednak nowsze przeglądy wykazały tylko ograniczone dowody i niewielkie korzyści w kontekście kaszlu i poziomu aktywności

u pacjentów z ostrym zapaleniem oskrzeli. Obecne wytyczne sugerują, że ogólne antybiotyki zawierające azytromycynę nie powinny być rutynowo podawane dorosłym i dzieciom z ostrym zapaleniem oskrzeli.

W odniesieniu do „zaostření rozstrzeni oskrzeli (AEB)” wskazanie to nie było początkowo wyraźnie wymienione w drukach informacyjnych, ponadto europejskie wytyczne dotyczące postępowania z zakażeniami dolnych dróg oddechowych u dorosłych (Woodhead i wsp., 2005) nie zalecają stosowania antybiotyków makrolidowych w leczeniu AEB. Z kolei wytyczne Europejskiego Towarzystwa Oddechowego dotyczące leczenia rozstrzeni oskrzeli u dorosłych (Polverino i wsp., 2017) sugerują w pewnych okolicznościach długoterminowe leczenie makrolidami, jednak obecnie zatwierdzone schematy dawkowania nie są zgodne z takim podejściem; może ono ponadto skutkować wysokim poziomem oporności na makrolidy.

W związku z tym CHMP, zgodnie z zaleceniem grupy roboczej ds. chorób zakaźnych, uznał, że wskazania wymienione w ramach LRTI powinny być ograniczone do AECD i CAP (w tym atypowego zapalenia płuc).

Zakażenia górnych dróg oddechowych (ang. *upper respiratory tract infections, URTI*)

W kontekście tego szerokiego wskazania CHMP dokonał przeglądu danych — pochodzących z badań nad zapaleniem migdałków, zapaleniem gardła i bakteryjnym zapaleniem zatok — dotyczących zakażeń górnych dróg oddechowych wywołanych przez paciorkowce w celu doprecyzowania wskazania i określenia, dla którego zdefiniowanego stanu stosunek korzyści do ryzyka w przypadku azytromycyny jest pozytywny.

Ostre paciorkowcowe zapalenie migdałków i zapalenie gardła

CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka w kontekście produktów leczniczych zawierających azytromycynę stosowanych w leczeniu ostrego paciorkowcowego zapalenia migdałków i zapalenia gardła pozostaje pozytywny w przypadku doustnej postaci stałej u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg, tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg, doustnej postaci płynnej u dzieci od 6. miesiąca życia o masie ciała poniżej 45 kg oraz u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg, którzy nie są w stanie połknąć stałej postaci farmaceutycznej. Jednak w przeprowadzonych badaniach pediatrycznych wykazano, że schemat dawkowania 10 mg/kg mc. przez 3 dni dawał podobną odpowiedź kliniczną jak schemat 12 mg/kg mc. przez 5 dni, ale gorszą eradykację bakterii. Dlatego schemat dawkowania 10 mg/kg mc. przez 3 dni należy usunąć z punktu 4.2 ChPL, tak aby dwoma schematami dawkowania, które powinny pozostać w przypadku ostrego paciorkowcowego zapalenia gardła i migdałków, były: 20 mg/kg mc. przez 3 dni albo 12 mg/kg mc. przez 5 dni.

Ostre bakteryjne zapalenie zatok

CHMP stwierdził pozytywny stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających azytromycynę stosowanych w leczeniu ostrego bakteryjnego zapalenia zatok w doustnej postaci stałej u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg, w doustnej postaci płynnej u dzieci od 6. miesiąca życia o masie ciała poniżej 45 kg oraz u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg, którzy nie są w stanie połknąć stałej postaci farmaceutycznej.

Ostre zapalenie ucha środkowego

Dane z randomizowanych badań klinicznych, dane mikrobiologiczne i dane literaturowe wskazują, że azytromycyna jest skuteczna w leczeniu ostrego zapalenia ucha środkowego u dzieci — jej skuteczność jest porównywalna do tej uzyskiwanej przy stosowaniu amoksycyliny bądź skojarzenia amoksycyliny i kwasu klawulanowego.

Ponieważ ostre zapalenie ucha środkowego u dorosłych występuje rzadko, a jego powikłania mogą być ciężkie, u wszystkich pacjentów dorosłych, niezależnie od leczenia przeciwbólowego, wskazane wydaje się stosowanie antybiotykoterapii. W nielicznych dostępnych, opublikowanych danych jako leczenie pierwszego rzutu zaleca się amoksycylinę bądź amoksycylinę w skojarzeniu z kwasem klawulanowym, a następnie cefalosporyny.

Aktualne wytyczne dotyczące leczenia są spójne w wymienianiu amoksycyliny jako leku pierwszego wyboru. Skojarzenie z kwasem klawulanowym jest niezbędne do zastosowania tylko w obszarach, w których *Haemophilus influenzae* lub *Moraxella catarrhalis* wykazują zwiększone wytwarzanie β -laktamaz. W aktualnych wytycznych klinicznych makrolidy, takie jak azytromycyna, są brane pod uwagę wyłącznie u pacjentów z alergią na penicylinę.

Należy zauważyć, że azytromycyna jest jednym z bardziej powszechnych antybiotyków przepisywanych przez pediatrów, szczególnie w zakażeniach dróg oddechowych i ostrym zapaleniu ucha środkowego, ponieważ może być łatwo podawana dzieciom w postaci zawiesiny doustnej, przy dawkowaniu raz na dobę przez stosunkowo krótki czas leczenia (od trzech do pięciu dni) i korzystnym profilem działań niepożądanych. Należy jednak dokładnie rozważyć decyzję, czy w ogóle stosować ten antybiotyk w leczeniu ostrego bakteryjnego zapalenia ucha środkowego u dzieci. Ze względu na wysoki — wynoszący prawie 80% — wskaźnik samoistnego ustępowania ostrego zapalenia ucha środkowego w populacji pediatrycznej korzyści z zastosowania antybiotyku należy oceniać indywidualnie w kontekście powiązanego z tym ryzyka, w tym ryzyka selekcji bardziej opornych bakterii na poziomie zarówno indywidualnym, jak i zbiorowym. Głównymi problemami związanymi ze stosowaniem azytromycyny w leczeniu ostrego zapalenia ucha środkowego są jednak powodujące nawroty choroby oporne szczepy pneumokoków i suboptymalna skuteczność kliniczna przeciwko *H. influenzae*, określana na podstawie poziomów eradykacji bakterii w płynie z ucha środkowego (Ovetchkine i wsp., 2013). Opisano wysoki i rosnący wskaźnik oporności na makrolidy, w tym azytromycynę, wynoszący ponad 30% w przypadku zakażeń wywołanych przez izolaty *Streptococcus pneumoniae*, przy czym CHMP zauważył, że najczęstszym patogenem bakteryjnym wywołującym ostre zapalenie ucha środkowego u dzieci i dorosłych jest *Streptococcus pneumoniae*.

Podsumowując, jak wyjaśniono powyżej, nie uznano za zasadne, by w punkcie 4.1 ChPL wprowadzać jakiegokolwiek dodatkowe ograniczenia, ponieważ w punkcie 4.4 zamieszczono nowe ostrzeżenie dotyczące oporności. W świetle dostępnych danych o skuteczności i w kontekście poznanego profilu bezpieczeństwa stosowania azytromycyny, uwzględnivszy doradztwo uzyskane od grupy roboczej ds. chorób zakaźnych, CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka pozostaje pozytywny w przypadku produktów leczniczych zawierających azytromycynę stosowanych w leczeniu ostrego bakteryjnego zapalenia ucha środkowego w doustnej postaci stałej u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg, w doustnej postaci płynnej u dzieci od 6. miesiąca życia o masie ciała poniżej 45 kg oraz u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg, którzy nie są w stanie połknąć stałej postaci farmaceutycznej.

CHMP zauważył jednak, że profilaktyka/leczenie nawracającego ostrego zapalenia ucha środkowego — które nie były wcześniej wymieniane we wskazaniach — nie są zalecane przez wytyczne kliniczne. Mając na względzie ograniczone dane na poparcie stosowania azytromycyny w profilaktycznej/terapeutycznej antybiotykoterapii nawracającego ostrego zapalenia ucha środkowego i zgodnie ze sformułowaniami sugerowanymi przez grupę roboczą ds. chorób zakaźnych w kontekście tego wskazania, zdecydowano o pominięciu ostrego zapalenia ucha środkowego jako wskazania.

Ostre bakteryjne zakażenia skóry i struktur skóry (ang. *acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI*)

W świetle dostępnych danych o skuteczności i w kontekście poznanego profilu bezpieczeństwa stosowania azytromycyny CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka pozostaje pozytywny w przypadku produktów leczniczych zawierających azytromycynę wskazanych do stosowania w leczeniu ABSSSI w doustnej postaci stałej u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg, w doustnej postaci płynnej u dzieci od 6. miesiąca życia o masie ciała poniżej 45 kg oraz u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg, którzy nie są w stanie połknąć stałej postaci farmaceutycznej. W punkcie 5.1 jedynym wymienionym organizmem, w przypadku którego problematyczna może być oporność nabyta, jest *S. aureus*, jednak — jak wyjaśniono powyżej — nie uznano za zasadne, by w punkcie 4.1 ChPL zamieszczać dodatkowe ograniczenia, zważywszy, że w punkcie 4.4 dodano nowe ostrzeżenie.

Rumień wędrujący (wczesna miejscowa borelioza)

Uwzględniwszy dane o skuteczności i w kontekście poznanego profilu bezpieczeństwa stosowania azytromycyny, CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka pozostaje pozytywny w przypadku produktów leczniczych zawierających azytromycynę stosowanych w leczeniu rumienia wędrującego (wczesnej miejscowej boreliozy) w doustnej postaci stałej u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg, w doustnej postaci płynnej u dzieci od 6. miesiąca życia o masie ciała poniżej 45 kg oraz u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg, którzy nie są w stanie połknąć stałej postaci farmaceutycznej. Ponadto, ponieważ nowsze badania i niedawno opracowane unijne i amerykańskie wytyczne dotyczące leczenia zalecają dłuższy czas trwania leczenia azytromycyną w przypadku rumienia wędrującego, CHMP uznał, że w zaleceniach dotyczących dawkowania w punkcie 4.2 ChPL należy wydłużyć czas trwania leczenia z 5 do 10 dni.

Ropnie i zapalenie przyzębia

CHMP dokonał przeglądu danych odpowiadających szerokiemu wskazaniu do stosowania w przypadku zakażeń zębów/odontostomatologicznych w celu jego doprecyzowania i określenia, dla którego zdefiniowanego stanu stosunek korzyści do ryzyka w przypadku azytromycyny jest pozytywny. Wskazanie „zakażenia zębów” było obecne w niektórych ChPL, podczas gdy w innych drukach informacyjnych wymieniano już „ropnie i zapalenie przyzębia”. Większość przeprowadzonych badań klinicznych dotyczyła ropni i zapalenia przyzębia. Ogólnie rzecz biorąc, w dziedzinie zakażeń zębów CHMP, zgodnie z pozycją grupy roboczej ds. chorób zakaźnych, stwierdził, że produkty lecznicze zawierające azytromycynę są skuteczne we wskazaniach „ropnie i zapalenie przyzębia”.

W wytycznych wskazano jednak, że antybiotyki należy stosować wyłącznie w połączeniu z opracowaniem mechanicznym i że dobra higiena jamy ustnej ma kluczowe znaczenie dla długoterminowego powodzenia leczenia, dlatego lekarze powinni zapoznać się z lokalnymi oficjalnymi wytycznymi zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.1. Ponadto podkreślono ograniczoną aktywność przeciwbakteryjną azytromycyny wobec organizmów z grupy *Bacteroides fragilis*, co doprowadziło do umieszczenia *Bacteroides* spp. w punkcie 5.1 ChPL, w spisie organizmów, w przypadku których problematyczna może być oporność nabyta.

W świetle powyższego, uwzględniwszy dostępne dane o skuteczności i w kontekście poznanego profilu bezpieczeństwa stosowania azytromycyny, CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka pozostaje pozytywny w przypadku produktów leczniczych zawierających azytromycynę wskazanych do stosowania w leczeniu ropni i zapalenia przyzębia w doustnej postaci stałej u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg, w doustnej postaci płynnej u dzieci od 6. miesiąca życia o masie ciała poniżej 45 kg oraz u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg, którzy nie są w stanie połknąć stałej postaci farmaceutycznej.

Choroby przenoszone drogą płciową wywołane przez *C. trachomatis*, *N. gonorrhoea* lub *M. genitalium* (zapalenie cewki moczowej, zapalenie szyjki macicy, przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego)

CHMP dokonał przeglądu danych potwierdzających stosunek korzyści do ryzyka w przypadku azytromycyny w leczeniu wymienionych chorób wywoływanych przez *C. trachomatis* i *N. gonorrhoea*. Wzięto również pod uwagę choroby wywoływane przez *M. genitalium*, chociaż nie przywoływano ich wyraźnie w ramach istniejących już wskazań.

Dane kliniczne wykazały, że azytromycyna jest na ogół skuteczna w pojedynczej dawce doustnej 2 g w leczeniu ostrego gonokokowego zapalenia cewki moczowej / zapalenia szyjki macicy. Jednak w europejskich wytycznych dotyczących diagnozowania i leczenia rzeżączki u osób dorosłych (2020) zalecono, aby w przypadku stosowania azytromycyny w leczeniu zakażeń gonokokowych podawać ją w skojarzeniu z ceftriaksonem. Stosowanie azytromycyny w monoterapii w leczeniu zakażeń układu moczowo-płciowego wywołanych przez *Neisseria gonorrhoeae* nie jest zalecane, chyba że potwierdzono wrażliwość organizmu. Jeśli dostępne są wyniki wykonanych bezpośrednio badań laboratoryjnych (np. barwienie metodą Grama) próbek z cewki moczowej, to leczenie empiryczne gonokokowego zapalenia cewki moczowej obejmuje ceftriakson.

CHMP uznał, zgodnie z sugestią grupy roboczej ds. chorób zakaźnych, że w punkcie 4.4 należy dodać ostrzeżenie odzwierciedlające fakt, że *Neisseria gonorrhoeae* z dużym prawdopodobieństwem może być oporna na makrolidy, w tym azytromycynę. Dlatego azytromycyna nie jest zalecana w leczeniu niepowikłanej rzeżączki i zapalenia narządów miednicy, chyba że wyniki badań laboratoryjnych potwierdzą wrażliwość organizmu na azytromycynę. Choroba nieleczona lub leczona nieoptymalnie może doprowadzić do wystąpienia późnych powikłań, takich jak niepłodność i ciąża ektopowa. Stwierdzenie to jest przywoływane na początku punktu 4.1, a samo ostrzeżenie zawiera odniesienie do punktu 5.1 ChPL, w którym *Neisseria gonorrhoeae* jest wymieniona w tabeli organizmów, w przypadku których problematyczna może być oporność nabyta.

W odniesieniu do chlamydialnego zapalenia cewki moczowej / zapalenia szyjki macicy wcześniejsze badania i nowsze dane literaturowe wykazały, że pojedyncza dawka azytromycyny była równie bezpieczna w stosowaniu i skuteczna jak standardowy 7-dniowy schemat leczenia doksycykliną.

W przypadku przewlekłego zapalenia gruczołu krokowego wiadomo, że azytromycyna wykazuje aktywność *in vitro* przeciwko *Chlamydia trachomatis*, dlatego zgodnie z zaleceniami grupy roboczej ds. chorób zakaźnych wskazanie takie należy ograniczyć do tego patogenu. Skuteczność potwierdzono również na podstawie dostępnych danych klinicznych.

Chociaż zapalenie cewki moczowej i zapalenie szyjki macicy wywołane przez *M. genitalium* nie zostały wymienione we wskazaniach, można je uznać za część szerokiego wskazania zawartego w niektórych ChPL, określonego jako „mykoplazmoza”. Na podstawie dostępnych unijnych wytycznych dotyczących leczenia grupa robocza ds. chorób zakaźnych zasugerowała, aby wyraźnie zawrzeć taką chorobę jako zatwierdzone wskazanie w przypadku produktów leczniczych zawierających azytromycynę, w odpowiedniej postaci farmaceutycznej i o odpowiedniej mocy, z 5-dniowym cyklem leczenia. CHMP nie poparł jednak tej sugestii, biorąc pod uwagę już wysokie wskaźniki selekcji mutacji wywołujących oporność i nowsze dane wskazujące na zmniejszoną skuteczność (Mitjà i wsp., 2023). Ponadto, biorąc pod uwagę, że testy na obecność *M. genitalium* mogą nie być powszechnie dostępne, oraz ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia oporności tego organizmu, w punkcie 4.4 dodano ostrzeżenie dotyczące konieczności wykluczenia współistniejącego zakażenia układu moczowo-płciowego wywołanego przez *Mycoplasma genitalium* przed rozważeniem zastosowania schematów jednodawkowych w leczeniu zapalenia cewki moczowej i zapalenia szyjki macicy wywołanych przez *N. gonorrhoeae* lub *C. trachomatis*.

Uwzględnivszy dostępne dane o skuteczności i w świetle poznanego profilu bezpieczeństwa stosowania azytromycyny, CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka pozostaje pozytywny w kontekście produktów leczniczych zawierających azytromycynę stosowanych w leczeniu zapalenia cewki moczowej i zapalenia szyjki macicy wywołanych przez *Chlamydia trachomatis* lub *Neisseria gonorrhoeae* (a w przypadku tego ostatniego organizmu — w leczeniu skojarzonym z użyciem innego odpowiedniego środka przeciwbakteryjnego, np. ceftriaksonu) i w leczeniu przewlekłego zapalenia gruczołu krokowego wywołanego przez *Chlamydia trachomatis* w przypadku doustnej postaci stałej u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg, tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg oraz doustnej postaci płynnej u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg, którzy nie są w stanie połknąć stałej postaci farmaceutycznej.

Wrzód miękki

Leczenie niepowikłanych zakażeń układu moczowo-płciowego wywołanych przez *Haemophilus ducreyi* azytromycyną podawaną doustnie jest wystarczająco poparte dostępnymi danymi. CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka jest pozytywny w przypadku produktów leczniczych zawierających azytromycynę stosowanych w leczeniu wrzodu miękkiego w doustnej postaci stałej u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg oraz w doustnej postaci płynnej u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg, którzy nie są w stanie połknąć stałej postaci farmaceutycznej.

Zapalenie narządów miednicy (ang. *pelvic inflammatory disease*, PID) — w skojarzeniu z innymi właściwymi środkami przeciwbakteryjnymi, np. metronidazolem

Badania kliniczne wykazały, że w leczeniu PID skuteczność azytromycyny stosowanej w monoterapii albo w skojarzeniu jest porównywalna ze skutecznością innych antybiotyków, jednak zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi rola azytromycyny w leczeniu PID jest ograniczona, biorąc pod uwagę, że jest ona zalecana wyłącznie w ramach alternatywnych schematów leczenia. Ponadto rzadko zaleca się monoterapię azytromycyną i istnieje ogólna tendencja do włączania metronidazolu do wszystkich schematów leczenia PID. Wskazanie PID jest ograniczone tylko do dorosłych, ponieważ nie istnieją istotne zastosowania azytromycyny w leczeniu zapalenia narządów miednicy u dzieci poniżej 12. roku życia oraz nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u nastoletnich dziewcząt.

Jak wyjaśniono powyżej w odniesieniu do innych chorób przenoszonych drogą płciową, w związku ze zgłaszanymi zwiększonymi wskaźnikami oporności w przypadku *Neisseria gonorrhoeae* CHMP poparł sugestię grupy roboczej ds. chorób zakaźnych, aby dodać zapis ostrzegający przed empirycznym leczeniem azytromycyną i podkreślający konieczność określenia wrażliwości.

Jeśli w leczeniu PID stosuje się azytromycynę (która jest zalecana wyłącznie w ramach alternatywnych schematów leczenia bądź w bardzo konkretnych okolicznościach), leczenie należy zawsze rozpoczynać od dożylnego podania leku. Choć w ChPL postaci dożylnych przewidziano możliwość przejścia na postać doustną w ramach kontynuacji leczenia, to w punkcie 4.1 takich ChPL nie wymieniono PID. W związku z tym oraz biorąc pod uwagę dostępne dane uzupełniające, CHMP uznał, że ChPL postaci doustnych powinny być dopasowane do zaleceń zamieszczonych w ChPL postaci dożylnych.

W świetle powyższego, biorąc pod uwagę dostępne dane o skuteczności w kontekście scharakteryzowanego profilu bezpieczeństwa stosowania azytromycyny, CHMP potwierdził pozytywny stosunek korzyści do ryzyka w przypadku stosowania produktów leczniczych zawierających azytromycynę w leczeniu PID w skojarzeniu z innymi odpowiednimi środkami przeciwbakteryjnymi u dorosłych dla postaci dożylnych oraz dla leczenia kontynuacyjnego doustnymi postaciami stałymi, w tym tabletkami do sporządzania zawiesiny doustnej, po leczeniu azytromycyną podawaną dożylnie.

Rozsiane zakażenie *Mycobacterium avium* complex (ang. *disseminated Mycobacterium avium* complex, DMAC) u chorych z zaawansowanym zakażeniem HIV — w skojarzeniu z etambutolem — oraz

profilaktyka zakażenia *Mycobacterium avium* complex (ang. *Mycobacterium avium* complex, MAC) u chorych z HIV z niedostatecznym przywróceniem odpowiedzi odpornościowej

Oczekuje się, że wskazania te będą występować bardzo rzadko, biorąc pod uwagę obecne zalecenia dotyczące leczenia HIV i dostępność silnie działających schematów leczenia przeciwretrowirusowego.

Podejście badawczo-lecznicze z zastosowaniem bardzo silnie działających schematów leczenia przeciwretrowirusowego znacznie zredukowało prawdopodobieństwo wystąpienia zakażeń oportunistycznych dzięki odpowiedniemu i utrzymującemu się przywróceniu odpowiedzi odpornościowej. W związku z tym, jeśli rozpoczęto terapię przeciwretrowirusową zgodnie z wytycznymi UE dotyczącymi leczenia (EACS, 2023), stosowanie profilaktyki nie jest już zalecane. Niemniej jednak u nielicznych pacjentów z wielolekoopornymi szczepami, w przypadku których niedostępne jest optymalne podejście do leczenia, konieczność stosowania profilaktyki jest wciąż istotna: u osób zakażonych wirusem HIV, u których miano limfocytów CD4 wynosi <50 komórek na μ l i u których po zastosowaniu terapii przeciwretrowirusowej wciąż występuje wykrywalna wiremia. Wskazanie to należy więc ograniczyć do takich pacjentów.

Biorąc pod uwagę zalecane dawkowanie 1200 mg raz w tygodniu w profilaktyce MAC, wymaga to dostępności mocy dawki wynoszącej 600 mg. Ponieważ jednak ta moc nie jest ogólnie dostępna, w ChPL zawierających takie wskazanie, ale niezawierających informacji o odpowiedniej mocy, dawkowanie należy zaktualizować do 1250 mg raz w tygodniu (zgodnie z wytycznymi EACS, wersja 12.0, październik 2023 r.).

W odniesieniu do leczenia rozsianego zakażenia MAC dane kliniczne wykazały porównywalną skuteczność azytromycyny i klarytromycyny, a biorąc pod uwagę również badania farmakokinetyczne, CHMP zgodził się, że w takim wskazaniu odpowiednia byłaby dawka 500 mg albo 600 mg raz na dobę. Młodzież o masie ciała wynoszącej co najmniej 45 kg uwzględniono już w punkcie 4.1 ChPL doustnych postaci stałych azytromycyny, wychodząc z założenia, że można ekstrapolować skuteczność na podstawie danych dla dorosłych o tej samej masie ciała, podczas gdy skuteczności azytromycyny w zapobieganiu zakażeniom MAC bądź ich leczeniu u dzieci nie ustalono.

Aktualne zalecenia obejmują stosowanie azytromycyny w dawce 500 albo 600 mg raz na dobę w skojarzeniu z innymi lekami antymykobakteryjnymi. W związku z tym zalecenia dotyczące dawkowania w odpowiednich ChPL należy dostosować do dostępnych mocy (tj. zmienić dawkę na 500 mg lub pozostawić dawkę 600 mg raz na dobę).

Czas trwania leczenia azytromycyną we wskazaniu dotyczącym leczenia i profilaktyki MAC będzie zależał od różnych czynników specyficznych dla pacjenta (np. ART, miano limfocytów CD4, bezpieczeństwo stosowania i tolerancja leczenia azytromycyną, inne zakażenia oportunistyczne), które muszą być uwzględnione przez lekarza prowadzącego. Biorąc pod uwagę powyższe oraz fakt, że punkt 4.2 zawiera następujące informacje: „Należy wziąć pod uwagę schematy leczenia, dawki i czas trwania leczenia zgodne z zaleceniami zawartymi w zaktualizowanych wytycznych dotyczących leczenia dla każdego ze wskazań”, w punkcie 4.2 nie wskazano długości leczenia azytromycyną w przypadku tych dwóch wskazań.

Ponadto w ChPL doustnych postaci płynnych do stosowania u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg uwzględniono oba wskazania tylko w kontekście przypadku, gdy pacjent nie jest w stanie połykać stałych postaci farmaceutycznych.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci poniżej 12. roku życia we wskazaniu dotyczącym zapobiegania i leczenia MAC. Na podstawie danych farmakokinetycznych

dotyczących dzieci dawka 20 mg/kg mc. byłaby podobna do dawki 1200 mg stosowanej u dorosłych, ale dawałaby wyższe C_{max} . Biorąc pod uwagę, że obecnie zaleca się, aby dzieci żyjące z HIV rozpoczęły leczenie przeciwretrowirusowe zaraz po rozpoznaniu, a także biorąc pod uwagę potencjalną potrzebę długotrwałego leczenia azytromycyną, wskazanie do stosowania w profilaktyce lub leczeniu zakażenia MAC nie byłoby uważane za odpowiednie w przypadku dzieci.

W świetle powyższego, biorąc pod uwagę dostępne dane o skuteczności w kontekście scharakteryzowanego profilu bezpieczeństwa stosowania azytromycyny, CHMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających azytromycynę jest pozytywny w:

- leczeniu rozsianego zakażenia *Mycobacterium avium* complex (DMAC) u chorych z zaawansowanym zakażeniem HIV — w skojarzeniu z etambutolem;
- profilaktyce zakażeń *Mycobacterium avium* complex (MAC) u chorych z HIV z niedostatecznym przywróceniem odpowiedzi odpornościowej.

Dotyczy to osób dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg w przypadku tabletek 600 mg (i tabletek 500 mg, jeśli znajdują się już w obrocie), a także w przypadku tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg oraz w przypadku doustnych postaci płynnych u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg, którzy nie są w stanie połączyć stałych postaci farmaceutycznych.

Jednak stosunek korzyści do ryzyka w przypadku następujących wskazań do stosowania azytromycyny w postaci doustnej uznano za **negatywny** i należy je usunąć z druków informacyjnych, w których są obecnie zawarte:

Trądzik zwyczajny o umiarkowanym nasileniu

Azytromycyna została dopuszczona do stosowania w tym wskazaniu w bardzo niewielu państwach członkowskich. Jednak z czasem rola antybiotyków w leczeniu trądziku uległa zmianie. Obecnie antybiotyki doustne — jako część schematu leczenia — uznaje się za leczenie drugiego lub trzeciego rzutu u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na wcześniejsze terapie. Chociaż istnieją dane sugerujące pewną skuteczność azytromycyny w leczeniu trądziku zwyczajnego o umiarkowanym nasileniu, jej stosowanie przez 9–12 tygodni i dłużej wiązało się z powstaniem oporności *C. acnes* — organizmu należącego do prawidłowej mikrobioty skóry — na makrolidy oraz z powstaniem zaburzeń skórnych. CHMP zauważył, że zgodnie z aktualnymi wytycznymi amerykańskimi, do których odwołuje się również grupa robocza ds. chorób zakaźnych, azytromycyna może odgrywać jedynie resztkową rolę w leczeniu trądziku o umiarkowanym nasileniu w przypadkach, gdy tetracykliny, takie jak doksycyklina lub minocyklina, nie są odpowiednie. Sardana i wsp. (2021) zalecili ograniczenie stosowania azytromycyny w postaci doustnej w leczeniu trądziku, biorąc pod uwagę ryzyko oporności, wskazania do stosowania azytromycyny w istotnych chorobach zakaźnych oraz dowody na niską skuteczność w leczeniu trądziku. Zdaniem autorów zalecane są zatem terapie nieantybiotykowe.

Ogólnie biorąc pod uwagę zmianę w krajobrazie terapeutycznym w kierunku stosowania leczenia innego niż o charakterze przeciwdrobnoustrojowym, ryzyko selekcji organizmów pod względem oporności w przypadku długotrwałego leczenia (poparte nowszymi danymi o wrażliwości) oraz niewystarczające dowody na poparcie tego wskazania, CHMP, zgodnie z zaleceniami grupy roboczej ds. chorób zakaźnych, uznał, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających azytromycynę w leczeniu trądziku zwyczajnego o umiarkowanym nasileniu jest negatywny.

Eradykacja *Helicobacter pylori*

Postępowanie w przypadku zakażeń *H. pylori* jest dobrze ugruntowane w istniejących wytycznych terapeutycznych i w ostatnim czasie w ramach empirycznego leczenia pierwszego rzutu opiera się na terapii czterema związkami zawartymi w pojedynczym preparacie, w tym związkami bizmutu — tj.

inhibitorem pompy protonowej, związkiem bizmutu, tetracykliną i metronidazolem. Europejskie ani międzynarodowe wytyczne dotyczące leczenia zakażenia *H. pylori* nie wymieniają azytromycyny, która w tym wskazaniu była dopuszczona do stosowania tylko w dwóch państwach członkowskich. Należy stosować schematy leczenia, które w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych dawały wskaźnik eradykacji wynoszący co najmniej $\geq 80\%$ w analizie dla populacji zgodnej z zamiarem leczenia.

Dotychczasowe przesłanki kliniczne na poparcie stosowania makrolidów w tym wskazaniu odnosiły się wyłącznie do klarytromycyny, która stanowi osamotniony makrolid wymieniany w wytycznych terapeutycznych dla tego wskazania. Ze względu na projekt badania SUM-AD-05-97-HR-2, które obejmowało leczenie azytromycyną w obu grupach, a tym samym nie porównywało azytromycyny z ustalonym leczeniem z wyłączeniem azytromycyny należącym do standardu opieki, badanie to uznaje się za niewystarczające do potwierdzenia skuteczności azytromycyny w eradykacji *H. pylori*. Chociaż dostępne są dane dotyczące skuteczności klinicznej azytromycyny w ramach schematu leczenia w celu eradykacji *H. pylori*, przegląd nowszej literatury naukowej pokazuje, że niejednorodność skojarzeń, dawek i czasu trwania leczenia z opublikowanych badań (ze wskaźnikami eradykacji w zakresie 15–90%) jest na tyle znaczna, że nie można uznać, że wskaźnik eradykacji wynoszący $\geq 80\%$ w przypadku azytromycyny w ramach schematu leczenia w celu eradykacji *H. pylori* został wystarczająco potwierdzony. Ogólnie rzecz biorąc, nie ma wystarczających dowodów mikrobiologicznych ani klinicznych z randomizowanych badań klinicznych na poparcie skuteczności azytromycyny we wskazaniu „zakażenia żołądka i dwunastnicy wywołane przez *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)”.

W świetle powyższego i biorąc pod uwagę rosnący wskaźnik oporności na klarytromycynę u *H. pylori* oraz wysoką oporność krzyżową między makrolidami, CHMP, zgodnie z zaleceniami grupy roboczej ds. chorób zakaźnych, uznał stosunek korzyści do ryzyka w kontekście azytromycyny stosowanej w leczeniu zakażeń *H. pylori* za negatywny.

Zapobieganie zaostrzeniom astmy eozynofilowej i nieeozynofilowej

Na poparcie stosowania azytromycyny w tym wskazaniu przeprowadzono różne badania kliniczne — także z zastosowaniem innych schematów — których wyniki były sprzeczne. Wskazanie to zostało początkowo zatwierdzone w bardzo niewielu państwach członkowskich na podstawie randomizowanego i prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby badania oceniającego ten schemat jako leczenie uzupełniające, mające zapobiegać zaostrzeniom astmy eozynofilowej i nieeozynofilowej u dorosłych pacjentów z objawową astmą, którzy stosują już leczenie średnimi i dużymi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów i długo działającym β_2 -adrenomimetykiem. Jednak dwa nowsze przeglądy systematyczne i metaanalizy randomizowanych badań z grupą kontrolną wykazały, że uzupełniające stosowanie azytromycyny nie było skuteczne w przypadku leczenia zaostrzeń astmy i innych istotnych punktów końcowych.

W związku z tym CHMP, zgodnie z zaleceniami grupy roboczej ds. chorób zakaźnych, uznał, że stosunek korzyści do ryzyka w kontekście azytromycyny stosowanej w zapobieganiu zaostrzeniom astmy eozynofilowej i nieeozynofilowej jest negatywny.

Inne zmiany

Ponadto CHMP uznał, że konieczne są dodatkowe zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających azytromycynę do stosowania ogólnoustrojowego.

Oprócz zmian wymienionych powyżej wprowadzono dalsze poprawki w punkcie dotyczącym dawkowania i sposobu podawania, aby zapewnić lekarzom przepisującym lek odpowiednie i aktualne wskazówki dotyczące stosowania azytromycyny. CHMP dokonał przeglądu obecnie dostępnych danych i ujednolicił przeciwwskazania związane ze stosowaniem azytromycyny.

CHMP dokonał również przeglądu istniejących danych dotyczących działań niepożądanych i narażenia w czasie ciąży zaobserwowanych w związku ze stosowaniem azytromycyny i przedstawił poprawki do punktów 4.6 i 4.8 zgodne z zaleceniami PRAC.

Dalsze zmiany w drukach informacyjnych uznane za niezbędne dotyczyły aktualizacji interakcji, informacji o zdarzeniach niepożądanych i częstości występowania oporności na azytromycynę w organizmach istotnych w świetle wskazań, w przypadku których stosunek korzyści do ryzyka został uznany za pozytywny.

Ponadto z punktu 5.1 ChPL usunięto informacje zalecające niestosowanie azytromycyny w leczeniu malarii na podstawie wyników badań z udziałem dzieci (PT/W/0007/pdWS/001). Biorąc pod uwagę, że zgodnie z aktualnymi zaleceniami dotyczącymi leczenia oraz niską aktywnością w badaniach dotyczących leczenia malarii azytromycyna nie jest zalecana w terapii tej choroby, CHMP stwierdził, że ryzyko stosowania leku poza wskazaniami jest niskie. W związku z tym informacja o negatywnych wynikach badania nie jest już istotna dla lekarzy przepisujących lek.

Ulotka dla pacjenta została odpowiednio zaktualizowana.

Przypomina się także podmiotom odpowiedzialnym o obowiązku aktualizowania druków informacyjnych, w tym informacji o substancjach pomocniczych o znanym działaniu, a także instrukcji dotyczących rekonstrukcji i podawania, w szczególności proszku do sporządzania zawiesiny doustnej w butelce.

Wniosek

Ogólnie rzecz biorąc, CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających azytromycynę do stosowania ogólnoustrojowego pozostaje pozytywny pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian do druków informacyjnych.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, dotyczącą produktów leczniczych zawierających azytromycynę do stosowania ogólnoustrojowego.
- CHMP rozważył ogół dostępnych danych, w tym danych z badań klinicznych, badań farmakokinetycznych, badań farmakodynamicznych, badań epidemiologicznych, badań wrażliwości, literatury naukowej i sprawozdań z okresu po wprowadzeniu do obrotu, przedłożonych przez podmioty odpowiedzialne na piśmie, a także wynik konsultacji z grupą roboczą ds. chorób zakaźnych i Komitetem ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC).
- CHMP uznał, że należy zmienić wskazania, ale skuteczność produktów leczniczych zawierających azytromycynę do stosowania ogólnoustrojowego — w różnych grupach wiekowych, zależnie od wskazania i zgodnie ze specyficznymi aspektami dotyczącymi postaci użytkowej — nadal przeważa nad ryzykiem w przypadku leczenia następujących chorób:
 - ostre paciorkowcowe zapalenie migdałków i zapalenie gardła;
 - ostre bakteryjne zapalenie zatok;
 - ostre bakteryjne zapalenie ucha środkowego;
 - pozaszpitalne zapalenie płuc;
 - ostre bakteryjne zakażenia skóry i struktur skóry;

- o rumień wędrujący (wczesna miejscowa borelioza);
- o ropnie i zapalenie przyzębia;
- o zapalenie cewki moczowej i zapalenie szyjki macicy wywołane przez *Chlamydia trachomatis*;
- o zapalenie cewki moczowej i zapalenie szyjki macicy wywołane przez *Neisseria gonorrhoeae* — stosowanie leku w skojarzeniu z innym odpowiednim środkiem przeciwbakteryjnym (np. ceftriaksonem);
- o przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego wywołane przez *Chlamydia trachomatis*;
- o wrzód miękki;
- o rozsiane zakażenie *Mycobacterium avium* complex (DMAC) u chorych z zaawansowanym zakażeniem HIV — stosowanie leku w skojarzeniu z etambutolem;
- o ostre zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli;
- o zapalenie narządów miednicy — stosowanie leku w skojarzeniu z innymi właściwymi środkami przeciwbakteryjnymi (np. metronidazolem);

oraz w profilaktyce zakażenia *Mycobacterium avium* complex (MAC) u chorych z HIV z niedostatecznym przywróceniem odpowiedzi odpornościowej.

- W kontekście zmieniających się standardów leczenia i obaw związanych z selekcją pod kątem oporności w przypadku długotrwałego leczenia CHMP uznał, że dostępne dane nie wykazują pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających azytromycynę do stosowania ogólnoustrojowego w leczeniu trądziku zwyczajnego (o umiarkowanym nasileniu) i zakażeń żołądka i dwunastnicy wywołanych przez *Helicobacter pylori*. Ponadto aktualne dane budzą poważne wątpliwości co do skuteczności azytromycyny w zapobieganiu zaostrzeniom astmy eozynofilowej i nieeozynofilowej, a CHMP stwierdził, że także w tym wskazaniu stosunek korzyści do ryzyka jest negatywny.
- CHMP uznał, że w drukach należy zamieścić nowe ostrzeżenia dotyczące ogólnej możliwości wystąpienia oporności, a także konieczności wykonania badań wrażliwości przed rozpoczęciem leczenia zakażeń przenoszonych drogą płciową oraz konieczności wykluczenia zakażeń pewnymi patogenami przed rozpoczęciem leczenia. Ponadto zharmonizowano pozostałe specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności.
- CHMP uznał, że konieczna jest zmiana schematu dawkowania produktów leczniczych zawierających azytromycynę do stosowania ogólnoustrojowego w przypadku paciorkowcowego zapalenia migdałków i rumienia wędrującego; wprowadzono korekty w kontekście różnych zatwierdzonych wskazań i podgrup pacjentów. Ponadto podkreślono konieczność uwzględnienia wytycznych dotyczących leczenia.
- CHMP dokonał również przeglądu istniejących danych dotyczących działań niepożądanych zaobserwowanych w związku ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających azytromycynę do stosowania ogólnoustrojowego i stwierdził, że wymagane aktualizacje odpowiednio odzwierciedlają te dane.
- Wreszcie CHMP zalecił także aktualizację punktu dotyczącego zdarzeń niepożądanych oraz zaleceń dotyczących stosowania produktu w okresie ciąży i karmienia piersią, by odzwierciedlały one dostępne dane kliniczne i niekliniczne na temat narażenia w okresie ciąży. Należy również zaktualizować zapisy dotyczące interakcji oraz danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych w drukach informacyjnych.

Opinia CHMP

W rezultacie CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających azytromycynę do stosowania ogólnoustrojowego pozostaje pozytywny pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian do druków informacyjnych. W związku z powyższym CHMP zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających azytromycynę do stosowania ogólnoustrojowego.