

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Z dostupných údajů o spotřebě vyplývá, že používání azithromycinu se v posledních letech zvýšilo, a to i během pandemie covidu-19, ačkoli je zahrnut do kategorie WHO WATCH, z níž vyplývá, že „*tyto léčivé přípravky by měly být upřednostněny jako klíčové cíle programů dohledu a monitorování*“. Zároveň se celosvětově zvyšuje prevalence rezistence vůči azithromycinu u několika patogenů relevantních pro schválené indikace.

Kromě toho existují v rámci EU/EHP významné rozdíly mezi informacemi o přípravku u léčivých přípravků obsahujících azithromycin, zejména ve schválených indikacích a dávkování, ale rovněž v jiných bodech informací o přípravku. Několik indikací může být považováno za příliš široce vymezené, což by mohlo vést k nadměrnému používání a rozvoji rezistence. Tyto indikace navíc nejsou v souladu s doporučením ve stávajících Pokynech agentury EMA pro hodnocení léčivých přípravků indikovaných k léčbě bakteriálních infekcí (CPMP/EWP/558/95 Rev 3).

V rámci tohoto postupu přezkoumání výbor CHMP kriticky posoudil všechny dostupné údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti schválených indikací pro intravenózně a perorálně podávané léčivé přípravky obsahující azithromycin, včetně údajů z klinických studií, farmakokinetických a farmakodynamických studií, epidemiologických studií, testů citlivosti, vědecké literatury a zpráv po uvedení přípravku na trh, informací o vývoji rezistence vůči patogenům relevantním pro schválené indikace v EU a posouzení rizik pravděpodobnosti rozvoje rezistence během léčby, jakož i doporučení v aktuálních národních a evropských pokynech k léčbě, vzhledem k tomu, že 1) azithromycin byl Světovou zdravotnickou organizací zařazen do kategorie WATCH, 2) údaje naznačují nadměrné systémové používání azithromycinu a 3) v EU byla zjištěna rostoucí rezistence vůči azithromycinu. Výbor CHMP rovněž konzultoval Pracovní skupinu pro infekční onemocnění (IDWP) a Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC).

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení

Pokud jde o možnou potřebu omezit indikace azithromycinu na použití v druhé linii léčby, pracovní skupina IDWP poukázala na to, že na jedné straně standardní věta v bodě 4.1 souhrnu údajů o přípravku „*Je nutné věnovat pozornost oficiálním doporučením pro správné používání antibakteriálních přípravků.*“ dostatečně řeší potřebu konzultovat národní nebo mezinárodní pokyny k léčbě, jakož i dostupné regionální/vnitrostátní informace o antimikrobiální rezistenci od předepisujících lékařů. Na druhé straně bylo konstatováno, že tato standardní věta je součástí souhrnu údajů o přípravku pro přípravky obsahující azithromycin již mnoho let a že navzdory tomu údaje o používání azithromycinu naznačují, že je předepisován příliš široce a příliš často, přičemž v některých členských státech byla zjištěna rostoucí rezistence bakterií vůči azithromycinu. Nicméně vzhledem k nízké míře obav týkajících se jeho bezpečnosti a skutečnosti, že nelze přiměřeně stanovit žádnou prahovou průměrnou úroveň rezistence, při jejímž překročení by indikace v první linii léčby již nebyla vhodná, výbor CHMP usoudil, že současné údaje nejsou dostatečné k tomu, aby podpořily omezení indikací na druhou linii léčby. Za účelem zachování účinného a bezpečného používání léčivých přípravků obsahujících azithromycin v jejich terapeutických indikacích, které jsou podrobněji popsány níže, bylo považováno za vhodnější zahrnout do bodu 4.4 souhrnu údajů o přípravku toto upozornění: „*Možnost vzniku rezistence: Azithromycin by mohl podporovat rozvoj rezistence v důsledku dlouhotrvajících, klesajících hladin v plazmě a tkáních po ukončení léčby (viz bod 5. 2). Léčba azithromycinem by měla být zahájena pouze po pečlivém zhodnocení přínosů a rizik, s ohledem na místní prevalenci rezistence a pokud nejsou indikovány preferované léčebné režimy.*“ Toto upozornění je doplněno odpovídajícími popisy v bodu 5.2 souhrnu údajů o přípravku na základě stávajících údajů.

Kromě toho byla do bodu 4.2 zahrnuta následující věta, která je relevantní pro všechny indikace, zejména pak v případě sexuálně přenosných onemocnění, a to vzhledem k rychlým změnám probíhajícím v oblasti jejich léčby a k dopadu, který může mít selhání léčby z hlediska veřejného zdraví: „*Je třeba zvážit*

léčebné režimy, dávky a dobu trvání léčby s ohledem na doporučení v aktualizovaných pokynech k léčbě pro každou indikaci."

Po přezkoumání všech dostupných údajů a s ohledem na současná doporučení klinických pokynů dospěl výbor CHMP celkově k závěru, že azithromycin je ve většině léčebných indikací i nadále důležitou léčebnou možností. Výbor CHMP dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících azithromycin pro systémové použití je **příznivý** u těchto léčebných indikací (ačkoli některé z nich vyžadují přeformulování, jak je podrobně uvedeno níže):

Infekce dolních cest dýchacích

Výbor CHMP přezkoumal údaje odpovídající této široce vymezené indikaci s cílem je upřesnit a specifikovat, pro které definované onemocnění je poměr přínosů a rizik azithromycinu příznivý.

Komunitní pneumonie

I když existuje dostatek důkazů podporujících účinnost perorálně podávaného azithromycinu u všech populací, pro intravenózní lékovou formu nejsou k dispozici žádné klinické údaje u pediatrických pacientů s komunitní pneumonií. Výbor CHMP proto dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik je příznivý u léčivých přípravků obsahujících azithromycin pro indikaci komunitní pneumonie v případě pevných perorálních lékových forem u dospělých a dospívajících o tělesné hmotnosti nejméně 45 kg, dispergovatelných tablet u dospělých a dospívajících o tělesné hmotnosti nejméně 45 kg, tekutých perorálních lékových forem u pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců s tělesnou hmotností nižší než 45 kg a u dospělých a dospívajících o tělesné hmotnosti nejméně 45 kg, kteří nejsou schopni polykat pevné lékové formy, přičemž je příznivý rovněž v případě intravenózních forem přípravků u dospělých.

Pokud jde o atypickou pneumonii, výbor CHMP souhlasil se závěry pracovní skupiny IDWP, že termín „komunitní pneumonie“ zahrnuje jak atypické, tak i typické organismy, a proto nemusí být atypická pneumonie uvedena v bodě souhrnu údajů o přípravku týkajícím se indikací.

Akutní exacerbace chronické bronchitidy

Výbor CHMP souhlasil s pracovní skupinou IDWP v tom, že azithromycin je v rámci léčby akutní exacerbace chronické bronchitidy účinný. Požádal však o omezení indikace akutní exacerbace chronické bronchitidy pouze na dospělé osoby, u kterých je tato indikace diagnostikována téměř ve všech případech. Vzhledem k dostupným údajům o účinnosti a známému bezpečnostnímu profilu azithromycinu je proto poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících azithromycin pro indikaci akutní exacerbace chronické bronchitidy příznivý u pevných perorálních lékových forem u dospělých o tělesné hmotnosti nejméně 45 kg, dispergovatelných tablet u dospělých o tělesné hmotnosti nejméně 45 kg a tekutých perorálních přípravků u dospělých o tělesné hmotnosti nejméně 45 kg, kteří nejsou schopni polykat pevné lékové formy.

Ostatní infekce dolních cest dýchacích

Indikace „akutní bronchitida“ uvedená v informacích o přípravku při zahájení tohoto postupu je zahrnuta pod obecný pojem infekce dolních cest dýchacích, avšak novější přezkumy přinesly pouze omezené důkazy a malé přínosy, pokud jde o zlepšení kašle a úrovně aktivity u pacientů s akutní bronchitidou. Současné pokyny naznačují, že obecná antibiotika včetně azithromycinu by neměla být dospělým ani dětem s akutní bronchitidou běžně nabízena.

Co se týče „exacerbace bronchiektázie“, nebyla v informacích o přípravku na začátku výslovně uvedena a navíc podle Evropských pokynů pro léčbu infekcí dolních cest dýchacích u dospělých (Woodhead a kol., 2005) se makrolidová antibiotika k léčbě exacerbace bronchiektázie nedoporučují. Pokyny Evropské společnosti pro respirační onemocnění pro léčbu bronchiektázie dospělých (Polverino a kol.,

2017) spíše navrhuji za určitých okolností dlouhodobou léčbu makrolidy, na kterou se však nevztahují současné schválené režimy dávkování a která může vést k vysoké míře makrolidové rezistence.

Výbor CHMP proto v souladu s doporučením pracovní skupiny IDWP usoudil, že znění indikací v rámci infekcí dolních cest dýchacích by mělo být omezeno na akutní exacerbaci chronické bronchitidy a komunitní pneumonii (včetně atypické pneumonie).

Infekce horních cest dýchacích

V rámci této široce vymezené indikace výbor CHMP přezkoumal údaje týkající se streptokokových infekcí horních cest dýchacích ve studiích tonzilitidy, faryngitidy a bakteriální sinusitidy s cílem tyto údaje upřesnit a specifikovat, pro které definované onemocnění je poměr přínosů a rizik azithromycinu příznivý.

Akutní streptokoková tonzilitida a faryngitida

Výbor CHMP dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik je i nadále příznivý u léčivých přípravků obsahujících azithromycin pro indikaci akutní streptokoková tonzilitida a faryngitida v případě pevných perorálních lékových forem u dospělých a dospívajících o tělesné hmotnosti nejméně 45 kg, dispergovatelných tablet u dospělých a dospívajících o tělesné hmotnosti nejméně 45 kg, tekutých perorálních lékových forem u pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců s tělesnou hmotností nižší než 45 kg a u dospělých a dospívajících o tělesné hmotnosti nejméně 45 kg, kteří nejsou schopni polykat pevné lékové formy. V provedených pediatrických studiích však bylo prokázáno, že režim dávkování 10 mg/kg po dobu 3 dnů dosahuje podobné klinické odpovědi jako režim dávkování 12 mg/kg po dobu 5 dnů, ale vykazuje horší bakteriologickou eradikaci. Režim dávkování 10 mg/kg po dobu 3 dnů by proto měl být z bodu 4.2 souhrnu údajů o přípravku odstraněn, čímž zůstanou dva režimy dávkování pro akutní streptokokovou faryngotonzilitidu, a to 20 mg/kg po dobu 3 dnů, nebo 12 mg/kg po dobu 5 dnů.

Akutní bakteriální sinusitida

Výbor CHMP dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik je i nadále příznivý u léčivých přípravků obsahujících azithromycin v indikaci akutní bakteriální sinusitida v případě pevných perorálních lékových forem u dospělých a dospívajících o tělesné hmotnosti nejméně 45 kg, dispergovatelných tablet u dospělých a dospívajících o tělesné hmotnosti nejméně 45 kg, tekutých perorálních lékových forem u pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců s tělesnou hmotností nižší než 45 kg a u dospělých a dospívajících o tělesné hmotnosti nejméně 45 kg, kteří nejsou schopni polykat pevné lékové formy.

Akutní otitis media

Údaje z randomizovaných klinických studií, mikrobiologické údaje a údaje z literatury naznačují, že azithromycin je účinný při léčbě akutní otitis media u dětí a co do účinnosti je srovnatelný s amoxicilinem nebo amoxicilinem/klavulanátem.

Vzhledem k tomu, že akutní otitis media se u dospělých vyskytuje méně často a komplikace mohou být závažné, zdá se, že je vhodné léčit všechny dospělé pacienty s akutní otitis media také antibiotiky jako doplněk k analgetické léčbě. Na základě několika málo publikovaných údajů jsou jako léčba první linie doporučovány amoxicilin nebo amoxicilin/kyselina klavulanová a dále cefalosporiny.

Současné pokyny k léčbě jsou konzistentní, pokud jde o uvádění amoxicilinu jako léčiva první volby. Kombinace s kyselinou klavulanovou je nutná pouze v oblastech se zvýšenou tvorbou β -laktamázy *Haemophilus influenzae* nebo *Moraxella catarrhalis*. V současných klinických pokynech se makrolidy, jako je azithromycin, berou v úvahu pouze u pacientů s alergiemi na penicilin.

Je třeba poznamenat, že azithromycin je jedním z nejčastěji předepisovaných antibiotik pediatrickými lékaři, zejména při respiračních infekcích a akutní otitis media, neboť azithromycin je snadno použitelný u dětí ve formě perorální suspenze a podává se jednou denně po relativně krátkou dobu léčby (3 až 5 dnů), přičemž má navíc příznivý profil nežádoucích účinků. Rozhodnutí, zda antibiotikum při léčbě akutní bakteriální otitis media u dětí vůbec použít, by však mělo být pečlivě zváženo. Vzhledem k vysoké míře spontánního hojení akutního otitis media u pediatrické populace, která dosahovala téměř 80 %, je třeba posoudit přínos antibiotika individuálně s ohledem na jeho rizika, včetně rizika selekce rezistentnějších bakterií jak na individuální, tak na kolektivní úrovni. Hlavními problémy při používání azithromycinu k léčbě akutní otitis media jsou však rekurentní rezistentní pneumokokové kmeny a suboptimální klinická účinnost proti *H. influenzae*, která se stanovuje na základě hladin eradikace bakterií v tekutině středního ucha (Ovetchine a kol., 2013). Vysoká a rostoucí míra rezistence na makrolidy včetně azithromycinu přesahující 30 % byla popsána u infekcí způsobených izoláty *Streptococcus pneumoniae*, zatímco výbor CHMP konstatoval, že nejčastějšími bakteriálními patogeny akutního otitis media u dětí a dospělých jsou *Streptococcus pneumoniae*.

Celkově vzato, jak bylo vysvětleno výše, nebylo v bodě 4.1 souhrnu údajů o přípravku považováno za opodstatněné doplnit žádné další omezení s tím, že do bodu 4.4 bylo doplněno nové upozornění týkající se rezistence. Vzhledem k dostupným údajům o účinnosti a známému bezpečnostnímu profilu azithromycinu, jakož i v návaznosti na doporučení pracovní skupiny IDWP dospěl výbor CHMP k závěru, že poměr přínosů a rizik je i nadále příznivý u léčivých přípravků obsahujících azithromycin pro indikaci akutní bakteriální otitis media v případě pevných perorálních lékových forem u dospělých a dospívajících o tělesné hmotnosti nejméně 45 kg, dispergovatelných tablet u dospělých a dospívajících o tělesné hmotnosti nejméně 45 kg, tekutých perorálních lékových forem u pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců s tělesnou hmotností nižší než 45 kg a u dospělých a dospívajících o tělesné hmotnosti nejméně 45 kg, kteří nejsou schopni polykat pevné lékové formy.

Výbor CHMP však konstatoval, že profylaxe/léčba rekurentní akutní otitis media, která nebyla dříve specifikována jako součást indikací, nebyla v klinických pokynech doporučena. Vzhledem k omezeným údajům, které jsou k dispozici na podporu používání azithromycinu k antibiotické profylaxi/léčbě rekurentní akutní otitis media, a v souladu se zněním navrženým pracovní skupinou IDWP pro tuto indikaci bylo rozhodnuto ponechat ji mimo indikaci akutní otitis media.

Akutní bakteriální infekce kůže a podkožních tkání

Vzhledem k dostupným údajům o účinnosti a známému bezpečnostnímu profilu azithromycinu dospěl výbor CHMP k závěru, že poměr přínosů a rizik je i nadále příznivý u léčivých přípravků obsahujících azithromycin pro indikaci akutní bakteriální infekce kůže a podkožních tkání v případě pevných perorálních lékových forem u dospělých a dospívajících o tělesné hmotnosti nejméně 45 kg, dispergovatelných tablet u dospělých a dospívajících o tělesné hmotnosti nejméně 45 kg, tekutých perorálních lékových forem u pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců s tělesnou hmotností nižší než 45 kg a u dospělých a dospívajících o tělesné hmotnosti nejméně 45 kg, kteří nejsou schopni polykat pevné lékové formy. V bodu 5.1 je bakterie *S. aureus* uvedena mezi organismy, u nichž může být získaná rezistence problémem, avšak jak je vysvětleno výše, v bodu 4.1 souhrnu údajů o přípravku nebylo považováno za opodstatněné žádné další omezení, a to vzhledem k tomu, že do bodu 4.4 bylo doplněno nové upozornění týkající se rezistence.

Erythema migrans (časně lokalizovaná lymská borelióza)

Vzhledem k dostupným údajům o účinnosti a známému bezpečnostnímu profilu azithromycinu dospěl výbor CHMP k závěru, že poměr přínosů a rizik je i nadále příznivý u léčivých přípravků obsahujících azithromycin při léčbě erythema migrans v případě pevných perorálních lékových forem u dospělých a dospívajících o tělesné hmotnosti nejméně 45 kg, dispergovatelných tablet u dospělých

a dospívajících o tělesné hmotnosti nejméně 45 kg, tekutých perorálních lékových forem u pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců s tělesnou hmotností nižší než 45 kg a u dospělých a dospívajících o tělesné hmotnosti nejméně 45 kg, kteří nejsou schopni polykat pevné lékové formy. Navíc vzhledem k tomu, že novější studie a nedávné pokyny k léčbě v EU a USA doporučují u erythema migrans delší dobu léčby azithromycinem, dospěl výbor CHMP k závěru, že v doporučeních k dávkování v bodě 4.2 souhrnu údajů o přípravku by měla být doba léčby prodloužena z 5 na 10 dnů.

Periodontální abscesy a periodontitida

Výbor CHMP přezkoumal údaje odpovídající této široce vymezené indikaci dentálních/odontostomatologických infekcí s cílem je upřesnit a specifikovat, pro které definované onemocnění je poměr přínosů a rizik azithromycinu příznivý. V některých souhrnech údajů o přípravku byla uvedena indikace „dentální infekce“, zatímco v jiných informacích o přípravku již byly uvedeny „periodontální abscesy a periodontitida“. Většina klinických studií byla prováděna u periodontálních abscesů a periodontitidy. Celkově v oblasti dentálních infekcí výbor CHMP v souladu s doporučením pracovní skupiny IDWP dospěl k závěru, že léčivé přípravky obsahující azithromycin jsou účinné v indikacích „periodontální abscesy a periodontitida“.

V pokynech však bylo uvedeno, že antibiotika by se měla používat pouze jako doplněk k mechanickému debridementu a že pro dlouhodobý úspěch je zásadní řádná ústní hygiena, a lékaři by proto měli nahlédnout do místních oficiálních pokynů v souladu s doporučením v bodě 4.1. Kromě toho byla zdůrazněna omezená antibakteriální aktivita azithromycinu proti organismům skupiny *Bacteroides fragilis*, což vedlo k zařazení organismu *Bacteroides spp.* na seznam organismů, u nichž může být získaná rezistence problémem, a to v rámci bodu 5.1 souhrnu údajů o přípravku.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem a po zvážení dostupných údajů o účinnosti a s ohledem na známý bezpečnostní profil azithromycinu dospěl výbor CHMP k závěru, že poměr přínosů a rizik je příznivý u léčivých přípravků obsahujících azithromycin pro léčbu periodontálních abscesů a periodontitidy v případě pevných perorálních lékových forem u dospělých a dospívajících o tělesné hmotnosti nejméně 45 kg, dispergovatelných tablet u dospělých a dospívajících o tělesné hmotnosti nejméně 45 kg, tekutých perorálních lékových forem u pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců s tělesnou hmotností nižší než 45 kg a u dospělých a dospívajících o tělesné hmotnosti nejméně 45 kg, kteří nejsou schopni polykat pevné lékové formy.

Sexuálně přenosná onemocnění způsobená bakteriemi *C. trachomatis*, *N. gonorrhoea* nebo *M. genitalium* (uretritida, cervicitida, chronická prostatitida)

Výbor CHMP přezkoumal údaje podporující příznivý poměr přínosů a rizik azithromycinu při léčbě těchto onemocnění způsobených bakteriemi *C. trachomatis* a *N. gonorrhoea*. Zohledněny byly rovněž případy způsobené bakterií *M. genitalium*, ačkoli nebyly výslovně uvedeny v již existujících indikacích.

Klinické údaje prokázaly, že azithromycin, podávaný jako jednorázová perorální dvougramová dávka, je při léčbě akutní gonokokové uretritidy/cervicitidy obecně účinný. Evropské pokyny pro diagnostiku a léčbu kapavky u dospělých (2020) však doporučuje, aby byl azithromycin při použití k léčbě gonokokových infekcí podáván v kombinaci s ceftriaxonem. Použití azithromycinu v monoterapii k léčbě urogenitálních infekcí způsobených bakterií *Neisseria gonorrhoeae* se nedoporučuje, pokud není prokázána citlivost organismu na toto léčivo. Jsou-li k dispozici okamžitá laboratorní hodnocení (např. Gramovo barvení) uretrálních vzorků, empirická léčba gonokokové uretritidy zahrnuje ceftriaxon.

Na základě návrhu pracovní skupiny IDWP výbor CHMP usoudil, že do bodu 4.4 by mělo být přidáno upozornění, které odráží skutečnost, že bakterie *Neisseria gonorrhoeae* je velmi pravděpodobně rezistentní vůči makrolidům, včetně azithromycinu. Proto se azithromycin nedoporučuje k léčbě nekomplikované kapavky a pánevního zánětlivého onemocnění, pokud laboratorní výsledky nepotvrdily

citlivost organismu na azithromycin. Je-li toto onemocnění neléčeno nebo není-li léčeno optimálně, může vést k pozdním komplikacím, jako je neplodnost a mimoděložní těhotenství. Na toto sdělení se odkazuje v úvodu bodu 4.1. přičemž samotné upozornění odkazuje na bod 5.1 souhrnu údajů o přípravku, kde je bakterie *Neisseria gonorrhoeae* uvedena v tabulce uvádějící výčet organismů, u nichž může být získaná rezistence problémem.

Pokud jde o chlamydiální uretritidu/cervicitidu, starší studie, jakož i novější údaje z literatury prokázaly, že jedna dávka azithromycinu byla stejně bezpečná a účinná jako standardní 7denní režim doxycyklinu.

Pokud jde o chronickou prostatitidu, je známo, že azithromycin vykazuje *in vitro* účinnost proti *Chlamydia trachomatis*, a proto by podle doporučení pracovní skupiny IDWP měla být tato indikace omezena na tento patogen. Účinnost byla rovněž podpořena dostupnými klinickými údaji.

I když uretritida a cervicitida způsobené bakterií *M. genitalium* nebyly v indikacích uvedeny, lze je považovat za součást široce vymezené indikace uvedené v některých souhrnech údajů o přípravku jako „mykoplazmóza“. Na základě dostupných pokynů EU k léčbě navrhla pracovní skupina IDWP uretritidu a cervicitidu výslovně zahrnout do schválené indikace u léčivých přípravků obsahujících azithromycin s vhodnou lékovou formou a silou a s 5denním léčebným cyklem. To však výbor CHMP nepodpořil vzhledem k již tak vysoké míře selekce u rezistentních mutací a novějším údajům, které naznačují sníženou účinnost (Mitjå a kol.) Dále vzhledem k tomu, že vyšetření na *M. genitalium* nemusí být široce dostupné, a rovněž vzhledem k vysokému riziku vzniku rezistence u tohoto organismu bylo do bodu 4.4 doplněno upozornění, že před zvážením léčby uretritidy a cervicitidy způsobené bakterií *N. gonorrhoeae* nebo *C. trachomatis* jednorázovými dávkami je třeba vyloučit souběžnou urogenitální infekci vyvolanou *Mycoplasma genitalium*.

Vzhledem k dostupným údajům o účinnosti a s ohledem na známý bezpečnostní profil azithromycinu dospěl výbor CHMP k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících azithromycin je příznivý v případě léčby uretritidy a cervicitidy způsobené bakteriemi *Chlamydia trachomatis* nebo *Neisseria gonorrhoeae* (ve druhém případě v kombinaci s jiným vhodným antibakteriálním přípravkem (např. ceftriaxonem)) a chronické prostatitidy způsobené bakterií *Chlamydia trachomatis* u pevných perorálních lékových forem u dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností nejméně 45 kg, dispergovatelných tablet u dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností nejméně 45 kg a tekutých perorálních forem u dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností nejméně 45 kg, kteří nejsou schopni polykat pevné lékové formy.

Chancroid

Účinnost léčby nekomplikovaných infekcí urogenitálního traktu způsobených bakterií *Haemophilus ducreyi* perorálně podávaným azithromycinem je dostatečně podložena dostupnými údaji. Výbor CHMP dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících azithromycin je příznivý při léčbě chancroidu u pevných perorálních lékových forem u dospělých a dospívajících o tělesné hmotnosti nejméně 45 kg, dispergovatelných tablet u dospělých a dospívajících o tělesné hmotnosti nejméně 45 kg a tekutých perorálních lékových forem u dospělých a dospívajících o tělesné hmotnosti nejméně 45 kg, kteří nejsou schopni polykat pevné lékové formy.

Pánevní zánětlivé onemocnění, v kombinaci s dalšími vhodnými antibakteriálními přípravky (např. metronidazolem)

Klinické studie prokázaly podobnou účinnost azithromycinu při léčbě pánevních zánětlivých onemocnění, podávaného samostatně nebo v kombinaci s jinými léčivy, jako vykazují jiná antibiotika, avšak na základě stávajících klinických pokynů je úloha azithromycinu při léčbě pánevních zánětlivých onemocnění omezená vzhledem k tomu, že se doporučuje pouze jako součást alternativních režimů. Kromě toho se monoterapie azithromycinem doporučuje jen zřídka, přičemž existuje obecný trend přidávat do všech režimů pro léčbu pánevních zánětlivých onemocnění metronidazol. Indikace pánevní

zánětlivé onemocnění je omezena pouze na dospělé vzhledem k tomu, že neexistuje žádné relevantní použití azithromycinu k léčbě tohoto onemocnění u dětí mladších 12 let a že nebyla stanovena jeho bezpečnost a účinnost u dospívajících dívek.

Jak je vysvětleno výše v souvislosti s jinými sexuálně přenosnými onemocněními, vzhledem ke zvýšeným mírám rezistence hlášeným v souvislosti s bakterií *Neisseria gonorrhoeae* výbor CHMP podpořil návrh pracovní skupiny IDWP, aby bylo zahrnuto upozornění varující před empirickou léčbou azithromycinem a zdůrazněna potřeba testování citlivosti.

Pokud se azithromycin používá k léčbě pánevního zánětlivého onemocnění (což se doporučuje pouze v rámci alternativních režimů nebo ve velmi konkrétních situacích), měla by být léčba vždy zahájena intravenózně. I když souhrny údajů o přípravku pro intravenózní lékovou formu předpokládají možnost přechodu na perorální lékové formy, aby bylo možné pokračovat v léčbě, v těchto souhrnech údajů o přípravku nebyla pánevní zánětlivá onemocnění v bodě 4.1 zahrnuta. Výbor CHMP proto i s ohledem na dostupné podpůrné údaje dospěl k závěru, že souhrn údajů o přípravku pro perorální lékové formy by měl být sladěn se stávajícími doporučeními uvedenými v souhrnu údajů o přípravku pro intravenózní lékové formy.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem a po zvážení dostupných údajů o účinnosti a s ohledem na známý bezpečnostní profil azithromycinu výbor CHMP potvrdil, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících azithromycin je v případě léčby pánevních zánětlivých onemocnění, v kombinaci s dalšími vhodnými antibakteriálními přípravky, příznivý u dospělých u intravenózní lékové formy a v následné léčbě po intravenózně podávaném azithromycinu u perorálních pevných lékových forem, včetně dispergovatelných tablet.

Diseminovaná infekce *Mycobacterium avium* complex u lidí žijících s pokročilou infekcí HIV, v kombinaci s ethambutolem, a profylaxe infekce *Mycobacterium avium* complex u lidí žijících s infekcí HIV s nedostatečnou obnovou imunitního systému

Vzhledem k současným doporučením pro léčbu HIV a dostupnosti antiretrovirových režimů s vysokou účinností se očekává, že se tyto indikace objeví velmi vzácně.

Přístup založený na testování a léčbě vysoce účinnými kombinovanými antiretrovirovými režimy výrazně snížil pravděpodobnost výskytu oportunních infekcí díky dostatečné a trvalé obnově imunitního systému. V důsledku toho se profylaxe již nedoporučuje, pokud byla zahájena antiretrovirová léčba v souladu s pokyny EU pro léčbu (EACS, 2023). Nicméně u malého počtu pacientů s multirezistentními kmeny, u nichž neexistuje optimální terapeutická léčba, je potřeba profylaxe stále považována za relevantní u osob s HIV (PLWHIV) s počtem CD4 < 50 buněk/ μ l, které zůstávají viremické i při antiretrovirové léčbě. Proto by tato indikace měla být omezena na tyto pacienty.

Vzhledem k doporučenému dávkování 1 200 mg jednou týdně v rámci profylaxe infekce *Mycobacterium avium* complex je nutná dostupnost síly 600 mg. Jelikož však tato síla není obecně dostupná, mělo by být dávkování aktualizováno na 1 250 mg jednou týdně (v souladu s pokyny EACS verze 12.0, říjen 2023) v těch souhrnech údajů o přípravku, které tuto indikaci obsahují, avšak bez informací o vhodné síle.

Pokud jde o léčbu diseminované infekce *Mycobacterium avium* complex, klinické údaje prokázaly srovnatelnou účinnost azithromycinu a klarithromycinu, přičemž s ohledem na farmakokinetické studie výbor CHMP souhlasil s tím, že dávka 500 mg nebo 600 mg jednou denně by byla přiměřená.

Dospívající o tělesné hmotnosti nejméně 45 kg jsou zařazeni do bodu 4.1 souhrnu údajů o přípravku u pevných perorálních lékových forem obsahujících azithromycin vzhledem k tomu, že účinnost

azithromycinu lze extrapolovat od dospělých se stejnou tělesnou hmotností, přičemž účinnost azithromycinu při prevenci nebo léčbě infekcí *Mycobacterium avium* complex nebyla u dětí stanovena.

Současná doporučení zahrnují použití azithromycinu v dávce 500 nebo 600 mg jednou denně v kombinaci s dalšími antimykobakteriálními přípravky. Doporučení týkající se dávkování by proto mělo být sladěno se silami dostupnými podle příslušného souhrnu údajů o přípravku (tj. upraveno na 500 mg jednou denně nebo ponecháno na 600 mg jednou denně).

Délka léčby azithromycinem v indikaci léčba a profylaxe infekce *Mycobacterium avium* complex bude záviset na různých faktorech specifických pro daného pacienta (např. léčba antiretroviroty, počet CD4 buněk, bezpečnost a snášenlivost léčby azithromycinem, jiné oportunní infekce), které musí ošetřující lékař vzít v úvahu. Vzhledem k výše uvedenému a ke skutečnosti, že oddíl 4.2 obsahuje tuto informaci: „Je třeba zvážit léčebné režimy, dávky a dobu trvání léčby s ohledem na doporučení v aktualizovaných pokynech k léčbě pro každou indikaci.“, není délka léčby azithromycinem pro tyto dvě indikace v bodě 4.2 uvedena.

Obě indikace byly navíc zahrnuty do souhrnů údajů o přípravku pro tekuté perorální lékové formy u dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností nejméně 45 kg, a to pouze v případě, že nejsou schopni polykat pevné lékové formy.

Pokud jde o děti mladší 12 let, bezpečnost a účinnost v rámci prevence nebo léčby infekce *Mycobacterium avium* complex nebyly stanoveny. Na základě farmakokinetických údajů u dětí by dávka 20 mg/kg byla podobná dávce 1 200 mg u dospělých, ale s vyšší hodnotou C_{max} . Vzhledem k tomu, že v současné době je u dětí žijících s infekcí HIV doporučováno zahájení antiretrovirové léčby, jakmile je stanovena diagnóza, a vzhledem k potenciální potřebě dlouhodobé léčby azithromycinem nebude indikace profylaxe nebo léčba infekce *Mycobacterium avium* complex pro děti považována za vhodnou.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem a po zvážení dostupných údajů o účinnosti a s ohledem na známý bezpečnostní profil azithromycinu dospěl výbor CHMP k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících azithromycin je u azithromycinu příznivý u:

- léčby diseminované infekce *Mycobacterium avium* complex u lidí žijících s pokročilou infekcí HIV, v kombinaci s ethambutolem,
- profylaxe infekce *Mycobacterium avium* complex u lidí žijících s infekcí HIV s nedostatečnou obnovou imunitního systému,

To platí pro dospělé a dospívající o tělesné hmotnosti nejméně 45 kg u 600mg tablet (a 500mg tablet, pokud je tato dávka již schválena), jakož i u dispergovatelných tablet u dospělých a dospívajících o tělesné hmotnosti nejméně 45 kg a u tekutých perorálních přípravků u dospělých a dospívajících o tělesné hmotnosti nejméně 45 kg, kteří nejsou schopni polykat pevné lékové formy.

Poměr přínosů a rizik u následujících indikací perorálních lékových forem azithromycinu byl však považován za **nepříznivý** a tyto indikace by měly být z informací o přípravku u přípravků, v nichž jsou v současné době uvedeny, odstraněny:

Středně závažné acne vulgaris

Azithromycin byl pro tuto indikaci registrován ve velmi malém počtu členských států. V průběhu času však úloha antibiotik v léčbě akné prošla určitým vývojem. V současné době jsou perorální antibiotika obecně v rámci léčebného režimu považována za léčbu druhé nebo třetí linie u pacientů, kteří nereagovali na předchozí léčbu. Ačkoli existují údaje, které naznačují určitou účinnost azithromycinu při léčbě středně závažného acne vulgaris, jeho používání po dobu 9 až 12 týdnů a déle bylo spojováno

s rezistencí vůči makrolidům u bakterie *C. acnes*, která je součástí běžné kožního mikrobiomu, nikoli jejím narušitelem. Výbor CHMP konstatoval, že podle současných pokynů v USA, na které odkazuje rovněž pracovní skupina IDWP, může mít azithromycin v léčbě středně závažného akné pouze reziduální roli, nejsou-li vhodné tetracykliny, jako je doxycyklin nebo minocyklin. Sardana a kol. roce 2021 doporučili používání perorálního azithromycinu k léčbě akné omezit, a to s ohledem na riziko rezistence, indikace azithromycinu u závažných infekčních onemocnění a důkazy o jeho nízké účinnosti při léčbě akné. Podle autorů se proto doporučují neantibiotické terapie.

Vzhledem ke změnám v oblasti léčby spíše ve prospěch neantimikrobiální léčby, riziku dlouhodobé léčby z hlediska výběru rezistence (podpořené novějšími údaji o citlivosti) spolu s nedostatečnými dostupnými důkazy na podporu této indikace dospěl výbor CHMP na základě doporučení pracovní skupiny IDWP k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících azithromycin při léčbě středně závažného acné vulgaris je nepříznivý.

Eradikace *Helicobacter pylori*

Léčba infekcí *H. pylori* je dobře zakotvena ve stávajících terapeutických pokynech, přičemž v poslední době se pro empirickou léčbu v první linii spoléhá především na čtyřkombinovanou terapii zahrnující bismut (tj. inhibitory protonové pumpy, bismut, tetracyklin, metronidazol). Azithromycin není uveden v evropských ani mezinárodních pokynech pro léčbu infekce *H. pylori*, tato indikace byla schválena ve dvou členských státech. Měly by být použity léčebné režimy, které v randomizovaných kontrolovaných léčebných studiích dosáhly míry eradikace nejméně $\geq 80\%$ při analýze populace s léčebným záměrem.

Klinický důkaz na podporu použití makrolidů v této indikaci se dosud opíral pouze o klarithromycin, který je jedinečnou makrolidovou částí terapeutických pokynů v této indikaci. Vzhledem k návrhu studie SUM-AD-05-97-HR-2, která zahrnovala léčbu azithromycinem v obou ramenech, a tudíž nesrovnávala azithromycin se zavedenou standardní léčbou bez azithromycinu, není tato studie považována za dostatečnou pro podporu účinnosti azithromycinu při eradikaci *H. pylori*. I když jsou k dispozici údaje o klinické účinnosti azithromycinu v rámci léčebného režimu při eradikaci *H. pylori*, z přezkumu novější vědecké literatury vyplývá, že heterogenita kombinací, dávek a dob trvání léčby v publikovaných studiích (s mírou eradikace v rozmezí od 15 do 90 %) je taková, že míru eradikace $\geq 80\%$ u azithromycinu v rámci léčebného režimu při eradikaci *H. pylori* nelze považovat za dostatečně prokázanou. Celkově vzato nejsou k dispozici dostatečné mikrobiologické nebo klinické důkazy z randomizovaných kontrolovaných studií na podporu účinnosti azithromycinu v indikaci „gastroduodenální infekce způsobené bakterií *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)“.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem a s ohledem na rostoucí míru rezistence *H. pylori* na klarithromycin a vysokou křížovou rezistenci mezi makrolidy považoval výbor CHMP na základě doporučení pracovní skupiny IDWP poměr přínosů a rizik azithromycinu při léčbě infekcí způsobených *H. pylori* za nepříznivý.

Prevence exacerbací eozinofilního a neozinofilního astmatu

Na podporu používání azithromycinu v této indikaci byly provedeny různé klinické studie, včetně studií s jinými léčebnými režimy, a to s protichůdnými výsledky. Tato indikace byla původně schválena ve velmi malém počtu členských států na základě randomizované, dvojité zaslepené studie hodnotící tento léčebný režim jako doplňkovou léčbu při prevenci exacerbací eozinofilního a neozinofilního astmatu u dospělých pacientů se symptomatickým astmatem, kteří již podstupují léčbu středními a vysokými dávkami inhalačních glukokortikosteroidů a dlouhodobě působícím agonistou β -2 receptorů. Dva novější systematické přehledy a metaanalýzy randomizovaných kontrolovaných studií však dospěly k závěru, že doplňková léčba azithromycinem není při léčbě exacerbací astmatu a dalších relevantních cílových parametrů účinná.

Výbor CHMP proto na základě doporučení pracovní skupiny IDWP dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik azithromycinu v rámci prevence exacerbací eozinofilního a neozinofilního astmatu je nepříznivý.

Další změny

Výbor CHMP dále usoudil, že je třeba provést řadu dalších změn v informacích o přípravku léčivých přípravků obsahujících azithromycin pro systémové použití.

Kromě výše uvedených změn byl dále revidován bod týkající se dávkování a způsobu podání s cílem poskytnout předepisujícím lékařům vhodné a aktuální pokyny k používání azithromycinu. Výbor CHMP přezkoumal stávající dostupné údaje a sjednotil kontraindikace spojené s používáním azithromycinu.

Výbor CHMP rovněž přezkoumal stávající údaje o nežádoucích účincích a expozici během těhotenství pozorované při používání azithromycinu a v souladu s doporučeními výboru PRAC předložil úpravy týkající se bodů 4.6 a 4.8.

Další změny, které byly považovány v údajích o přípravku za nezbytné, se týkaly aktualizace interakcí, informací o nežádoucích účincích a prevalence rezistence na azithromycin u organismů relevantních pro indikace, u nichž je poměr přínosů a rizik považován za příznivý.

Z bodu 5.1 souhrnu údajů o přípravku byly navíc odstraněny informace nedoporučující použití azithromycinu k léčbě malárie na základě studií u dětí (PT/W/0007/pdWS/001). Vzhledem k tomu, že azithromycin se k léčbě malárie nedoporučuje žádnými současnými pokyny k léčbě a vzhledem k nízké výzkumné aktivitě hodnotící azithromycin používaný k léčbě malárie, dospěl výbor CHMP k závěru, že riziko použití mimo rozsah rozhodnutí o registraci je nízké. Informace o negativních výsledcích studie proto již nejsou pro předepisující lékaře relevantní.

Příbalová informace byla odpovídajícím způsobem aktualizována.

Držitelům rozhodnutí o registraci se rovněž připomíná jejich povinnost aktualizovat informace o přípravku, včetně informací o pomocných látkách se známým účinkem, jakož i pokynů pro rekonstituci a podávání, zejména pokud jde o prášek pro perorální suspenzi v lahvičce.

Závěr

Celkově výbor CHMP dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících azithromycin pro systémové použití zůstává příznivý, a to pod podmínkou provedení dohodnutých změn v informacích o přípravku.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že

- Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro léčivé přípravky obsahující azithromycin pro systémové použití.
- Výbor CHMP zvážil všechny dostupné údaje, včetně údajů z klinických studií, farmakokinetických studií, farmakodynamických studií, epidemiologických studií, testů citlivosti, vědecké literatury a zpráv po uvedení přípravku na trh, které držitelé rozhodnutí o registraci předložili písemně, jakož i výsledek konzultace s Pracovní skupinou pro infekční onemocnění a Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik léčiv (PRAC).
- Výbor CHMP dospěl k závěru, že indikace by měly být revidovány, avšak že účinnost léčivých přípravků obsahujících azithromycin pro systémové použití i nadále převažuje nad souvisejícími

riziky, a to u různých věkových skupin v závislosti na indikacích a se specifiky, pokud jde o lékové formy, při léčbě těchto onemocnění:

- akutní streptokoková tonzilitida a faryngitida,
- akutní bakteriální sinusitida.
- akutní bakteriální otitis media,
- komunitní pneumonie,
- akutní bakteriální infekce kůže a podkožních tkání,
- erythema migrans (časně lokalizovaná lymfská borelióza)
- periodontální abscesy a periodontitida,
- uretritida a cervicitida způsobená bakterií *Chlamydia trachomatis*,
- uretritida a cervicitida způsobená bakterií *Neisseria gonorrhoeae*, v kombinaci s jiným vhodným antibakteriálním přípravkem (např. ceftriaxonem),
- chronická prostatitida způsobená bakterií *Chlamydia trachomatis*,
- chancroid,
- diseminovaná infekce *Mycobacterium avium* complex u lidí žijících s pokročilou infekcí HIV, v kombinaci s ethambutolem,
- akutní exacerbace chronické bronchitidy,
- pánevní zánětlivé onemocnění, v kombinaci s dalšími vhodnými antibakteriálními přípravky (např. metronidazolem),

a v profylaxi infekce *Mycobacterium avium* complex u lidí žijících s infekcí HIV s nedostatečnou obnovou imunitního systému.

- V souvislosti s vývojem léčebných standardů a obavami ohledně selekce rezistence při dlouhodobé léčbě výbor CHMP usoudil, že dostupné údaje neprokazují příznivý poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících azithromycin pro systémové použití při léčbě (středně závažného) acne vulgaris a gastroduodenálních infekcí způsobených bakterií *Helicobacter pylori*. Nedávné údaje dále vzbuzují vážné pochybnosti o účinnosti azithromycinu při prevenci exacerbací eozinofilního a neozinofilního astmatu a výbor CHMP dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik je v této indikaci rovněž nepříznivý.
- Výbor CHMP se domníval, že by měla být zahrnuta nová upozornění týkající se potenciálu rezistence obecně, jakož i potřeby testování citlivosti před léčbou sexuálně přenosných infekcí a vyloučení určitých patogenů před léčbou některých z těchto infekcí. Zvláštní upozornění a opatření pro použití byla dále harmonizována.
- Výbor CHMP usoudil, že revize režimu dávkování léčivých přípravků obsahujících azithromycin pro systémové použití jsou zapotřebí v případě streptokokové tonsillitidy a erythema migrans, zatímco byly zavedeny úpravy pro různé schválené indikace a subpopulace pacientů. Kromě toho bylo zdůrazněno, že je nutné vzít v úvahu pokyny k léčbě.
- Výbor CHMP rovněž přezkoumal stávající údaje o nežádoucích účincích pozorovaných v souvislosti s používáním léčivých přípravků obsahujících azithromycin pro systémové použití a dospěl k závěru, že vyžadují aktualizace tak, aby náležitě odrážely dostupné údaje.

- V neposlední řadě výbor CHMP doporučil aktualizovat bod týkající se nežádoucích účinků a doporučení týkající se těhotenství a kojení v údajích o přípravku tak, aby odrážely dostupné klinické a neklinické údaje o expozici v těhotenství. V informacích o přípravku bylo rovněž třeba aktualizovat interakce, jakož i farmakokinetické a farmakodynamické údaje.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP tedy nadále považuje poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících azithromycin pro systémové použití za příznivý, a to pod podmínkou provedení dohodnutých změn v informacích o přípravku. Výbor CHMP proto doporučuje změnu podmínek registrace léčivých přípravků obsahujících azithromycin pro systémové použití.