

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

De tilgængelige forbrugsdata viser, at anvendelsen af azitromycin er steget i de seneste år, herunder under covid-19-pandemien, mens det indgår i WHO's WATCH-kategori, som indebærer, at *"disse lægemidler bør prioriteres som centrale mål for forvaltningsprogrammer og overvågning"*. Samtidig er der en stigende global forekomst af azitromycinresistens i flere patogener, der er relevante for de godkendte indikationer.

Desuden er der betydelige forskelle mellem produktinformationen for azitromycinholdige produkter i hele EU/EØS, navnlig hvad angår de godkendte indikationer og doseringen, men også i andre afsnit af produktinformationen. Flere indikationer kan anses for at være for brede, hvilket kan give anledning til overforbrug og udvikling af resistens. Desuden er disse indikationer ikke i overensstemmelse med anbefalingen i den gældende EMA-vejledning om vurdering af lægemidler indiceret til behandling af bakterieinfektioner (CPMP/EWP/558/95 Rev 3).

Som led i denne indbringelsesprocedure gennemgik CHMP kritisk alle tilgængelige data vedrørende virkningen og sikkerheden ved de godkendte indikationer for intravenøse og orale azitromycinholdige lægemidler, herunder fra kliniske studier, farmakokinetiske og farmakodynamiske studier, epidemiologiske studier, følsomhedstest, videnskabelig litteratur og indberetning efter markedsføring, oplysninger om udvikling af resistens over for patogener, der er relevante for de godkendte indikationer i EU, og en risikovurdering af sandsynligheden for udvikling af resistens under behandlingen samt anbefalinger i gældende nationale og europæiske behandlingsretningslinjer i betragtning af, at 1) azitromycin er blevet klassificeret i WATCH-kategorien af WHO, 2) data tyder på overforbrug af systemisk azitromycin, og 3) der er fundet øget resistens over for azitromycin i EU. CHMP rådførte sig også med arbejdsgruppen vedrørende infektionssygdomme (IDWP) og Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddellovervågning (PRAC).

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering

I relation til et potentielt behov for at begrænse indikationerne for azitromycin til andenlinjebehandling, påpegede IDWP, at standardsætningen i pkt. 4.1 i produktresuméet *"Der bør tages hensyn til officielle retningslinjer for forsvarlig brug af antibakterielle midler"* i tilstrækkelig grad tager højde for behovet for, at de ordinerende læger konsulterer nationale eller internationale behandlingsretningslinjer samt tilgængelige regionale/nationale oplysninger om antimikrobiel resistens ved valget af antibakterielle midler. På den anden side blev det bemærket, at denne standardsætning har været med i produktresuméet for azitromycinholdige produkter i mange år, og at forbrugsdata på trods heraf tyder på, at azitromycin ordineres for bredt og for ofte, og at der i nogle medlemsstater er konstateret en stigende resistens over for azitromycin. I betragtning af de kun få betænkeligheder vedrørende sikkerheden og det forhold, at der ikke med rimelighed kan fastslås nogen gennemsnitlig resistenstærskel, over hvilken en førstelinjeindikation ikke længere ville være hensigtsmæssig, fandt CHMP ikke desto mindre, at de nuværende data ikke var tilstrækkelige til at understøtte en begrænsning af indikationerne for andenlinjebehandling. For at opretholde en effektiv og sikker anvendelse af azitromycinholdige lægemidler i de terapeutiske indikationer, der er beskrevet nærmere nedenfor, blev det anset for mere hensigtsmæssigt at medtage følgende advarsel i pkt. 4.4 i produktresuméet: *"Potentiale for udvikling af resistens: azitromycin kan fremme udviklingen af resistens på grund af de dermed forbundne langvarige og faldende niveauer i plasma og væv efter behandlingens afslutning (se pkt. 5.2). Behandling med azitromycin bør kun indledes efter en omhyggelig vurdering af fordele og risici under hensyntagen til den lokale forekomst af resistens, og når der ikke er angivet foretrukne behandlingsregimer."* Dette suppleres med tilsvarende beskrivelser i pkt. 5.2 i produktresuméet, baseret på de eksisterende data.

Desuden er nedenstående sætning medtaget i afsnit 4.2. Den er relevant for alle indikationer, men navnlig i tilfælde af seksuelt overførte sygdomme som følge af de hurtige ændringer i

behandlingslandskabet samt den betydning, som behandlingssvigt kan have fra et folkesundhedsmæssigt perspektiv: *"Der bør tages hensyn til behandlingsregimerne, doserne og behandlingsvarigheden som anbefalet i ajourførte behandlingsretningslinjer for hver indikation."*

Efter at have gennemgået alle tilgængelige data og under hensyntagen til de aktuelle anbefalinger i kliniske retningslinjer fandt CHMP generelt, at azitromycin stadig er en vigtig behandlingsmulighed ved de fleste terapeutiske indikationer. CHMP konkluderede, at benefit/risk-forholdet for azitromycinholdige lægemidler til systemisk brug er **positivt** ved følgende terapeutiske indikationer. Det var dog nødvendigt at omformulere nogle af dem som følger:

Infektioner i de nedre luftveje (LRTI)

CHMP gennemgik de dataene for denne brede indikation for at forbedre den og angive, for hvilken nærmere bestemt sygdom benefit/risk-forholdet for azitromycin er positivt.

Samfundserhvervet lungebetændelse (CAP)

Selv om der er tilstrækkelig dokumentation for virkningen af oral azitromycin i alle populationer, foreligger der ingen kliniske data for pædiatriske patienter med CAP for den intravenøse formulering. CHMP konkluderede derfor, at benefit/risk-forholdet er positivt for azitromycinholdige lægemidler ved indikationen CAP for faste orale formuleringer hos voksne og unge, der vejer mindst 45 kg, dispergible tabletter hos voksne og unge, der vejer mindst 45 kg, flydende orale formuleringer hos pædiatriske patienter i alderen 6 måneder og derover, der vejer under 45 kg, og voksne og unge, der vejer mindst 45 kg, som ikke kan synke faste lægemiddelformer, og intravenøse formuleringer hos voksne.

Med hensyn til atypisk lungebetændelse tilsluttede CHMP sig IDWP's konklusioner om, at betegnelsen CAP omfatter både atypiske og typiske organismer, og at der derfor ikke er behov for at specificere atypisk lungebetændelse i afsnittet med indikationer i produktresuméet.

Akutte eksacerbationer af kronisk bronkitis (AECB)

CHMP var enig med IDWP i, at azitromycin er effektivt til behandling af AECB, men anmodede om, at indikationen AECB begrænses til kun at omfatte voksne, hvor den i næsten alle tilfælde diagnosticeres. I betragtning af de tilgængelige data om virkning i lyset af den kendte sikkerhedsprofil for azitromycin er benefit/risk-forholdet for azitromycinholdige lægemidler ved indikationen AECB derfor positivt for faste orale formuleringer hos voksne, som vejer mindst 45 kg, dispergible tabletter hos voksne, som vejer mindst 45 kg, og flydende orale formuleringer hos voksne, som vejer mindst 45 kg, og som ikke kan synke faste lægemiddelformer.

Andre former for infektion i de nedre luftveje

Indikationen "akut bronkitis" i produktinformationen var i starten af denne procedure omfattet af den brede betegnelse LRTI, men nyere gennemgange har imidlertid kun vist begrænset evidens og små fordele mht. hoste og aktivitetsniveau hos patienter med akut bronkitis. De aktuelle retningslinjer tyder på, at almindelige antibiotika, herunder azitromycin, ikke bør gives rutinemæssigt til voksne eller børn med akut bronkitis.

Hvad angår "eksacerbation af bronkiektasi (AEB)", var dette ikke udtrykkeligt nævnt i produktinformationen i starten, og derudover anbefaler de europæiske behandlingsretningslinjer af infektioner i de nedre luftveje hos voksne (Woodhead et al., 2005) ikke makrolidantibiotika til behandling af AEB. I stedet foreslås der i retningslinjerne fra European Respiratory Society om behandling af bronkiektasi hos voksne (Polverino et al., 2017) langvarig behandling med makrolider under visse omstændigheder, som dog ikke er omfattet af de aktuelle godkendte dosisregimer og kan føre til høj makrolidresistens.

CHMP fandt, i tråd med IDWP's anbefaling, at ordlyden af indikationerne under LRTI'er bør begrænses til AECB og CAP (herunder atypisk lungebetændelse).

Infektioner i de øvre luftveje (URTI)

Under denne brede indikation gennemgik CHMP de data, der var relevante for streptokokinfektioner i de øvre luftveje, i studier af tonsillitis (halsbetændelse), pharyngitis (ondt i halsen) og bakteriel sinusitis (bihulebetændelse forårsaget af bakterier) med henblik på at finpudse den og præcisere, for hvilken defineret sygdom benefit/risk-forholdet for azitromycin er positivt.

Akut streptokoktonsillitis og pharyngitis

CHMP konkluderede, at benefit/risk-forholdet fortsat er positivt for azitromycinholdige lægemidler til behandling af akut streptokoktonsillitis og pharyngitis, for faste orale formuleringer hos voksne og unge med en vægt på mindst 45 kg, dispergible tabletter hos voksne og unge med en vægt på mindst 45 kg, flydende orale formuleringer hos pædiatriske patienter på 6 måneder og derover, der vejer under 45 kg, og voksne og unge med en vægt på mindst 45 kg, som ikke kan indtage faste lægemiddelformer. I de gennemførte pædiatriske studier blev det imidlertid påvist, at doseringsregimet på 10 mg/kg i 3 dage gav en tilsvarende klinisk respons, men lavere bakteriologisk eradikation end regimet på 12 mg/kg i 5 dage. Doseringsregimet på 10 mg/kg i 3 dage bør derfor fjernes fra punkt 4.2 i produktresuméet, så de to doseringsregimer, der bør bibeholdes ved akut streptokok-faryngotonsillitis, er 20 mg/kg i 3 dage eller 12 mg/kg i 5 dage.

Akut bakteriel sinusitis

CHMP konkluderede, at der er et positivt benefit/risk-forhold for azitromycinholdige lægemidler til behandling af akut bakteriel sinusitis for faste orale formuleringer hos voksne og unge med en vægt på mindst 45 kg, dispergible tabletter hos voksne og unge med en vægt på mindst 45 kg, flydende orale formuleringer hos pædiatriske patienter på 6 måneder og derover, der vejer under 45 kg, og voksne og unge med en vægt på mindst 45 kg, som ikke kan synke faste lægemiddelformer.

Akut otitis media (akut mellemørebetændelse)

Data fra randomiserede kliniske undersøgelser, mikrobiologiske data og data fra faglitteraturen tyder på, at azitromycin er effektivt til behandling af akut otitis media hos børn og er sammenligneligt med amoxicillin eller amoxicillin/clavulanat.

Da akut otitis media ikke er almindelig hos voksne, og komplikationerne kan være alvorlige, tilrådes det at behandle alle voksne patienter med akut otitis media med antibiotika i tillæg til analgetisk behandling. I de få tilgængelige publicerede data anbefales amoxicillin eller amoxicillin/clavulansyre efterfulgt af cefalosporiner som førstelinjebehandling.

De nuværende behandlingsretningslinjer er konsekvente med hensyn til at opføre amoxicillin som førstelinjebehandling. Kombinationen med clavulansyre er kun nødvendig i områder med øget β -lactamasedannelse af *Haemophilus influenzae* eller *Moraxella catarrhalis*. I de nuværende kliniske retningslinjer tages makrolider såsom azitromycin kun i betragtning for patienter med penicillinallergi.

Det skal bemærkes, at azitromycin er et af de mere almindelige antibiotika, der ordineres af børnelæger, navnlig mod luftvejsinfektioner og AOM, da azitromycin let administreres til børn som oral suspension med dosering én gang dagligt i en relativt kort behandling (3-5 dage) og en gunstig bivirkningsprofil. Beslutningen om, hvorvidt et antibiotikum overhovedet skal anvendes til behandling af akut bakteriel otitis media hos børn, bør dog overvejes nøje. På grund af det høje spontane helbredelsestal for akut otitis media i den pædiatriske population på næsten 80 % skal fordelingen ved et antibiotikum vurderes individuelt i forhold til risiciene, herunder risikoen for selektion af mere resistente bakterier på både individuelt og kollektivt niveau. De vigtigste problemer med brugen af azitromycin til behandling af akut otitis media er imidlertid tilbagevendende resistente pneumokokstammer og en suboptimal klinisk effekt mod *H. influenzae*, bestemt af det bakterielle eradikationsniveau i mellemørevæske (Ovetchkine et al., 2013). Der er beskrevet høje og stigende

resistenstal på over 30 % for infektioner forårsaget af *Streptococcus pneumonia*-isolater til makrolider, herunder azitromycin, mens CHMP bemærkede, at de mest almindelige bakterielle patogener ved AOM hos børn og voksne er *Streptococcus pneumoniae*.

Alt i alt blev der som forklaret ovenfor ikke fundet nogen yderligere berettiget begrænsning i produktresuméets pkt. 4.1, med tilføjelsen af den nye advarsel om resistens i pkt. 4.4. I betragtning af de tilgængelige data om virkning i lyset af den kendte sikkerhedsprofil for azitromycin – og i tråd med IDWP's anbefaling – konkluderede CHMP, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende azitromycin til behandling af akut bakteriel otitis media (AOM) fortsat er positivt for faste orale formuleringer hos voksne og unge med en vægt på mindst 45 kg, dispergible tabletter hos voksne og unge med en vægt på mindst 45 kg, flydende orale formuleringer hos pædiatriske patienter på 6 måneder og derover, der vejer under 45 kg, og voksne og unge med en vægt på mindst 45 kg, som ikke kan synke faste lægemiddelformer.

CHMP bemærkede dog, at profylakse/behandling af recidiverende akut otitis media, som ikke tidligere var angivet i indikationerne, ikke var anbefalet i kliniske retningslinjer. I betragtning af de begrænsede data, der foreligger til støtte for anvendelse af azitromycin til antibiotisk profylakse/behandling af recidiverende akut otitis media, og i tråd med den ordlyd, som IDWP har foreslået for denne indikation, blev det besluttet at lade den udgå af indikationen akut otitis media.

Akutte bakterieinfektioner i hud og underliggende væv (ABSSSI)

I betragtning af de tilgængelige data om virkning i lyset af den kendte sikkerhedsprofil for azitromycin konkluderede CHMP, at benefit/risk-forholdet for azitromycinholdige lægemidler ved indikationen ABSSSI er positivt for faste orale formuleringer hos voksne og unge med en vægt på mindst 45 kg, dispergible tabletter hos voksne og unge med en vægt på mindst 45 kg, flydende orale formuleringer hos pædiatriske patienter i alderen 6 måneder og derover, som vejer under 45 kg, og voksne og unge med en vægt på mindst 45 kg, som ikke kan synke faste lægemiddelformer. I pkt. 5.1 er *S. aureus* opført under de organismer, for hvilke erhvervet resistens kan være et problem, men som forklaret ovenfor blev der vurderet at være behov for nogen yderligere begrænsning i produktresuméets pkt. 4.1, da der blev tilføjet en ny advarsel om resistens i pkt. 4.4.

Erythema migrans (tidlig lokaliseret Lyme-sygdom)

I betragtning af de tilgængelige data om virkning i lyset af den kendte sikkerhedsprofil for azitromycin konkluderede CHMP, at benefit/risk-forholdet for azitromycinholdige lægemidler til behandling af erythema migrans (tidlig lokaliseret Lyme-sygdom) fortsat er positivt for faste orale formuleringer hos voksne og unge med en vægt på mindst 45 kg, dispergible tabletter hos voksne og unge med en vægt på mindst 45 kg, flydende orale formuleringer hos pædiatriske patienter på 6 måneder og derover, som vejer under 45 kg, samt voksne og unge med en vægt på mindst 45 kg, som ikke kan synke faste lægemiddelformer. Da nyere studier og de seneste behandlingsretningslinjer i EU og USA anbefaler længere behandlingsvarighed med azitromycin for erythema migrans, fandt CHMP desuden, at behandlingsvarigheden bør forlænges fra 5 til 10 dage i dosisanbefalingerne i pkt. 4.2 i produktresuméet.

Periodontale abscesser og periodontitis

CHMP gennemgik dataene for den brede indikation tandinfektioner/odontostomatologiske infektioner med henblik på at finjustere den og specificere, for hvilke definerede sygdomme benefit/risk-forholdet for azitromycin er positivt. Indikationen "tandinfektioner" var med i nogle produktresuméer, mens "periodontale abscesser og periodontitis" allerede var med i andre produktinformationer. Størstedelen af de kliniske undersøgelser vedrørte periodontale abscesser og periodontitis. Overordnet konkluderede CHMP på området tandinfektioner – i tråd med IDWP – at azitromycinholdige lægemidler er effektive ved indikationerne "periodontale abscesser og periodontitis".

Det er imidlertid blevet noteret i retningslinjerne, at antibiotika kun bør anvendes som supplement til mekanisk debridering, og at god mundhygiejne er afgørende for langsigtet succes, hvorfor lægerne bør konsultere de lokale officielle retningslinjer i henhold til anbefalingen i punkt 4.1. Derudover blev azitromycins begrænsede antibakterielle aktivitet mod organismer i *Bacteroides fragilis*-gruppen fremhævet, hvilket førte til tilføjelse af *Bacteroides* spp. på listen over organismer, for hvilke erhvervet resistens kan være et problem, i pkt. 5.1 i produktresuméet.

I betragtning af ovenstående og af de foreliggende data om virkningen i lyset af den kendte sikkerhedsprofil for azitromycin konkluderede CHMP, at benefit/risk-forholdet for azitromycin er positivt for behandling af periodontale abscesser og periodontitis for faste orale formuleringer hos voksne og unge med en vægt på mindst 45 kg, dispergible tabletter hos voksne og unge med en vægt på mindst 45 kg, flydende orale formuleringer hos pædiatriske patienter i alderen 6 måneder og derover, som vejer under 45 kg, og voksne og unge med en vægt på mindst 45 kg, som ikke kan synke faste lægemiddelformer.

Seksuelt overførte sygdomme forårsaget af *C. trachomatis*, *N. gonorrhé* eller *M. genitalium* (urethritis, cervicitis, kronisk prostatitis)

CHMP har gennemgået dataene, der understøtter benefit/risk-forholdet for azitromycin til behandling af disse sygdomme forårsaget af *C. trachomatis* og *N. gonorrhé*. Der blev også taget hensyn til disse, når de var forårsaget af *M. genitalium*, selv om det ikke specifikt var nævnt i allerede eksisterende indikationer.

Kliniske data viste, at azitromycin generelt er effektivt som en enkelt oral dosis på 2 g til behandling af akut gonokokrelateret urethritis/cervicitis. I den europæiske vejledning om diagnosticering og behandling af gonorrhé hos voksne (2020) anbefales det imidlertid, at azitromycin, når det anvendes til gonokokinfektioner, gives i kombination med ceftriaxon. Brugen af azitromycin som monoterapi til behandling af urogenitale infektioner forårsaget af *Neisseria gonorrhoeae* anbefales ikke, medmindre det er påvist, at organismen er følsom. Når der er adgang til umiddelbare laboratorieevalueringer (f.eks. gramfarvning) af uretrale prøver, omfatter empirisk behandling af gonokokrelateret urethritis ceftriaxon.

Som foreslået af IDWP fandt CHMP, at der bør tilføjes en advarsel i pkt. 4.4, så det fremgår, at *Neisseria gonorrhoeae* med stor sandsynlighed er resistent over for makrolider, herunder azitromycin. Azitromycin anbefales derfor ikke til behandling af ukompliceret gonorrhé og underlivsbetændelse, medmindre laboratorieresultaterne har bekræftet, at organismen er følsom over for azitromycin. Hvis patienten ikke behandles eller ikke behandles optimalt, kan denne tilstand medføre komplikationer såsom infertilitet og ektopisk graviditet. Der krydshenvises til dette i starten af pkt. 4.1, og selve advarslen krydshenviser til pkt. 5.1 i produktresuméet, hvor *Neisseria gonorrhoeae* er opført i tabellen over de organismer, for hvilke erhvervet resistens kan være et problem.

Hvad angår chlamydial urethritis/cervicitis, har tidligere studier og nyere data fra faglitteraturen vist, at en enkelt dosis azitromycin var lige så sikker og effektiv som et standardregime på 7 dage med doxycyclin.

Hvad angår kronisk prostatitis, vides azitromycin at vise *in vitro*-aktivitet mod *Chlamydia trachomatis*, og denne indikation bør i henhold til anbefalingen fra IDWP derfor begrænses til dette patogen. Virkningen blev også understøttet af de tilgængelige kliniske data.

Urethritis og cervicitis forårsaget af *M. genitalium* var ikke nævnt i indikationerne, men kan betragtes som en del af en bred indikation i nogle produktresuméer i form af "mycoplasmoser". På grundlag af de tilgængelige EU-behandlingsretningslinjer foreslog IDWP at medtage det udtrykkeligt i den godkendte indikation for disse azitromycinholdige lægemidler med passende lægemiddelform og -styrke, med et 5-dages behandlingsforløb. CHMP var dog ikke enig i dette i betragtning af de allerede høje

selektionsrater for resistensmutationer og nyere data, der tyder på nedsat virkning (Mitjà et al., 2023). Da testning for *M. genitalium* muligvis ikke er bredt tilgængelig, og på grund af den høje risiko for resistens i denne organisme, blev der desuden tilføjet en advarsel i pkt. 4.4 om, at samtidig urogenital infektion med *Mycoplasma genitalium* skulle udelukkes, inden behandling af urethritis og cervicitis forårsaget af *N. gonorrhoeae* eller *C. trachomatis* med enkeltdosisregimer blev overvejet.

I betragtning af de tilgængelige data om virkning i lyset af den kendte sikkerhedsprofil for azitromycin konkluderede CHMP, at benefit/risk-forholdet for azitromycin er positivt til behandling af urethritis og cervicitis forårsaget af *Chlamydia trachomatis* eller *Neisseria gonorrhoeae* (sidstnævnte i kombination med et andet passende antibakterielt middel (f.eks. ceftriaxon)) og kronisk prostatitis forårsaget af *Chlamydia trachomatis* for faste orale formuleringer hos voksne og unge på mindst 45 kg, dispergible tabletter hos voksne og unge på mindst 45 kg og flydende orale formuleringer hos voksne og unge på mindst 45 kg, der ikke kan synke faste lægemiddelformer.

Chancroid

Behandling af ukomplicerede infektioner i det urogenitale område forårsaget af *Haemophilus ducrei* med oralt azitromycin er tilstrækkeligt understøttet af de foreliggende data. CHMP konkluderede, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende azitromycin er positivt ved behandling af chancroid for faste orale formuleringer hos voksne og unge med en vægt på mindst 45 kg, dispergible tabletter hos voksne og unge med en vægt på mindst 45 kg og flydende orale formuleringer hos voksne og unge med en vægt på mindst 45 kg, som ikke kan synke faste lægemiddelformer.

Underlivsbetændelse (PID) i kombination med andre passende antibakterielle midler (f.eks. metronidazol).

Kliniske studier har vist en lignende effekt af azitromycin alene eller i kombination med underlivsbetændelse sammenlignet med andre antibiotika, men på baggrund af de nuværende kliniske retningslinjer er azitromycins rolle ved behandling af underlivsbetændelse begrænset, da det kun anbefales som led i alternative behandlingsregimer. Desuden anbefales monoterapi med azitromycin sjældent, og der er en generel tendens til at tilføje metronidazol til alle behandlingsregimer for underlivsbetændelse. Indikationen underlivsbetændelse er begrænset til voksne i betragtning af, at der ikke er nogen relevant brug af azitromycin til behandling af underlivsbetændelse hos børn under 12 år, og at sikkerheden og virkningen hos unge piger ikke er fastlagt.

Som forklaret ovenfor i forbindelse med andre seksuelt overførte sygdomme støttede CHMP i lyset af den øgede resistens, der er indberettet for *Neisseria gonorrhoeae*, forslaget fra IDWP om at medtage en sætning, der advarer mod empirisk behandling med azitromycin og understreger behovet for følsomhedstestning.

Hvis azitromycin anvendes til behandling af underlivsbetændelse (som kun anbefales som led i alternative regimer eller i meget specifikke situationer), bør behandlingen altid indledes intravenøst. Selv om produktresuméerne for den intravenøse formulering nævner mulighed for at skifte til orale formuleringer for at fortsætte behandlingen, fremgik underlivsbetændelse ikke under pkt. 4.1 i disse produktresuméer. I betragtning af de tilgængelige understøttende data fandt CHMP derfor, at produktresuméet for de orale formuleringer bør tilpasses, så det svarer til de eksisterende anbefalinger i produktresuméet for intravenøse formuleringer.

I betragtning af ovenstående og af de tilgængelige data om virkningen i lyset af den kendte sikkerhedsprofil for azitromycin bekræftede CHMP, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende azitromycin er positivt ved behandling af underlivsbetændelse i kombination med andre passende antibakterielle midler hos voksne for den intravenøse formulering, og som opfølgende behandling af intravenøs azitromycin for de faste orale formuleringer, herunder dispergible tabletter.

**Dissemineret infektion med *Mycobacterium avium* complex (DMAC) hos personer, der lever med fremskreden HIV-infektion, i kombination med ethambutol og
Profylakse mod infektion med *Mycobacterium avium* complex (MAC) hos personer, der lever med HIV med utilstrækkelig immungenoprettning.**

Disse indikationer forventes at forekomme meget sjældent i betragtning af de nuværende anbefalinger for behandling af HIV og tilgængeligheden af potente antiretrovirale regimer.

Test- og behandlingstilgangen med højpotente kombinerede antiretrovirale regimer har kraftigt reduceret sandsynligheden for opportunistiske infektioner takket være tilstrækkelig og vedvarende immungenoprettelse. Derfor anbefales profylakse ikke længere, hvis antiretroviral behandling er påbegyndt i henhold til EU's behandlingsretningslinjer (EACS, 2023). Hos de få patienter, der har multiresistente stammer uden optimal terapeutisk behandling, anses behovet for profylakse dog stadig at være relevant hos personer, der lever med HIV (PLWHIV) med CD4-tal på under 50 celler/ μ L, som fortsat er viræmiske ved antiretroviral behandling, hvorfor denne indikation bør begrænses til disse patienter.

I betragtning af den anbefalede dosering på 1 200 mg én gang om ugen til *profylakse* af MAC kræver dette, at styrken på 600 mg er tilgængelig. Da denne styrke imidlertid ikke er almindeligt tilgængelig, bør doseringen opdateres til 1 250 mg én gang om ugen (i tråd med EACS' retningslinjer version 12.0, oktober 2023) i de produktresuméer, der omfatter denne indikation, men mangler oplysninger om den passende styrke.

Hvad angår *behandling* af dissemineret MAC, viste de kliniske data, at azitromycin og claritromycin har en sammenlignelig virkning, og under hensyntagen til farmakokinetiske studier fandt CHMP, at en dosis på 500 mg eller 600 mg én gang dagligt ville være tilstrækkelig. Unge, der vejer mindst 45 kg, er inkluderet i pkt. 4.1 i produktresuméet for de faste orale azitromycinformuleringer i betragtning af, at virkningen kan ekstrapoleres fra voksne med samme vægt, mens virkningen af azitromycin til forebyggelse eller behandling af infektioner med MAC ikke er påvist hos børn.

De nuværende anbefalinger er azitromycin i en dosis på 500 eller 600 mg én gang dagligt i kombination med andre antimykobakterielle midler. Derfor bør doseringsanbefalingen i det pågældende produktresumé tilpasses de styrker, der er tilgængelige (dvs. ændret til 500 mg eller forblive 600 mg én gang dagligt).

Varigheden af behandlingen med azitromycin ved indikationen behandling og profylakse af MAC vil afhænge af forskellige patientspecifikke faktorer (f.eks. ART, CD4-celletal, sikkerhed og tolerabilitet ved azitromycinbehandling, andre opportunistiske infektioner), som den behandlende læge skal tage højde for. På baggrund af ovenstående og det faktum, at pkt. 4.2 indeholder følgende oplysninger: "Der bør tages hensyn til behandlingsregimerne, doserne og behandlingens varighed som anbefalet i opdaterede behandlingsretningslinjer for hver indikation." Længden af behandlingen med azitromycin ved disse to indikationer er ikke medtaget i punkt 4.2.

Desuden blev begge indikationer medtaget i produktresuméerne for flydende orale formuleringer hos voksne og unge på mindst 45 kg, men kun når de ikke kunne synke faste lægemiddelformer.

For børn under 12 år er sikkerheden og virkningen ved forebyggelse eller behandling af MAC ikke klarlagt. Baseret på pædiatriske farmakokinetiske data ville en dosis på 20 mg/kg svare til den voksne dosis på 1 200 mg, men med et højere C_{max} . Eftersom det i øjeblikket anbefales, at børn, der lever med HIV, indleder antiretroviral behandling, så snart diagnosen er stillet, og i betragtning af det potentielle behov for langvarig behandling med azitromycin, vil en indikation for profylakse eller behandling af MAC-infektion ikke blive anset for hensigtsmæssig for børn.

I lyset af ovenstående og i betragtning af de foreliggende data om virkning i lyset af den kendte sikkerhedsprofil for azitromycin konkluderede CHMP, at benefit/risk-forholdet for azitromycinholdige lægemidler er positivt for azitromycin, for så vidt angår:

- Behandling af dissemineret infektion med *Mycobacterium avium* complex (DMAC) hos personer, der lever med fremskreden HIV-infektion, i kombination med ethambutol
- Profylakse af infektioner med *Mycobacterium avium* complex (MAC) hos personer med HIV med utilstrækkelig immungenoprettelse.

Dette gælder for voksne og unge med en vægt på mindst 45 kg for 600 mg-tabletterne (og 500 mg-tabletterne, når det allerede er godkendt) samt for dispergible tabletter hos voksne og unge, der vejer mindst 45 kg, og for de flydende orale formuleringer hos voksne og unge, der vejer mindst 45 kg, og som ikke kan synke faste lægemiddelformer.

Benefit/risk-forholdet ved følgende indikationer for de orale formuleringer af azitromycin blev imidlertid anset for at være **negativt**, og de bør fjernes fra produktinformationen for de produkter, som de i øjeblikket indgår i:

Moderat akne vulgaris

Azitromycin var godkendt til denne indikation i meget få medlemsstater. Med tiden har brugen af antibiotika til behandling af akne dog ændret sig. På nuværende tidspunkt betragtes orale antibiotika generelt som en del af et behandlingsregime som anden- eller tredjelinjebehandling hos patienter, der ikke har responderet på tidligere behandlinger. Der foreligger data, der tyder på en vis virkning ved behandling af moderat akne vulgaris med azitromycin, men brugen i 9-12 uger og derved har været forbundet med makrolidresistens hos *C. acnes*, som indgår i hudens normale mikrobiota, og forstyrrelser af sidstnævnte. CHMP bemærkede, at azitromycin i henhold til de gældende amerikanske retningslinjer, som IDWP også henviser til, nok kun spiller en mindre rolle ved behandling af moderat akne, når tetracykliner såsom doxycyclin eller minocyclin ikke er egnede. Sardana et al. 2021 anbefalede at begrænse brugen af oral azitromycin mod akne på grund af risikoen for resistens, indikationerne for azitromycin til vigtige infektionssygdomme og evidens for ringe effekt ved aknebehandling. Ifølge forfatterne anbefales det derfor at bruge ikke-antibiotiske behandlinger.

I betragtning af, at det terapeutiske landskab har ændret sig i retning af ikke-antimikrobielle behandlinger, risikoen ved langsigtet behandling med hensyn til selektion med henblik på resistens (understøttet af nyere data om følsomhed) og den utilstrækkelige dokumentation til støtte for denne indikation konkluderede CHMP efter IDWP's anbefaling, at benefit/risk-forholdet for azitromycinholdige lægemidler til behandling af moderat akne vulgaris er negativt.

Eradikation af *Helicobacter pylori*

Behandlingen af *H. pylori*-infektioner er veletableret i de eksisterende terapeutiske retningslinjer og er i nyere tid hovedsagelig baseret på en bismuth quadruple-behandling (dvs. PPI, bismuth, tetracyclin og metronidazol) til empirisk førstelinjebehandling. Azitromycin er ikke opført i europæiske eller internationale behandlingsretningslinjer for infektion med *H. pylori*. Denne indikation var godkendt i to medlemsstater. Der bør anvendes behandlingsregimer, hvor der er opnået en eradikationsrate på mindst $\geq 80\%$ i intention-to-treat (ITT)-analyse i randomiserede, kontrollerede behandlingsforsøg.

Hidtil har den kliniske påvisning til støtte for brug af makrolider til en sådan indikation kun været baseret på claritromycin, som er den unikke makroliddel af de terapeutiske retningslinjer for denne indikation. På grund af udformningen af SUM-AD-05-97-HR-2-studiet, der omfattede behandling med azitromycin i begge arme og således ikke sammenlignede azitromycin med en anerkendt standardbehandling uden azitromycin, anses dette studie ikke for at være tilstrækkeligt til at

understøtte virkningen af azitromycin til eradikation af *H. pylori*. Selv om der foreligger data om den kliniske virkning af azitromycin som led i et behandlingsregime for eradikation af *H. pylori*, viser en gennemgang af nyere faglitteratur, at heterogeniteten af kombinationer, doser og behandlingsvarigheder på tværs af de offentliggjorte studier (med eradikationsrater fra 15 til 90 %) er således, at en eradikationsrate ≥ 80 % for azitromycin som led i et behandlingsregime for eradikation af *H. pylori* ikke kan anses for at være tilstrækkeligt påvist. Alt i alt foreligger der ikke tilstrækkelig mikrobiologisk eller klinisk dokumentation fra randomiserede kontrollerede studier til at understøtte virkningen af azitromycin ved indikationen "gastroduodenale infektioner forårsaget af *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)".

I lyset af ovenstående og i betragtning af den stigende resistensrate for claritromycin til behandling af *H. pylori* og den høje krydsresistens mellem makrolider vurderede CHMP efter anbefaling fra IDWP, at benefit/risk-forholdet for azitromycin til behandling af *H. pylori*-infektioner var negativt.

Forebyggelse af eksacerbationer af eosinofil og ikke-eosinofil astma

Der er gennemført forskellige kliniske forsøg, herunder med andre regimer, for at understøtte brugen af azitromycin til denne indikation, med modstridende resultater. Denne indikation blev oprindeligt godkendt i meget få medlemsstater på grundlag af et randomiseret og dobbeltblindet studie, der evaluerede dette regime som tillæg til forebyggelse af eksacerbationer af eosinofil og ikke-eosinofil astma hos voksne patienter med symptomatisk astma, som allerede er i behandling med middelhøje og høje doser af inhalerede glucokortikosteroider og en langtidsvirkende β -2-agonist. To nyere systematiske gennemgange og metaanalyser af randomiserede kontrollerede forsøg har imidlertid konkluderet, at tillægsbehandling med azitromycin ikke var effektiv til behandling af astmaeksacerbationer og andre relevante endepunkter.

CHMP konkluderede derfor – efter IDWP's anbefaling – at benefit/risk-forholdet for azitromycin til forebyggelse af eksacerbationer af eosinofil og ikke-eosinofil astma er negativt.

Andre ændringer

CHMP fandt også, at der var behov for forskellige andre ændringer i produktinformationen for azitromycinholdige lægemidler til systemisk brug.

Ud over de fremhævede ændringer ovenfor blev afsnittet om dosering og administration revideret yderligere for at give ordinerende læger passende og ajourført vejledning om anvendelsen af azitromycin. CHMP gennemgik de foreliggende data og harmoniserede de kontraindikationer, der er forbundet med brugen af azitromycin.

CHMP gennemgik desuden de eksisterende data om bivirkninger og eksponering under graviditet, der er observeret ved anvendelse af azitromycin, og fremlagde revisioner til pkt. 4.6 og 4.8 i overensstemmelse med PRAC's anvisninger.

Andre ændringer, der anses for nødvendige i produktinformationen, er ajourføringer af interaktioner, oplysninger om utilsigtede hændelser og prævalensen af resistens over for azitromycin i organismer, der er relevante for de indikationer, for hvilke benefit/risk-forholdet anses for at være positivt.

Desuden blev der i produktresuméets pkt. 5.1 fjernet oplysninger, der anbefaler anvendelse af azitromycin til behandling af malaria baseret på studier hos børn (PT/W/0007/pdWS/001). I betragtning af, at azitromycin ikke anbefales til behandling af malaria i henhold til gældende behandlingsvejledninger og den lave forsøgsaktivitet til vurdering af azitromycin til malaria, konkluderede CHMP, at risikoen for brug off-label var lav. Derfor er oplysningerne om de negative studieresultater ikke længere relevante for ordinerende læger.

Indlægssedlen blev ændret i overensstemmelse hermed.

Indehaverne af markedsføringstilladelserne mindes også om, at de skal ajourføre produktinformationen, herunder ordlyden vedrørende hjælpestoffer med kendt virkning samt anvisninger for rekonstituering og administration, navnlig af pulver til oral suspension i flaske.

Konklusion

Overordnet fandt CHMP, at benefit/risk-forholdet for azitromycinholdige lægemidler til systemisk anvendelse fortsat er positivt under forudsætning af, at de vedtagne ændringer indføres i produktinformationen.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP) behandlede proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for azitromycinholdige lægemidler til systemisk anvendelse.
- CHMP gennemgik samtlige tilgængelige data, herunder fra kliniske studier, farmakokinetiske studier, farmakodynamiske studier, epidemiologiske studier, følsomhedstestning, videnskabelig litteratur og indberetninger efter markedsføring, som indehaverne af markedsføringstilladelse havde indsendt skriftligt, samt resultatet af en høring af arbejdsgruppen vedrørende infektionssygdomme og Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC).
- CHMP konkluderede, at indikationerne bør revideres, men at virkningen af azitromycinholdige lægemidler til systemisk anvendelse fortsat opvejer risiciene i forskellige aldersgrupper afhængigt af indikationer og med særlige formuleringer ved behandling af:
 - Akut streptokoktonsillitis og pharyngitis
 - Akut bakteriel sinusitis
 - Akut bakteriel otitis media
 - Samfundserhvervet lungebetændelse
 - Akutte bakterieinfektioner i huden og det underliggende væv
 - Erythema migrans (tidlig lokaliseret Lyme-sygdom)
 - Periodontale abscesser og periodontitis
 - Uretritis og cervicitis forårsaget af *Chlamydia trachomatis*
 - Uretritis og cervicitis forårsaget af *Neisseria gonorrhoeae* i kombination med et andet passende antibakterielt middel (f.eks. ceftriaxon)
 - Kronisk prostatitis forårsaget af *Chlamydia trachomatis*
 - Chankroid
 - Dissemineret infektion med *Mycobacterium avium* complex (DMAC) hos personer, der lever med fremskreden HIV-infektion, i kombination med ethambutol
 - Akutte eksacerbationer af kronisk bronkitis
 - Underlivsbetændelse i kombination med andre passende antibakterielle midler (f.eks. metronidazol)

og til profylakse af infektion med *Mycobacterium avium* complex (MAC) hos personer, der lever med HIV, med utilstrækkelig immungenoprettelse.

- På baggrund af udviklingen i behandlingsstandarderne og betænelighederne vedrørende selektion med hensyn til resistens ved langtidsbehandling fandt CHMP, at de foreliggende data ikke viser et positivt benefit/risk-forhold for azitromycinholdige lægemidler til systemisk brug ved behandling af (moderat) akne vulgaris og gastroduodenale infektioner forårsaget af *Helicobacter pylori*. De seneste data rejser endvidere alvorlig tvivl om virkningen af azitromycin til forebyggelse af eksacerbationer af eosinofil og ikke-eosinofil astma, og CHMP konkluderede, at benefit/risk-forholdet også er negativt ved denne indikation.
- CHMP fandt, at der bør indføres nye advarsler vedrørende potentialet for resistens generelt samt behovet for følsomhedstest forud for behandling af seksuelt overførte infektioner og udelukkelse af visse patogener før behandling af nogle af disse infektioner. Særlige advarsler og forsigtighedsregler blev også harmoniseret.
- CHMP fandt, at det var nødvendigt at revidere doseringsregimet for azitromycinholdige lægemidler til systemisk brug for streptokoktonsillitis og erythema migrans, og de forskellige godkendte indikationer og patientunderpopulationer blev justeret. Desuden blev behovet for at tage behandlingsretningslinjer i betragtning fremhævet.
- CHMP gennemgik også de eksisterende data om bivirkninger, der er iagttaget ved anvendelse af azitromycinholdige lægemidler til systemisk brug, og konkluderede, at de nødvendige opdateringer skulle afspejle dataene korrekt.
- Endelig anbefalede CHMP at opdatere afsnittet om bivirkninger og anbefalingerne vedrørende graviditet og amning i produktinformationen, så de afspejler de foreliggende kliniske og ikke-kliniske data om eksponering under graviditet. Interaktionerne samt de farmakokinetiske og farmakodynamiske data i produktinformationen skulle også opdateres.

CHMP's udtalelse

På baggrund af ovenstående vurderer CHMP, at benefit/risk-forholdet for azitromycinholdige lægemidler til systemisk brug fortsat er positivt under forudsætning af, at de vedtagne ændringer indføres i produktinformationen. CHMP anbefaler derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende azitromycin til systemisk brug.