

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Die verfügbaren Verbrauchsdaten zeigen, dass die Verwendung von Azithromycin in den letzten Jahren, auch während der COVID-19-Pandemie, zugenommen hat. Gleichzeitig ist es in der WATCH-Kategorie der WHO enthalten, in der es heißt: *„Diese Arzneimittel sollten als Hauptziele von Programmen für den verantwortungsvollen Umgang und zur Überwachung priorisiert werden“*. Parallel dazu nimmt die weltweite Prävalenz von Azithromycin-Resistenzen bei mehreren für die zugelassenen Indikationen relevanten Erregern zu.

Darüber hinaus bestehen erhebliche Unterschiede zwischen den Produktinformationen von Azithromycin-haltigen Arzneimitteln in der EU/im EWR, insbesondere bei den zugelassenen Indikationen und der Dosierung, aber auch in anderen Abschnitten der Produktinformation. Mehrere Indikationen könnten als zu weit gefasst angesehen werden, was eine übermäßige Anwendung und die Entwicklung von Resistenzen begünstigen könnte. Außerdem stehen diese Indikationen nicht im Einklang mit der Empfehlung in der aktuellen Leitlinie der EMA zur Bewertung von Arzneimitteln für die Behandlung bakterieller Infektionen (CPMP/EWP/558/95 Rev. 3).

Im Rahmen dieses Befassungsverfahrens überprüfte der CHMP alle verfügbaren Daten in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit der zugelassenen Indikationen für intravenöse und orale Azithromycin-haltige Arzneimittel kritisch, u. a. aus klinischen Studien, pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Studien, epidemiologischen Studien, Empfindlichkeitstests, wissenschaftlicher Literatur und Berichten nach dem Inverkehrbringen, Informationen zur Entwicklung von Resistenzen gegen Krankheitserreger, die für die zugelassenen Indikationen in der EU relevant sind, und einer Risikobewertung zur Wahrscheinlichkeit einer Resistenzentwicklung während der Behandlung sowie Empfehlungen in den aktuellen nationalen und europäischen Therapieleitlinien, da 1) Azithromycin von der WHO in die WATCH-Kategorie eingestuft wurde, 2) Daten auf eine übermäßige Anwendung von systemischem Azithromycin hindeuten und 3) eine erhöhte Resistenz gegen Azithromycin in der EU festgestellt wurde. Der CHMP konsultierte auch die Arbeitsgruppe für Infektionskrankheiten (IDWP) und den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC).

Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung

In Bezug auf die potenzielle Notwendigkeit, die Indikationen für Azithromycin auf die Second-line-Anwendung zu beschränken, wies die IDWP darauf hin, dass zum einen der Standardsatz in Abschnitt 4.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels *„Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung antibakteriell wirksamer Substanzen sind zu beachten.“* ausreichend auf die Notwendigkeit der Konsultation nationaler oder internationaler Therapieleitlinien sowie verfügbarer regionaler/nationaler Informationen über antimikrobielle Resistenz durch verschreibende Ärzte bei der Auswahl eines antibakteriellen Mittels eingeht. Andererseits wurde festgestellt, dass dieser Standardsatz seit vielen Jahren in die Zusammenfassung der Merkmale von Azithromycin-haltigen Produkten aufgenommen wird und dass die Verbrauchsdaten dennoch darauf hindeuten, dass Azithromycin zu breit eingesetzt und zu häufig verschrieben wird und in einigen Mitgliedstaaten eine zunehmende Resistenz von Bakterien gegen Azithromycin festgestellt wurde. Angesichts der geringen Sicherheitsbedenken und der Tatsache, dass kein durchschnittlicher Resistenzschwellenwert, über dem eine First-line-Indikation nicht mehr angemessen wäre, zuverlässig festgelegt werden kann, war der CHMP jedoch der Ansicht, dass die derzeitigen Daten nicht ausreichen, um eine Beschränkung der Indikationen auf die Second-line-Therapie zu stützen. Um die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung Azithromycin-haltiger Arzneimittel in ihren nachstehend aufgeführten therapeutischen Anwendungsgebieten aufrechtzuerhalten, wurde es als angemessener erachtet, den folgenden Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmen: *„Risiko für die Entwicklung von Resistenzen: Azithromycin könnte die Entwicklung einer Resistenz begünstigen, das es nach Behandlungsende über einen langen Zeitraum in abnehmender*

Konzentration im Plasma und in den Geweben verbleibt (siehe Abschnitt 5.2). Die Behandlung mit Azithromycin sollte nur nach einer sorgfältigen Bewertung des Nutzens und der Risiken unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzprävalenz eingeleitet werden sowie nur dann, wenn bevorzugte Behandlungsschemata nicht angezeigt sind." Dies wird durch entsprechende Ausführungen in Abschnitt 5.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels auf der Grundlage der vorhandenen Daten ergänzt.

Darüber hinaus wird der folgende Satz in Abschnitt 4.2 aufgenommen, der für alle Indikationen von Bedeutung ist, insbesondere jedoch im Fall von sexuell übertragbaren Krankheiten (aufgrund der raschen Veränderungen im Behandlungsumfeld und der Auswirkungen, die Behandlungsversagen im Hinblick auf die öffentliche Gesundheit haben können): *„Die Behandlungsschemata, die Dosierungen und die Behandlungsdauer gemäß den aktualisierten Therapieleitlinien für jede Indikation sind zu beachten."*

Nach Prüfung aller verfügbaren Daten und unter Berücksichtigung der aktuellen Empfehlungen entsprechend den klinischen Leitlinien kam der CHMP insgesamt zu dem Schluss, dass Azithromycin in den meisten Anwendungsgebieten weiterhin eine wichtige therapeutische Option ist. Der CHMP gelangte zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Azithromycin-haltigen Arzneimitteln zur systemischen Anwendung in den folgenden therapeutischen Indikationen **positiv** ist, einige von ihnen jedoch wie folgt umformuliert werden müssen:

Infektionen der unteren Atemwege (Lower Respiratory Tract Infections, LRTI)

Der CHMP überprüfte die Daten im Zusammenhang mit dieser weit gefassten Indikation, um sie zu präzisieren und anzugeben, für welche konkrete Erkrankung das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Azithromycin positiv ist.

Ambulant erworbene Pneumonie (CAP)

Zwar gibt es ausreichende Nachweise für die Wirksamkeit von oral verabreichtem Azithromycin in allen Populationen, allerdings liegen für die intravenöse Formulierung in Bezug auf pädiatrische Patienten mit Ambulant erworbener Pneumonie keine klinischen Daten vor. Daher vertritt der CHMP die Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Azithromycin-haltige Arzneimittel in der CAP-Indikation in folgenden Fällen positiv ausfällt: feste orale Formulierungen bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, lösliche Tabletten bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, flüssige orale Formulierungen bei pädiatrischen Patienten ab 6 Monaten mit einem Körpergewicht unter 45 kg sowie Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, die keine festen Arzneimittel schlucken können, und intravenöse Formulierungen bei Erwachsenen.

In Bezug auf atypische Pneumonie stimmte der CHMP den Schlussfolgerungen des IDWP zu, dass der Begriff „ambulant erworbene Pneumonie“ sowohl atypische als auch typische Organismen abdeckt und daher atypische Pneumonie nicht in dem Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels angegeben werden muss.

Akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis (AECB)

Der CHMP stimmte der IDWP zu, dass Azithromycin bei der Behandlung von AECB wirksam ist, forderte jedoch, die AECB-Indikation nur auf Erwachsene zu beschränken, da diese Krankheit fast ausschließlich bei Erwachsenen diagnostiziert wird. Unter Berücksichtigung der verfügbaren Daten zur Wirksamkeit im Lichte des bekannten Sicherheitsprofils für Azithromycin ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Azithromycin-haltigen Arzneimitteln in der AECB-Indikation daher in folgenden Fällen positiv: feste orale Formulierungen bei Erwachsenen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, lösliche Tabletten bei Erwachsenen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg und flüssige orale Formulierungen bei Erwachsenen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, die keine festen Arzneimittel schlucken können.

Andere LRTI

Die in der Produktinformation zu Beginn dieses Verfahrens angegebene Indikation „akute Bronchitis“ wird durch den weiten Begriff LRTI abgedeckt. Neuere Bewertungen lieferten jedoch begrenzte Erkenntnisse und zeigten nur einen geringen Nutzen hinsichtlich Husten und Aktivitätsniveau bei Patienten mit akuter Bronchitis. Aktuelle Leitlinien legen nahe, dass Erwachsenen oder Kindern mit akuter Bronchitis allgemeine Antibiotika einschließlich Azithromycin nicht routinemäßig verordnet werden sollten.

In Bezug auf eine „Exazerbation bei Bronchiektase (AEB)“ wurde dies anfänglich in der Produktinformation nicht ausdrücklich erwähnt. Ferner sind Makrolid-Antibiotika nicht unter den empfohlenen Arzneimitteln zur Behandlung von AEB in den Europäischen Leitlinien zur Behandlung von Infektionen der unteren Atemwege bei Erwachsenen (Woodhead et al. 2005). Stattdessen wird in den Leitlinien der European Respiratory Society (ERS) für die Behandlung von Bronchiektasen bei Erwachsenen (Polverino et al. 2017) eine langfristige Behandlung mit Makroliden unter bestimmten Umständen vorgeschlagen. Diese fällt jedoch nicht unter die derzeit genehmigten Dosierungsschemata und kann zu einer hohen Makrolidresistenz führen.

Daher war der CHMP im Einklang mit der Empfehlung der IDWP der Ansicht, dass der Wortlaut der LRTI-Indikationen auf AECB und CAP (einschließlich atypischer Pneumonie) beschränkt werden sollte.

Infektionen der oberen Atemwege (Upper Respiratory Tract Infections, URTI)

Im Rahmen dieser weit gefassten Indikation überprüfte der CHMP die für Streptokokken-Infektionen der oberen Atemwege relevanten Daten in Studien zu Tonsillitis, Pharyngitis und bakterieller Sinusitis, um sie zu präzisieren und anzugeben, für welche konkrete Erkrankung das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Azithromycin positiv ist.

Akute Streptokokken-Tonsillitis und -Pharyngitis

Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Azithromycin-haltige Arzneimittel zur Behandlung akuter Streptokokken-Tonsillitis und -Pharyngitis in folgenden Fällen positiv bleibt: feste orale Formulierungen bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, lösliche Tabletten bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, flüssige orale Formulierungen bei pädiatrischen Patienten ab 6 Monaten mit einem Körpergewicht unter 45 kg sowie bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Gewicht von mindestens 45 kg, die keine festen Arzneimittel schlucken können. In den durchgeführten pädiatrischen Studien zeigte sich jedoch, dass das Dosierungsschema von 10 mg/kg über einen Zeitraum von 3 Tagen ein vergleichbares klinisches Ansprechen bewirkte, allerdings weniger Bakterien abtötete als das Dosierungsschema von 12 mg/kg über einen Zeitraum von 5 Tagen. Daher ist das Dosierungsschema von 10 mg/kg über 3 Tage aus Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu streichen. Für die Behandlung der akuten Streptokokken-Pharyngotonsillitis sollten daher lediglich die beiden Schemata 20 mg/kg über 3 Tage bzw. 12 mg/kg über 5 Tage bestehen bleiben.

Akute bakterielle Sinusitis

Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Azithromycin-haltige Arzneimittel zur Behandlung akuter bakterieller Sinusitis in folgenden Fällen positiv ist: feste orale Formulierungen bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, lösliche Tabletten bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, flüssige orale Formulierungen bei pädiatrischen Patienten ab 6 Monaten und mit einem Körpergewicht unter 45 kg sowie bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, die keine festen Arzneimittel schlucken können.

Akute Otitis media

Daten aus randomisierten klinischen Studien, mikrobiologische Daten und Daten aus der Literatur weisen darauf hin, dass Azithromycin in der Behandlung akuter Otitis media bei Kindern wirksam und mit Amoxicillin oder Amoxicillin/Clavulansäure vergleichbar ist.

Da akute Otitis media bei Erwachsenen selten auftritt und die Komplikationen schwerwiegend sein können, erscheint es ratsam, alle erwachsenen Patienten zusätzlich zu einer Schmerztherapie mit Antibiotika zu behandeln. In den wenigen veröffentlichten verfügbaren Daten werden Amoxicillin oder Amoxicillin/Clavulansäure gefolgt von Cephalosporinen als Erstlinientherapien empfohlen.

Amoxicillin scheint in den aktuellen Therapieleitlinien durchweg als Arzneimittel der ersten Wahl auf. Die Kombination mit Clavulansäure ist nur in Regionen mit erhöhter β -Lactamasebildung durch *Haemophilus influenzae* oder *Moraxella catarrhalis* erforderlich. In den aktuellen klinischen Leitlinien werden Makrolide wie Azithromycin nur für Patienten mit Penicillinallergien in Betracht gezogen.

Es sollte beachtet werden, dass Azithromycin zu den häufig von Kinderärzten verschriebenen Antibiotika zählt, insbesondere bei Atemwegsinfektionen und akuter Otitis media. Der Grund dafür ist, dass Azithromycin ein günstiges Nebenwirkungsprofil aufweist und Kindern leicht als Suspension zum Einnehmen verabreicht werden kann, mit einmal täglicher Dosierung über eine relativ kurze Behandlungsdauer (3 bis 5 Tage). Die Entscheidung, ob ein Antibiotikum überhaupt zur Behandlung der akuten bakteriellen Otitis media bei Kindern angewendet werden soll, ist jedoch sorgfältig abzuwägen. Aufgrund der hohen Spontanheilungsrate (fast 80 %) bei akuter Otitis media unter Kindern und Jugendlichen muss der Nutzen einer Antibiotikatherapie individuell gegen die Risiken abgewogen werden, einschließlich des Risikos der Selektion resistenter Bakterien, sowohl auf individueller als auch auf gesellschaftlicher Ebene. Die Hauptprobleme bei der Anwendung von Azithromycin zur Behandlung der akuten Otitis media sind jedoch das wiederholte Auftreten resistenter Pneumokokken-Stämme und eine suboptimale klinische Wirksamkeit gegen *H. influenzae*, gemessen an der bakteriellen Eradikation im Mittelohrsekret (Ovetchkine et al. 2013). Es wurden hohe und steigende Resistenzraten von über 30 % für Infektionen beschrieben, die durch *Streptococcus pneumoniae*-Isolate gegen Makrolide, einschließlich Azithromycin, verursacht werden, während der CHMP feststellte, dass *Streptococcus pneumoniae* die häufigsten bakteriellen Erreger von AOM bei Kindern und Erwachsenen sind.

In Anbetracht der oben dargelegten Aspekte wurde keine weitere Einschränkung in Abschnitt 4.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für erforderlich erachtet; stattdessen wurde ein neuer Warnhinweis zu Resistenzen in Abschnitt 4.4 ergänzt. Angesichts der verfügbaren Daten zur Wirksamkeit im Lichte des bekannten Sicherheitsprofils für Azithromycin und gemäß der Empfehlung der IDWP gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Azithromycin-haltiger Arzneimittel bei der Behandlung akuter bakterieller Otitis media in folgenden Fällen positiv bleibt: feste orale Formulierungen bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, lösliche Tabletten bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, flüssige orale Formulierungen bei pädiatrischen Patienten ab 6 Monaten mit einem Körpergewicht unter 45 kg sowie bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, die keine festen Arzneimittel schlucken können.

Der CHMP stellte allerdings fest, dass die Prophylaxe/Behandlung von wiederkehrender akuter Otitis media, die zuvor nicht als Teil der Indikationen angegeben war, in den klinischen Leitlinien nicht empfohlen wurde. Angesichts der begrenzten Daten, die die Anwendung von Azithromycin zur Prophylaxe/Behandlung wiederkehrender akuter Otitis media stützen, und in Anlehnung an die von der IDWP für diese Indikation vorgeschlagene Formulierung wurde beschlossen, diesen Punkt aus der Indikation „akute Otitis media“ zu streichen.

Akute bakterielle Haut- und Hautstrukturinfektionen (ABSSSI)

Angesichts der verfügbaren Daten zur Wirksamkeit im Lichte des bekannten Sicherheitsprofils für Azithromycin gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Azithromycin-haltiger Arzneimitteln in der ABSSSI-Indikation in folgenden Fällen positiv ist: feste orale Formulierungen bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, lösliche Tabletten bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, flüssige orale Formulierungen bei pädiatrischen Patienten ab 6 Monaten mit einem Körpergewicht unter 45 kg sowie bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, die keine festen Arzneimittel schlucken können. In Abschnitt 5.1 wird *S. aureus* unter den Organismen aufgeführt, bei denen die erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann, jedoch wurde, wie oben erläutert, in Abschnitt 4.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels keine zusätzliche Beschränkung als erforderlich erachtet, da in Abschnitt 4.4 ein neuer Warnhinweis zur Resistenz ergänzt wurde.

Erythema migrans (frühe lokalisierte Lyme-Borreliose)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Daten zur Wirksamkeit im Lichte des bekannten Sicherheitsprofils für Azithromycin gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Azithromycin-haltiger Arzneimittel bei der Behandlung von Erythema migrans (frühe lokalisierte Lyme-Borreliose) in folgenden Fällen positiv bleibt: feste orale Formulierungen bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, lösliche Tabletten bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, flüssige orale Formulierungen bei pädiatrischen Patienten ab 6 Monaten mit einem Körpergewicht unter 45 kg sowie bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, die keine festen Arzneimittel schlucken können. Des Weiteren war der CHMP der Ansicht, dass die Behandlungsdauer in den Dosierungsempfehlungen in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von 5 auf 10 Tage verlängert werden sollte, da jüngere Studien und neuere EU- und US-amerikanische Therapieleitlinien eine längere Behandlungsdauer mit Azithromycin bei Erythema migrans empfehlen.

Parodontalabszesse und Parodontitis

Der CHMP überprüfte die Daten im Zusammenhang mit dieser weit gefassten Indikation für Zahn- und Mundinfektionen, um sie zu präzisieren und anzugeben, für welche konkrete(n) Erkrankung(en) das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Azithromycin positiv ist. Die Indikation „Zahninfektionen“ war in einigen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels enthalten, während „Parodontalabszesse und Parodontitis“ bereits in anderen Produktinformationen enthalten war. Die meisten klinischen Studien betrafen Parodontalabszesse und Parodontitis. Insgesamt gelangte der CHMP im Bereich der Zahninfektionen in Übereinstimmung mit der IDWP zu dem Schluss, dass die Azithromycin-haltigen Arzneimittel in Bezug auf die Indikationen „Parodontalabszesse und Parodontitis“ wirksam sind.

In den Leitlinien wurde allerdings darauf hingewiesen, dass Antibiotika nur als Ergänzung zum mechanischen Débridement angewendet werden sollten und dass eine gute Mundhygiene für den langfristigen Erfolg entscheidend ist; daher sollten Ärzte die lokalen offiziellen Leitlinien gemäß der Empfehlung in Abschnitt 4.1 konsultieren. Darüber hinaus wurde die begrenzte antibakterielle Wirkung von Azithromycin gegen Organismen der *Bacteroides fragilis*-Gruppe hervorgehoben. Aus diesem Grund wurde *Bacteroides* spp. in die Liste der Organismen aufgenommen, bei denen die erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann (Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

In Anbetracht der vorstehenden Ausführungen und unter Berücksichtigung der verfügbaren Daten zur Wirksamkeit im Lichte des bekannten Sicherheitsprofils für Azithromycin gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Azithromycin-haltiger Arzneimittel bei der Behandlung von Parodontalabszessen und Parodontitis in folgenden Fällen positiv ist: feste orale Formulierungen bei

Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, lösliche Tabletten bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, flüssige orale Formulierungen bei pädiatrischen Patienten ab 6 Monaten mit einem Körpergewicht unter 45 kg sowie bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, die keine festen Arzneimittel schlucken können.

Sexuell übertragbare Krankheiten, verursacht durch *C. trachomatis*, *N. gonorrhoea* oder *M. genitalium* (Urethritis, Cervicitis, chronische Prostatitis)

Der CHMP überprüfte die Daten im Zusammenhang mit dem Nutzen-Risiko-Verhältnis von Azithromycin bei der Behandlung dieser durch *C. trachomatis* und *N. gonorrhoea* verursachten Erkrankungen. Auch durch *M. genitalium* verursachte Infektionen wurden dabei berücksichtigt, obwohl dieser Erreger in den bestehenden Indikationen nicht ausdrücklich genannt war.

Klinische Daten belegen, dass Azithromycin als einmalige orale Dosis von 2 g bei gonorrhöischer Urethritis/Cervicitis in der Regel wirksam ist. Die Europäische Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Gonorrhoe bei Erwachsenen (2020) empfiehlt jedoch, Azithromycin bei gonorrhöischen Infektionen in Kombination mit Ceftriaxon zu verabreichen. Eine Monotherapie mit Azithromycin zur Behandlung von Urogenitalinfektionen, die durch *Neisseria gonorrhoeae* verursacht werden, wird nur dann empfohlen, wenn eine Empfindlichkeit des Erregers nachgewiesen wurde. Wenn eine sofortige labordiagnostische Auswertung (z. B. Gram-Färbung) von Harnröhrenabstrichen möglich ist, beinhaltet die empirische Behandlung der gonorrhöischen Urethritis zusätzlich Ceftriaxon.

In Übereinstimmung mit der IDWP war der CHMP der Auffassung, dass in Abschnitt 4.4 ein Warnhinweis hinzugefügt werden sollte, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass *Neisseria gonorrhoeae* sehr wahrscheinlich gegen Makrolide, einschließlich Azithromycin, resistent ist. Daher wird Azithromycin für die Behandlung von unkomplizierter Gonorrhoe und Beckenentzündungskrankheit nur dann empfohlen, wenn die Empfindlichkeit des Erregers gegenüber Azithromycin anhand von Laboruntersuchungen bestätigt wurde. Bei ausbleibender oder unzureichender Behandlung kann die Erkrankung zu Spätfolgen wie Unfruchtbarkeit und Eileiterschwangerschaft führen. Auf die Aussage wird am Anfang von Abschnitt 4.1 Bezug genommen, und der Warnhinweis selbst verweist auf Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Dort ist *Neisseria gonorrhoeae* in der Liste mit den Organismen aufgeführt, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann.

In Bezug auf die durch Chlamydien verursachte Urethritis/Cervicitis belegen frühere Studien und neuere Erkenntnisse aus der Literatur, dass eine Einzeldosis Azithromycin genauso sicher und wirksam ist wie eine 7-tägige Standard-Behandlung mit Doxycyclin.

Hinsichtlich der chronischen Prostatitis ist bekannt, dass Azithromycin eine *In-vitro*-Aktivität gegen *Chlamydia trachomatis* zeigt. Daher sollte diese Indikation gemäß den Empfehlungen des IDWP auf diesen Erreger beschränkt werden. Die Wirksamkeit wurde auch durch die verfügbaren klinischen Daten gestützt.

Obwohl durch *M. genitalium* verursachte Urethritis und Cervicitis in den Indikationen nicht erwähnt wurden, können sie als Teil einer weit gefassten Indikation betrachtet werden, die in einigen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels in Form von „Mykoplasmosen“ enthalten ist. Basierend auf den verfügbaren EU-Therapieleitlinien schlug die IDWP vor, diese Infektion ausdrücklich in die zugelassene Indikation für Azithromycin-haltige Arzneimittel mit geeigneter Darreichungsform und Stärke aufzunehmen – mit einer 5-tägigen Behandlungsdauer. Dies wurde vom CHMP in Anbetracht der bereits hohen Selektionsraten für Resistenzmutationen und neuerer Daten, die auf eine reduzierte Wirksamkeit hindeuten, jedoch nicht unterstützt (Mitjà et al. 2023). Zudem wurde – da Tests auf *M. genitalium* möglicherweise nicht allgemein verfügbar sind und ein hohes Risiko für die

Entwicklung von Resistenzen bei diesem Erreger besteht – in Abschnitt 4.4 ein Warnhinweis aufgenommen. Vor der Behandlung einer durch *N. gonorrhoeae* oder *C. trachomatis* verursachten Urethritis bzw. Cervicitis mit einer Azithromycin-Einzeldosis, sollte demnach eine gleichzeitige urogenitale Infektion mit *Mycoplasma genitalium* ausgeschlossen werden.

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Daten zur Wirksamkeit im Lichte des bekannten Sicherheitsprofils für Azithromycin gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Azithromycin-haltiger Arzneimittel zur Behandlung von Urethritis und Cervicitis, die durch *Chlamydia trachomatis* oder *Neisseria gonorrhoeae* (bei letzterem Erreger in Kombination mit einem anderen geeigneten antibakteriellen Mittel, z. B. Ceftriaxon), und von chronischer Prostatitis, die durch *Chlamydia trachomatis* verursacht wird, in folgenden Fällen positiv ist: feste orale Formulierungen bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, lösliche Tabletten bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg sowie flüssige orale Formulierungen bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, die keine festen Arzneimittel schlucken können.

Weicher Schanker

Die Behandlung unkomplizierter, durch *Haemophilus ducreyi* verursachter Infektionen des Urogenitaltrakts mit oral verabreichtem Azithromycin wird durch die verfügbaren Daten ausreichend untermauert. Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Azithromycin-haltiger Arzneimittel bei der Behandlung des weichen Schankers in folgenden Fällen positiv ist: feste oralen Formulierungen bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, lösliche Tabletten bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg und flüssige orale Formulierungen bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, die keine festen Arzneimittel schlucken können.

Beckenentzündungskrankheit (PID) in Kombination mit anderen geeigneten antibakteriellen Mitteln (z. B. Metronidazol).

Klinische Studien zeigten, dass Azithromycin – allein oder zusammen mit anderen Arzneimitteln – bei der Behandlung der PID ähnlich wirksam ist wie andere Antibiotika. Allerdings ist die Verwendung von Azithromycin bei PID gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien begrenzt, da es nur im Rahmen alternativer Behandlungsschemata empfohlen wird. Darüber hinaus wird eine Monotherapie mit Azithromycin selten empfohlen, und es besteht ein allgemeiner Trend, bei allen Behandlungen gegen PID Metronidazol einzusetzen. Die PID-Indikation ist ausschließlich auf Erwachsene beschränkt, da es keine relevante Anwendung von Azithromycin zur Behandlung der Beckenentzündungskrankheit bei Kindern unter 12 Jahren gibt und die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei jugendlichen Mädchen nicht nachgewiesen wurden.

Wie oben in Bezug auf andere sexuell übertragbare Krankheiten erläutert, unterstützte der CHMP angesichts der erhöhten Resistenzraten bei *Neisseria gonorrhoeae* den Vorschlag der IDWP, einen Warnhinweis gegen die empirische Behandlung mit Azithromycin aufzunehmen und die Notwendigkeit von Empfindlichkeitstests hervorzuheben.

Wenn Azithromycin zur Behandlung der PID angewendet wird (was nur im Rahmen alternativer Behandlungsschemata oder in äußerst spezifischen Situationen empfohlen wird), sollte die Behandlung immer intravenös eingeleitet werden. Während die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels der intravenösen Formulierungen die Möglichkeit vorsehen, zwecks einer Folgebehandlung auf orale Formulierungen umzusteigen, wurde die PID unter Abschnitt 4.1 in diesen Zusammenfassungen nicht berücksichtigt. Aus diesem Grund und unter Berücksichtigung der verfügbaren unterstützenden Daten vertritt der CHMP die Ansicht, dass die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels der oralen Formulierungen an die bestehenden Empfehlungen in der

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für intravenöse Formulierungen angepasst werden sollte.

In Anbetracht der vorstehenden Ausführungen und unter Berücksichtigung der verfügbaren Daten zur Wirksamkeit im Lichte des bekannten Sicherheitsprofils für Azithromycin gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Azithromycin-haltiger Arzneimittel bei der Behandlung der PID in folgenden Fällen positiv ist: intravenöse Formulierung in Kombination mit anderen geeigneten antibakteriellen Mitteln bei Erwachsenen und orale feste Formulierungen, einschließlich löslicher Tabletten, als Folgebehandlung nach der intravenösen Gabe von Azithromycin.

Disseminierte Infektion mit *Mycobacterium avium* complex (DMAC) bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion in Kombination mit Ethambutol und Prophylaxe gegen *Mycobacterium avium* complex (MAC) bei HIV-positiven Personen mit unzureichender Immunrekonstitution

Angesichts der aktuellen Empfehlungen für die Behandlung von HIV und der Verfügbarkeit wirksamer antiretroviraler Therapien ist zu erwarten, dass diese Indikationen sehr selten auftreten.

Der Test-und-Treat-Ansatz mit hochaktiven antiretroviralen Kombinationstherapien hat die Wahrscheinlichkeit von opportunistischen Infektionen dank der adäquaten und nachhaltigen Wiederherstellung des Immunsystems stark verringert. Daher wird eine Prophylaxe bei begonnener antiretroviraler Therapie gemäß den EU-Behandlungsrichtlinien nicht mehr empfohlen (EACS 2023). Dennoch gilt Prophylaxe weiterhin als relevant für HIV-positive Personen mit multiresistenten Erregerstämmen und ohne optimale therapeutische Behandlungsoptionen – insbesondere bei CD4-Zellzahlen unter 50 Zellen/ μ l und anhaltender Virämie trotz antiretroviraler Therapie. Diese Indikation sollte daher auf diese Patientengruppe beschränkt werden.

Da für die MAC-Prophylaxe eine Dosierung von 1200 mg einmal wöchentlich empfohlen wird, ist hierfür die Verfügbarkeit der 600-mg-Stärke erforderlich. Da diese Stärke jedoch nicht allgemein verfügbar ist, sollte die Dosierung in den Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, einschließlich dieser Indikation, auf 1 250 mg einmal wöchentlich (entsprechend der EACS-Leitlinien Version 12.0, Oktober 2023) aktualisiert werden, die jedoch keine Informationen über die entsprechende Stärke enthält.

Im Hinblick auf die *Behandlung* von DMAC zeigten klinische Daten eine vergleichbare Wirksamkeit von Azithromycin und Clarithromycin. Unter Berücksichtigung pharmakokinetischer Studien stimmte der CHMP zudem überein, dass eine Dosierung von 500 mg oder 600 mg einmal täglich angemessen wäre. Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg sind in Abschnitt 4.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für die festen oralen Azithromycin-Formulierungen aufgeführt, da die Wirksamkeit von Erwachsenen mit demselben Gewicht extrapoliert werden kann. Die Wirksamkeit von Azithromycin zur Vorbeugung oder Behandlung von MAC-Infektionen ist bei Kindern jedoch nicht belegt.

Die aktuellen Empfehlungen umfassen die Anwendung von Azithromycin in einer Dosis von 500 mg oder 600 mg einmal täglich in Kombination mit anderen antimykotischen Wirkstoffen. Daher sollte die Dosierungsempfehlung an die in der jeweiligen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels verfügbaren Stärken angepasst werden, also entweder auf 500 mg angepasst oder bei 600 mg einmal täglich beibehalten werden.

Die Dauer der Therapie im Anwendungsgebiet der Behandlung und Prophylaxe von MAC hängt von verschiedenen patientenspezifischen Faktoren ab (z. B. antiretrovirale Therapie, CD4-Zellzahlen, Sicherheit und Verträglichkeit während der Azithromycin-Therapie, andere opportunistische Infektionen), die vom behandelnden Arzt berücksichtigt werden müssen. Angesichts des Vorstehenden

und der Tatsache, dass Abschnitt 4.2 folgenden Hinweis enthält: „Die Behandlungsschemata, die Dosierungen und die Behandlungsdauer gemäß den aktualisierten Therapieleitlinien für jede Indikation sind zu beachten.“, wird die Behandlungsdauer mit Azithromycin für diese beiden Indikationen in Abschnitt 4.2 nicht angegeben.

Darüber hinaus werden beide Indikationen nur dann in die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels für flüssige orale Formulierungen von Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg aufgenommen, wenn sie keine festen Arzneimittel schlucken können.

Für Kinder unter 12 Jahren wurden die Sicherheit und Wirksamkeit im Hinblick auf die Prävention oder Behandlung von MAC nicht nachgewiesen. Basierend auf pharmakokinetischen Daten aus der Pädiatrie entspricht eine Dosis von 20 mg/kg in etwa der Erwachsenenendosis von 1 200 mg, führt jedoch zu einem höheren C_{max} -Wert. Vor dem Hintergrund der aktuellen Empfehlung, bei HIV-positiven Kindern unmittelbar nach Diagnosestellung eine antiretrovirale Therapie einzuleiten, und der potenziellen Notwendigkeit einer Langzeitbehandlung mit Azithromycin erscheint eine Indikation zur Prophylaxe oder Behandlung von MAC-Infektionen für Kinder nicht angezeigt.

In Anbetracht der vorstehenden Ausführungen und unter Berücksichtigung der verfügbaren Daten zur Wirksamkeit im Lichte des bekannten Sicherheitsprofils für Azithromycin gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Azithromycin-haltiger Arzneimittel in folgenden Fällen positiv ist:

- Behandlung disseminierter Infektionen mit *Mycobacterium avium* complex (DMAC) bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion in Kombination mit Ethambutol
- Prophylaxe gegen *Mycobacterium avium* complex (MAC) bei HIV-positiven Personen mit unzureichender Immunrekonstitution

Dies gilt für Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg für die 600-mg-Tabletten (und 500-mg-Tabletten, wenn diese bereits zugelassen sind) sowie für die löslichen Tabletten bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg und für die flüssigen oralen Formulierungen bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, die keine festen Arzneimittel schlucken können.

Für die folgenden Indikationen für orale Formulierungen von Azithromycin wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis als **negativ** eingestuft. Diese sollten aus der Produktinformation der Arzneimittel, in denen sie derzeit enthalten sind, entfernt werden:

Mittelschwere Akne vulgaris

Azithromycin wurde in dieser Indikation in sehr wenigen Mitgliedstaaten zugelassen. Im Laufe der Zeit hat sich jedoch die Rolle von Antibiotika in der Behandlung von Akne verändert. Derzeit werden orale Antibiotika im Allgemeinen als Teil eines Behandlungsschemas als Zweit- oder Drittlinientherapie bei Patienten betrachtet, die auf vorangegangene Behandlungen nicht angesprochen haben. Obwohl Daten vorliegen, die auf eine gewisse Wirksamkeit bei der Behandlung von mittelschwerer Akne vulgaris mit Azithromycin hindeuten, wurde eine Anwendung über einen Zeitraum von 9 bis 12 Wochen und darüber hinaus mit einer Makrolidresistenz bei *C. acnes* – einem Bestandteil des normalen Hautmikrobioms – und mit einer Störung des letzteren in Verbindung gebracht. Der CHMP stellte fest, dass gemäß den aktuellen US-Leitlinien, auf die auch von der IDWP verwiesen wird, Azithromycin bei der Behandlung mittelschwerer Akne möglicherweise nur eine residuale Rolle spielt – und zwar in Fällen, in denen Tetracycline wie Doxycyclin oder Minocyclin nicht in Betracht kommen. Sardana et al. (2021) empfehlen die Einschränkung der Anwendung von oral verabreichtem Azithromycin bei Akne

unter Berücksichtigung des Resistenzrisikos, der Indikationen von Azithromycin für wichtige Infektionskrankheiten und der nachweislich geringen Wirksamkeit in der Aknebehandlung. Nach Ansicht der Autoren sind daher nicht-antibiotische Therapien zu bevorzugen.

Angesichts der Veränderung der therapeutischen Landschaft hin zu nicht-antibiotischen Behandlungen, des Risikos einer Langzeitbehandlung in Bezug auf die Resistenzselektion (unterstützt durch neuere Daten zur Empfindlichkeit) und der unzureichenden verfügbaren Nachweise zur Untermauerung dieser Indikation kam der CHMP im Einklang mit der Empfehlung der IDWP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Azithromycin-haltiger Arzneimitteln bei der Behandlung mittelschwerer Akne vulgaris negativ ist.

***Helicobacter-pylori*-Eradikation**

Die Behandlung von Infektionen mit *H. pylori* ist in den bestehenden therapeutischen Leitlinien klar geregelt und beruht inzwischen vorrangig auf der sogenannten Bismut-Quadrupeltherapie (d. h. PPI, Bismut, Tetracyclin, Metronidazol) als empirische Erstlinientherapie. Azithromycin ist in europäischen oder internationalen Leitlinien zur Behandlung von Infektionen mit *H. pylori* nicht aufgeführt; diese Indikation wurde in zwei Mitgliedstaaten zugelassen. Es sollten Behandlungsschemata angewendet werden, die im Rahmen von Intention-to-treat-Analysen in randomisierten, kontrollierten Behandlungsstudien eine Eradikationsrate von mindestens $\geq 80\%$ erreicht haben.

Bislang stützten sich die klinischen Nachweise für die Verwendung von Makroliden in einer solchen Indikation nur auf Clarithromycin, dem einzigen in den Therapieleitlinien für diese Indikation enthaltenen Makrolid. Aufgrund der Konzeption der Studie SUM-AD-05-97-HR-2, bei der in beiden Studienarmen Azithromycin eingesetzt wurde und somit kein Vergleich zwischen Azithromycin und einer etablierten Standardtherapie ohne Azithromycin erfolgte, wird diese Studie als nicht ausreichend angesehen, um die Wirksamkeit von Azithromycin bei der *Helicobacter-pylori*-Eradikation zu untermauern. Obwohl Daten zur klinischen Wirksamkeit von Azithromycin als Teil eines Behandlungsschemas für die *Helicobacter-pylori*-Eradikation verfügbar sind, zeigt eine Überprüfung jüngerer wissenschaftlicher Literatur, dass die Heterogenität von Kombinationen, Dosen und Behandlungszeiträumen in den veröffentlichten Studien (mit Eradikationsraten zwischen 15 % und 90 %) so groß ist, dass eine Eradikationsrate von $\geq 80\%$ von Azithromycin als Teil eines Behandlungsschemas zur *Helicobacter-pylori*-Eradikation nicht als ausreichend nachgewiesen angesehen werden kann. Insgesamt liegen keine ausreichenden mikrobiologischen oder klinischen Nachweise aus randomisierten kontrollierten Studien vor, um die Wirksamkeit von Azithromycin in der Indikation „Gastroduodenale Infektionen, verursacht durch *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)“ zu untermauern.

In Anbetracht des Vorstehenden und unter Berücksichtigung der zunehmenden Resistenz von *H. pylori* gegenüber Clarithromycin sowie der hohen Kreuzresistenz zwischen Makroliden kam der CHMP im Einklang mit der Empfehlung der IDWP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Azithromycin für die Behandlung von Infektionen mit *H. pylori* negativ ist.

Prävention von Exazerbationen von eosinophilem und nicht-eosinophilem Asthma

Es wurden verschiedene klinische Studien, auch mit anderen Behandlungsschemata, durchgeführt, um die Anwendung von Azithromycin für diese Indikation zu stützen – mit widersprüchlichen Ergebnissen. Diese Indikation wurde ursprünglich in sehr wenigen Mitgliedstaaten auf der Grundlage einer randomisierten und doppelblinden Studie zugelassen, in der dieses Schema als Zusatztherapie zur Prävention von Exazerbationen von eosinophilem und nicht-eosinophilem Asthma bei Erwachsenen mit symptomatischem Asthma bewertet wurde. Die Patienten erhielten bereits eine Behandlung mit mittleren und hohen Dosen inhalativer Glukokortikoide und einem langwirksamen β -2-Agonisten. Zwei neuere systematische Überprüfungen und Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien ergaben

jedoch, dass eine Zusatztherapie mit Azithromycin bei der Behandlung von Asthma-Exazerbationen und anderen relevanten Endpunkten nicht wirksam war.

Daher gelangte der CHMP im Einklang mit der Empfehlung der IDWP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Azithromycin zur Prävention von Exazerbationen von eosinophilem und nicht-eosinophilem Asthma negativ ist.

Sonstige Änderungen

Der CHMP vertritt ferner die Auffassung, dass eine Reihe zusätzlicher Änderungen an den Produktinformationen von Azithromycin-haltigen Arzneimitteln zur systemischen Anwendung erforderlich sind.

Zusätzlich zu den oben genannten Änderungen wurde der Abschnitt zur Dosierung und Art der Anwendung weiter überarbeitet, um den verschreibenden Ärzten angemessene und aktuelle Leitlinien für die Anwendung von Azithromycin bereitzustellen. Der CHMP überprüfte die derzeit verfügbaren Daten und harmonisierte die Gegenanzeigen im Zusammenhang mit der Anwendung von Azithromycin.

Der CHMP überprüfte auch die vorhandenen Daten über Nebenwirkungen und die Exposition während der Schwangerschaft, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Azithromycin beobachtet wurden, und legte gemäß der Empfehlung des PRAC Änderungen der Abschnitte 4.6 und 4.8 vor.

Weitere Änderungen, die für die Produktinformationen als notwendig erachtet wurden, betrafen Aktualisierungen von Wechselwirkungen, Informationen über unerwünschte Ereignisse und die Prävalenz der Resistenz gegen Azithromycin in Erregern, die für die Indikationen relevant sind, bei denen das Nutzen-Risiko-Verhältnis als positiv eingestuft wird.

Darüber hinaus wurden Informationen, die basierend auf Studien mit Kindern (PT/W/0007/pdWS/001) gegen die Anwendung von Azithromycin zur Behandlung von Malaria sprechen, aus Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gestrichen. In Anbetracht der Tatsache, dass Azithromycin in keiner aktuellen Therapieleitlinie zur Behandlung von Malaria empfohlen wird, und der geringen Prüfaktivität zur Bewertung von bei Malaria angewendetem Azithromycin gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Risiko einer zulassungsüberschreitenden Anwendung gering ist. Daher sind die Informationen zu den negativen Studienergebnissen für verschreibende Ärzte nicht mehr relevant.

Die Packungsbeilage wurde entsprechend geändert.

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen werden außerdem an ihre Verpflichtung erinnert, die Produktinformationen auf dem neuesten Stand zu halten; dazu gehören auch Angaben zu Hilfsstoffen mit bekannter Wirkung sowie Anweisungen für die Rekonstitution und Verabreichung, insbesondere für das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Flaschen.

Fazit

Insgesamt war der CHMP der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Azithromycin-haltiger Arzneimittel zur systemischen Anwendung vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen an der Produktinformation weiterhin positiv ist.

Begründung für das Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP)

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Azithromycin-haltige Arzneimittel zur systemischen Anwendung.

- Der CHMP berücksichtigte die Gesamtheit der verfügbaren Daten, u. a. aus klinischen Studien, pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Studien, epidemiologischen Studien, Empfindlichkeitstests, wissenschaftlicher Literatur und Berichten nach dem Inverkehrbringen, die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich vorgelegt wurden, sowie das Ergebnis einer Konsultation der Arbeitsgruppe für Infektionskrankheiten (IDWP) und des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC).
- Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass die Indikationen überarbeitet werden sollten, dass jedoch die Wirksamkeit Azithromycin-haltiger Arzneimittel zur systemischen Anwendung weiterhin gegenüber den Risiken überwiegt, und zwar in verschiedenen Altersgruppen je nach Indikation und mit Besonderheiten in Bezug auf Formulierungen bei der Behandlung folgender Erkrankungen:
 - akute Streptokokken-Tonsillitis und -Pharyngitis
 - akute bakterielle Sinusitis
 - akute bakterielle Otitis media
 - ambulant erworbene Pneumonie
 - akute bakterielle Infektionen der Haut und der Hautstruktur
 - Erythema migrans (frühe lokalisierte Lyme-Borreliose)
 - Parodontalabszesse und Parodontitis
 - Urethritis und Cervicitis, verursacht durch *Chlamydia trachomatis*
 - Urethritis und Cervicitis, verursacht durch *Neisseria gonorrhoeae*, in Kombination mit einem anderen geeigneten antibakteriellen Mittel (z. B. Ceftriaxon)
 - durch *Chlamydia trachomatis* verursachte chronische Prostatitis
 - weicher Schanker
 - Disseminierte Infektion mit *Mycobacterium avium* complex (DMAC) bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion in Kombination mit Ethambutol
 - akute Exazerbationen chronischer Bronchitis
 - Beckenentzündungskrankheit in Kombination mit anderen geeigneten antibakteriellen Mitteln (z. B. Metronidazol)

Prophylaxe gegen *Mycobacterium avium* complex (MAC) bei HIV-positiven Personen mit unzureichender Immunrekonstitution

- Vor dem Hintergrund der sich verändernden Behandlungsstandards und der Bedenken hinsichtlich der Selektion resistenter Erreger bei Langzeitbehandlung kam der CHMP zu dem Schluss, dass die verfügbaren Daten kein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für Azithromycin-haltige Arzneimittel zur systemischen Anwendung in der Behandlung von (mittelschwerer) Akne vulgaris sowie gastroduodenaler Infektionen durch *Helicobacter pylori* belegen. Darüber hinaus werfen aktuelle Daten ernsthafte Zweifel an der Wirksamkeit von Azithromycin bei der Prävention von Exazerbationen von eosinophilem und nicht eosinophilem Asthma auf, und der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis in dieser Indikation ebenfalls negativ ist.
- Der CHMP hielt es für notwendig, neue Warnhinweise aufzunehmen, die über das allgemeine Risiko von Resistenzen aufklären, ebenso wie auf die Notwendigkeit von Empfindlichkeitstests

vor der Behandlung sexuell übertragbarer Infektionen sowie auf den Ausschluss bestimmter Erreger vor der Behandlung einiger dieser Infektionen hinzuweisen. Ansonsten wurden besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen harmonisiert.

- Der CHMP war der Ansicht, dass eine Überarbeitung des Dosierungsschemas für Azithromycin-haltige Arzneimittel zur systemischen Anwendung in der Behandlung von Streptokokken-Tonsillitis und Erythema migrans erforderlich ist. Ferner wurden Anpassungen für die verschiedenen zugelassenen Indikationen und Patienten-Subpopulationen vorgenommen. Darüber hinaus wurde die Notwendigkeit betont, Therapieleitlinien zu beachten.
- Der CHMP überprüfte auch die vorhandenen Daten über Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Azithromycin-haltigen Arzneimitteln zur systemischen Anwendung beobachtet wurden, und gelangte zu dem Schluss, dass die erforderlichen Aktualisierungen die Daten angemessen widerspiegeln.
- Schließlich empfahl der CHMP, den Abschnitt über unerwünschte Ereignisse und die Empfehlungen in Bezug auf die Schwangerschaft und Stillzeit zu aktualisieren, um den verfügbaren klinischen und nichtklinischen Daten zur Exposition während der Schwangerschaft Rechnung zu tragen. Die Wechselwirkungen sowie die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten in den Produktinformationen mussten ebenfalls aktualisiert werden.

Stellungnahme des CHMP

Der CHMP ist folglich der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Azithromycin-haltiger Arzneimittel zur systemischen Anwendung vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformation weiterhin positiv ist. Daher empfiehlt der CHMP die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Azithromycin-haltigen Arzneimitteln zur systemischen Anwendung.