

Anexo II
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Los datos de consumo disponibles muestran que el uso de azitromicina ha aumentado en los últimos años, incluso durante la pandemia de COVID-19, aunque se incluye en la categoría WATCH de la OMS, que transmite la idea de que «*se debe priorizar a estos medicamentos como objetivos clave de los programas de optimización del uso y el seguimiento*». Al mismo tiempo, está aumentando la prevalencia mundial de la resistencia a la azitromicina en varios patógenos de interés para las indicaciones aprobadas.

Además, existen diferencias significativas entre la información sobre el producto de los medicamentos que contienen azitromicina en el conjunto de la UE y el EEE, en particular en las indicaciones y la posología aprobadas, pero también en otras secciones de la información sobre el producto. Varias indicaciones podrían considerarse demasiado amplias, lo cual podría promover el uso excesivo y la aparición de resistencias. Además, estas indicaciones no están en consonancia con la recomendación de la directriz actual de la EMA sobre la evaluación de los medicamentos indicados para el tratamiento de las infecciones bacterianas (CPMP/EWP/558/95 Rev 3).

En el marco de este procedimiento de arbitraje, el CHMP revisó de forma crítica todos los datos disponibles en relación con la eficacia y la seguridad de las indicaciones autorizadas para los medicamentos que contienen azitromicina para administración por vía intravenosa y oral, incluidos los procedentes de estudios clínicos, estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos, estudios epidemiológicos, antibiogramas, bibliografía científica e informes posteriores a la comercialización, información sobre la aparición de resistencia en patógenos de interés para las indicaciones aprobadas en la UE y una evaluación del riesgo sobre la probabilidad de aparición de resistencia durante el tratamiento, así como las recomendaciones de las guías terapéuticas nacionales y europeas actuales, teniendo en cuenta que 1) la azitromicina ha sido clasificada en la categoría WATCH por la OMS, 2) los datos indican un uso excesivo de azitromicina por vía sistémica y 3) se ha observado una resistencia creciente a la azitromicina en la UE. El CHMP también consultó al Grupo de Trabajo sobre Enfermedades Infecciosas (IDWP) y al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC).

Resumen general de la evaluación científica

En relación con la posible necesidad de restringir las indicaciones de la azitromicina a un uso en segunda línea, el IDWP señaló que, por un lado, la frase estándar de la sección 4.1 de los resúmenes de características del producto (RCP) «*Deben tenerse en cuenta las directrices oficiales sobre el uso adecuado de los antibacterianos.*» aborda suficientemente la necesidad de consultar las guías terapéuticas nacionales o internacionales, así como la información regional/nacional disponible sobre la resistencia a los antimicrobianos por parte de los médicos prescriptores cuando eligen un fármaco antibacteriano. Por otra parte, se observó que esta frase estándar se ha incluido en los RCP de los productos que contienen azitromicina desde hace muchos años, a pesar de lo cual los datos de consumo indican que la azitromicina se prescribe de manera demasiado amplia y con demasiada frecuencia, y en algunos Estados miembros se ha detectado una resistencia creciente de las bacterias a la azitromicina. No obstante, teniendo en cuenta el bajo nivel de preocupación en materia de seguridad y el hecho de que no puede establecerse razonablemente ningún umbral medio de resistencia por encima del cual una indicación de primera línea ya no sería apropiada, el CHMP consideró que los datos actuales no eran suficientes para justificar una restricción de las indicaciones a la segunda línea. Con el fin de mantener la eficacia y la seguridad del uso de los medicamentos que contienen azitromicina en las indicaciones terapéuticas que se describen a continuación, se consideró más apropiado incluir la siguiente advertencia en la sección 4.4 del RCP: «*Posibilidad de aparición de resistencia: La azitromicina podría favorecer la aparición de resistencia debido a los niveles decrecientes prolongados en el plasma y los tejidos una vez finalizado el tratamiento (ver sección 5.2). El tratamiento con*

azitromicina solo debe iniciarse tras una cuidadosa evaluación de los beneficios y los riesgos, teniendo en cuenta la prevalencia local de resistencia, y cuando no estén indicadas las pautas de tratamiento preferidas.» Esto se complementa con las descripciones correspondientes de la sección 5.2 del RCP, basadas en los datos existentes.

Además, de interés para todas las indicaciones, pero especialmente en el caso de las enfermedades de transmisión sexual debido a los rápidos cambios en el panorama terapéutico y a la importancia que pueden tener los fracasos del tratamiento desde el punto de vista de la salud pública, se ha incluido la siguiente frase en la sección 4.2: *«Deben tenerse en cuenta las pautas de tratamiento, las dosis y la duración del tratamiento, tal como se recomienda en las guías de tratamiento actualizadas para cada indicación.»*

Tras revisar todos los datos disponibles y teniendo en cuenta las recomendaciones actuales de las guías clínicas, el CHMP consideró en general que la azitromicina sigue siendo una opción terapéutica importante en la mayoría de las indicaciones terapéuticas. El CHMP llegó a la conclusión de que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos para uso sistémico que contienen azitromicina es **positiva** en las siguientes indicaciones terapéuticas, si bien algunas de ellas requirieron una nueva redacción, como se detalla a continuación:

Infecciones de las vías respiratorias inferiores (IVRB)

El CHMP revisó los datos correspondientes a esta indicación general, con el fin de perfeccionarla y especificar para qué enfermedades definidas es positiva la relación riesgo/beneficio de la azitromicina.

Neumonía extrahospitalaria (NEH)

Aunque existen pruebas suficientes que respaldan la eficacia de la azitromicina oral en todas las poblaciones, no se dispone de datos clínicos sobre pacientes pediátricos con NEH para la formulación intravenosa. Por lo tanto, el CHMP concluyó que la relación riesgo/beneficio es positiva para los medicamentos que contienen azitromicina en la indicación de NEH para formulaciones orales sólidas en adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg, comprimidos dispersables en adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg, formulaciones orales líquidas en pacientes pediátricos de 6 meses o más que pesen menos de 45 kg y adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg que no puedan tragar las formas farmacéuticas sólidas, y formulaciones intravenosas en adultos.

En cuanto a la neumonía atípica, el CHMP estuvo de acuerdo con las conclusiones del IDWP en que el término NEH abarca tanto microorganismos atípicos como típicos y, por tanto, no es necesario especificar la neumonía atípica en la sección de indicaciones del RCP.

Exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica (EABC)

El CHMP se mostró de acuerdo con el IDWP en que la azitromicina es eficaz en el tratamiento de las EABC, pero solicitó restringir la indicación de las EABC únicamente a los adultos, que comprenden la mayoría de los casos diagnosticados. Por lo tanto, teniendo en cuenta los datos disponibles sobre la eficacia a la luz del perfil de seguridad conocido de la azitromicina, la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen azitromicina en la indicación de EABC es positiva para las formulaciones orales sólidas en adultos que pesen al menos 45 kg, los comprimidos dispersables en adultos que pesen al menos 45 kg y las formulaciones orales líquidas en adultos que pesen al menos 45 kg y que no puedan tragar formas farmacéuticas sólidas.

Otras IVRB

La indicación «bronquitis aguda» que figura en la información sobre el producto (IP) al inicio de este procedimiento está cubierta por el término amplio de IVRB; sin embargo, las revisiones más recientes solo hallaron pruebas limitadas y pequeños beneficios en cuanto a la tos y el nivel de actividad en

pacientes con bronquitis aguda. Las guías actuales sugieren que los antibióticos generales, incluida la azitromicina, no deben ofrecerse de forma sistemática a adultos o niños con bronquitis aguda.

En lo que respecta a la «exacerbación de las bronquiectasias», no se mencionaba explícitamente en la IP al principio; además, las guías europeas para el tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias inferiores de los adultos (Woodhead et al. 2005) no recomiendan el uso de antibióticos macrólidos para el tratamiento de la exacerbación de las bronquiectasias. En su lugar, las guías de la European Respiratory Society para el tratamiento de la bronquiectasia en adultos (Polverino et al., 2017) recomiendan el tratamiento a largo plazo con macrólidos bajo determinadas circunstancias que, sin embargo, no están cubiertas por las pautas posológicas actualmente aprobadas y pueden dar lugar a niveles elevados de resistencia a los macrólidos.

Por lo tanto, el CHMP, en consonancia con la recomendación del IDWP, consideró que la redacción de las indicaciones en el marco de las IVRB debía limitarse a las EABC y la NEH (incluida la neumonía atípica).

Infecciones de vías respiratorias superiores (IVRA)

En esta amplia indicación, el CHMP revisó los datos pertinentes para las infecciones estreptocócicas de las vías respiratorias altas en estudios sobre amigdalitis, faringitis y sinusitis bacteriana, con el fin de detallar mejor las indicaciones y especificar para qué enfermedades definidas es positiva la relación riesgo/beneficio de la azitromicina.

Amigdalitis y faringitis estreptocócicas agudas

El CHMP concluyó que la relación riesgo/beneficio sigue siendo positiva para los medicamentos que contienen azitromicina en el tratamiento de la amigdalitis y la faringitis estreptocócicas agudas, para las formulaciones orales sólidas en adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg, los comprimidos dispersables en adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg, las formulaciones orales líquidas en pacientes pediátricos de 6 meses o más que pesen menos de 45 kg, y adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg y que no pueden tragar las formas farmacéuticas sólidas. Sin embargo, en los estudios pediátricos realizados, se demostró que la pauta posológica de 10 mg/kg durante 3 días lograba una respuesta clínica similar, pero una erradicación bacteriológica inferior a la de la pauta de 12 mg/kg durante 5 días. Por lo tanto, la pauta posológica de 10 mg/kg durante 3 días debe eliminarse de la sección 4.2 del RCP, de modo que las dos pautas posológicas que deben mantenerse para la faringitis estreptocócica aguda son la de 20 mg/kg durante 3 días o la de 12 mg/kg durante 5 días.

Sinusitis bacteriana aguda

El CHMP concluyó que existe una relación riesgo/beneficio positiva para los medicamentos que contienen azitromicina en el tratamiento de la sinusitis bacteriana aguda para formulaciones orales sólidas en adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg, comprimidos dispersables en adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg, formulaciones orales líquidas en pacientes pediátricos de 6 meses o más que pesen menos de 45 kg y adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg y que no puedan tragar formas farmacéuticas sólidas.

Otitis media aguda

Los datos de los ensayos clínicos aleatorizados, los datos microbiológicos y los datos de la bibliografía indican que la azitromicina es eficaz en el tratamiento de la otitis media aguda (OMA) en niños y es comparable a la amoxicilina o a la amoxicilina/ácido clavulánico.

Dado que la OMA es poco frecuente en adultos y las complicaciones pueden ser graves, parece aconsejable tratar a todos los pacientes adultos que presenten una OMA con antibióticos, además de con analgésicos. En los pocos datos publicados disponibles, la amoxicilina o amoxicilina/ácido clavulánico, seguidos de las cefalosporinas, se recomiendan como tratamientos de primera línea.

Las guías terapéuticas actuales son coherentes a la hora de incluir la amoxicilina en la lista de medicamentos de primera elección. La combinación con ácido clavulánico solo es necesaria en regiones con una mayor prevalencia de betalactamasas de *Haemophilus influenzae* o *Moraxella catarrhalis*. En las guías clínicas actuales, los macrólidos como la azitromicina solo se consideran en pacientes con alergia a la penicilina.

Debe tenerse en cuenta que la azitromicina es uno de los antibióticos más frecuentemente prescritos por los pediatras, especialmente para las infecciones respiratorias y las OMA, ya que la azitromicina se puede administrar fácilmente a los niños en forma de suspensión oral, con pautas de una vez al día durante un tratamiento relativamente corto (de tres a cinco días) y un perfil favorable de efectos secundarios. Sin embargo, debe considerarse cuidadosamente la decisión de utilizar o no un antibiótico para el tratamiento de la otitis media bacteriana aguda en niños. Debido a la elevada tasa de curación espontánea de la OMA en la población pediátrica, de casi el 80 %, el beneficio de un antibiótico debe evaluarse individualmente en relación con sus riesgos, incluido el riesgo de selección de bacterias más resistentes, tanto a nivel individual como colectivo. Sin embargo, los principales problemas asociados al uso de azitromicina para tratar la OMA son las cepas neumocócicas resistentes recurrentes y una eficacia clínica subóptima frente a *H. influenzae*, determinada por los niveles de erradicación bacteriana en el líquido del oído medio (Ovetchkine et al., 2013). Se han descrito tasas de resistencia elevadas y crecientes de más del 30 % para las infecciones causadas por cepas aisladas de *Streptococcus pneumoniae* a macrólidos, incluida la azitromicina, a la vez que el CHMP señaló que los patógenos bacterianos más comunes causantes de OMA en niños y adultos es *Streptococcus pneumoniae*.

En conjunto, como se ha explicado anteriormente, no se consideró justificada ninguna restricción adicional en la sección 4.1 del RCP, con la inclusión de la nueva advertencia a propósito de la resistencia en la sección 4.4. En vista de los datos disponibles sobre la eficacia a la luz del perfil de seguridad conocido de la azitromicina, y conforme al consejo del IDWP, el CHMP concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen azitromicina para el tratamiento de la otitis media aguda (OMA) bacteriana sigue siendo positiva para las formulaciones orales sólidas en adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg, los comprimidos dispersables en adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg, las formulaciones orales líquidas en pacientes pediátricos de 6 meses o más que pesen menos de 45 kg y adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg y que no puedan tragar las formas farmacéuticas sólidas.

Sin embargo, el CHMP señaló que la profilaxis/tratamiento de la OMA recurrente, no especificada previamente como parte de las indicaciones, no estaba recomendada en las guías clínicas. Teniendo en cuenta los escasos datos disponibles en apoyo del uso de la azitromicina para la profilaxis/tratamiento antibiótico de la OMA recurrente, y conforme a la redacción recomendada por el IDWP para esta indicación, se decidió excluir este uso de la indicación en la OMA.

Infecciones bacterianas agudas de piel y faneras (IBAPF)

A la vista de los datos disponibles sobre la eficacia a la luz del perfil de seguridad conocido de la azitromicina, el CHMP concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen azitromicina en la indicación de IBAPF es positiva para las formulaciones orales sólidas en adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg, los comprimidos dispersables en adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg, las formulaciones orales líquidas en pacientes pediátricos de 6 meses o más que pesen menos de 45 kg y adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg y que no puedan tragar las formas farmacéuticas sólidas. En la sección 5.1, *S. aureus* figura en la lista de microorganismos en los que la resistencia adquirida puede ser un problema; sin embargo, como se ha explicado anteriormente, no se consideró justificada ninguna restricción adicional en la sección 4.1 del RCP, teniendo en cuenta que se añadió una nueva advertencia sobre la resistencia en la sección 4.4.

Eritema migratorio (enfermedad de Lyme localizada temprana)

Considerando los datos disponibles sobre la eficacia a la luz del perfil de seguridad conocido de la azitromicina, el CHMP concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen azitromicina para el tratamiento del eritema migratorio (enfermedad de Lyme localizada temprana) sigue siendo positiva para las formulaciones orales sólidas en adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg, los comprimidos dispersables en adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg, las formulaciones orales líquidas en pacientes pediátricos de 6 meses o más que pesen menos de 45 kg y adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg y que no puedan tragar las formas farmacéuticas sólidas. Además, dado que los estudios más recientes y las guías terapéuticas recientes de la UE y de los EE. UU. recomiendan una mayor duración del tratamiento con azitromicina para el eritema migratorio, el CHMP consideró que la duración del tratamiento debe ampliarse de 5 a 10 días en las recomendaciones posológicas de la sección 4.2 del RCP.

Abscesos periodontales y periodontitis

El CHMP revisó los datos correspondientes a la indicación general de infecciones dentales/odontoestomatológicas, con el fin de perfeccionarla y especificar para qué enfermedades definidas es positiva la relación riesgo/beneficio de la azitromicina. La indicación «infecciones dentales» figuraba en algunos RCP, mientras que la indicación «abscesos periodontales y periodontitis» ya estaba incluida en otras IP. La mayoría de los ensayos clínicos se realizaron en abscesos periodontales y periodontitis. En general, en el ámbito de las infecciones dentales, el CHMP, en consonancia con el IDWP, llegó a la conclusión de que los medicamentos que contienen azitromicina son eficaces en las indicaciones «abscesos periodontales y periodontitis».

Sin embargo, en las guías se ha señalado que los antibióticos solo deben utilizarse como complemento del desbridamiento mecánico y que una buena higiene oral es crucial para el éxito a largo plazo, por lo que los médicos deben consultar las guías oficiales locales según la recomendación incluida en la sección 4.1. Además, se destacó la limitada actividad antibacteriana de la azitromicina contra los microorganismos del grupo *Bacteroides fragilis*, lo que dio lugar a la inclusión de *Bacteroides* spp. en la lista de microorganismos en los que la resistencia adquirida puede ser un problema en la sección 5.1 del RCP.

A la vista de lo anterior, considerando los datos disponibles sobre la eficacia a la luz del perfil de seguridad conocido de la azitromicina, el CHMP concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen azitromicina es positiva para el tratamiento de los abscesos periodontales y la periodontitis para las formulaciones orales sólidas en adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg, los comprimidos dispersables en adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg, las formulaciones orales líquidas en pacientes pediátricos de 6 meses o más que pesen menos de 45 kg y adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg y que no puedan tragar las formas farmacéuticas sólidas.

Enfermedades de transmisión sexual causadas por *C. trachomatis*, *N. gonorrea* o *M. genitalium* (uretritis, cervicitis, prostatitis crónica)

El CHMP revisó los datos que respaldan la relación riesgo/beneficio de la azitromicina en el tratamiento de estas enfermedades causadas por *C. trachomatis* y *N. gonorrea*. También se tuvieron en cuenta las infecciones causadas por *M. genitalium*, aunque no se hacía referencia específica a ellas en indicaciones preexistentes.

Los datos clínicos mostraron que, en general, la azitromicina es eficaz en una única dosis oral de 2 g para el tratamiento de la uretritis/cervicitis gonocócica aguda. Sin embargo, la Directriz europea sobre el diagnóstico y el tratamiento de la gonorrea en adultos (2020) recomienda que, cuando se utilice azitromicina para tratar infecciones gonocócicas, se administre en combinación con ceftriaxona. No se

recomienda el uso de azitromicina en monoterapia para el tratamiento de infecciones genitourinarias causadas por *Neisseria gonorrhoeae*, a menos que se demuestre que el microorganismo es sensible. Cuando se pueden realizar evaluaciones de laboratorio inmediatas (p. ej., tinción de Gram) de muestras uretrales, el tratamiento empírico de la uretritis gonocócica consiste en ceftriaxona.

Como sugirió el IDWP, el CHMP consideró que debía añadirse una advertencia en la sección 4.4 para reflejar el hecho de que es muy probable que *Neisseria gonorrhoeae* sea resistente a los macrólidos, incluida la azitromicina. Por lo tanto, la azitromicina no se recomienda para el tratamiento de la gonorrea no complicada ni de la enfermedad inflamatoria pélvica, a menos que los resultados de laboratorio hayan confirmado la sensibilidad del microorganismo a la azitromicina. Si no se trata o se trata de forma subóptima, esta enfermedad puede provocar complicaciones tardías, como infertilidad y embarazo ectópico. Al principio de la sección 4.1 se hace una referencia cruzada a esta afirmación y la propia advertencia remite a la sección 5.1 del RCP, en la que *Neisseria gonorrhoeae* figura en la tabla de microorganismos en los que la resistencia adquirida puede ser un problema.

En cuanto a la uretritis/cervicitis por clamidias, estudios anteriores y los datos bibliográficos más recientes demostraron que una dosis única de azitromicina era tan segura y eficaz como una pauta estándar de doxiciclina de 7 días.

En cuanto a la prostatitis crónica, se sabe que la azitromicina muestra actividad *in vitro* frente a *Chlamydia trachomatis*, por lo que, siguiendo las recomendaciones del IDWP, esta indicación debe limitarse a este patógeno. La eficacia también estaba respaldada por los datos clínicos disponibles.

Aunque la uretritis y la cervicitis debidas a *M. genitalium* no se mencionaban entre las indicaciones, puede considerarse parte de la indicación amplia de «micoplasmosis» incluida en algunos RCP. Sobre la base de las guías de tratamiento de la UE disponibles, el IDWP sugirió incluirlas explícitamente en la indicación autorizada para los medicamentos que contienen azitromicina con la forma farmacéutica y las dosis adecuadas, con un ciclo de tratamiento de 5 días. Sin embargo, esto no fue respaldado por el CHMP, teniendo en cuenta las tasas ya elevadas de selección de mutaciones de resistencia y los datos más recientes que indican una reducción de la eficacia (Mitjà et al. 2023). Además, dado que las pruebas para detectar *M. genitalium* pueden no estar ampliamente disponibles y debido al alto riesgo de aparición de resistencia en este microorganismo, se añadió una advertencia en la sección 4.4 para descartar la infección genitourinaria concomitante por *Mycoplasma genitalium* antes de considerar el tratamiento de la uretritis y la cervicitis causadas por *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* con pautas posológicas de dosis únicas.

Teniendo en cuenta los datos disponibles sobre la eficacia a la luz del perfil de seguridad conocido de la azitromicina, el CHMP concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen azitromicina es positiva para el tratamiento de la uretritis y la cervicitis causadas por *Chlamydia trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae* (esta última en combinación con otro antibacteriano adecuado, como ceftriaxona) y de la prostatitis crónica causada por *Chlamydia trachomatis* para formulaciones orales sólidas en adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg, comprimidos dispersables en adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg, y formulaciones orales líquidas en adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg y que no puedan tragar las formas farmacéuticas sólidas.

Chancroide

El tratamiento con azitromicina oral de infecciones no complicadas del aparato genitourinario por *Haemophilus ducreyi* está suficientemente respaldado por los datos disponibles. El CHMP concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen azitromicina es positiva en el tratamiento de chancroide para formulaciones orales sólidas en adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg, comprimidos dispersables en adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg y formulaciones orales líquidas en adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg y que no puedan tragar las formas farmacéuticas sólidas.

Enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), en combinación con otros antibacterianos apropiados (p. ej., metronidazol).

Los estudios clínicos demostraron una eficacia similar de la azitromicina en monoterapia o en combinación en el tratamiento de la EPI en comparación con otros antibióticos; sin embargo, de acuerdo con las guías clínicas actuales, el papel de la azitromicina para el tratamiento de la EPI es limitado, dado que solo se recomienda como parte de pautas alternativas. Además, rara vez se recomienda la monoterapia con azitromicina y existe una tendencia general a añadir metronidazol a todas las pautas de tratamiento de la EPI. La indicación de EPI se limita únicamente a pacientes adultas, teniendo en cuenta que no existe un uso pertinente de la azitromicina para el tratamiento de la EPI en niñas menores de 12 años y que no se ha establecido la seguridad y eficacia en niñas adolescentes.

Como se ha explicado anteriormente en relación con otras enfermedades de transmisión sexual, a la vista del aumento de las tasas de resistencia notificadas en *Neisseria gonorrhoeae*, el CHMP respaldó la sugerencia del IDWP de incluir una advertencia que desaconsejara el tratamiento empírico con azitromicina y destacara la necesidad de realizar antibiogramas.

Si se utiliza azitromicina para el tratamiento de la EPI (que solo se recomienda como parte de pautas alternativas o en situaciones muy concretas), el tratamiento debe iniciarse siempre por vía intravenosa. Aunque los RCP de la formulación intravenosa prevén la posibilidad de cambiar a formulaciones orales para continuar el tratamiento, la EPI no se mencionaba en la sección 4.1 de dichos RCP. Por lo tanto, y teniendo en cuenta los datos de apoyo disponibles, el CHMP consideró que el RCP de las formulaciones orales debía ajustarse a las recomendaciones existentes en el RCP de las formulaciones IV.

En vista de lo anterior, considerando los datos disponibles de eficacia a la luz del perfil de seguridad conocido de la azitromicina, el CHMP confirmó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen azitromicina es positiva en el tratamiento de la EPI en combinación con otros antibacterianos adecuados en adultos para la formulación intravenosa, y como tratamiento de seguimiento con azitromicina intravenosa para las formulaciones sólidas orales, incluidos los comprimidos dispersables.

Infección diseminada por el complejo *Mycobacterium avium* (CMA) en personas con infección avanzada por el VIH, en combinación con etambutol y Profilaxis de la infección por el complejo *Mycobacterium avium* (CMA) en personas infectadas por el VIH con un restablecimiento inmunitario inadecuado.

Se espera que estas indicaciones sucedan muy raramente, dadas las recomendaciones actuales para el tratamiento del VIH y la disponibilidad de pautas antirretrovirales potentes.

La estrategia de prueba y tratamiento con combinaciones de antirretrovirales de alta potencia ha reducido drásticamente la probabilidad de infecciones oportunistas gracias a una restauración inmunitaria adecuada y sostenida. Por consiguiente, ya no se recomienda la profilaxis si se ha iniciado tratamiento antirretroviral de acuerdo con las guías de tratamiento de la UE (EACS, 2023). No obstante, en los pocos pacientes que albergan cepas multirresistentes para las que no existe un tratamiento óptimo, la necesidad de profilaxis sigue considerándose pertinente en las personas infectadas por el VIH con recuentos de CD4 <50 células/ μ l que siguen siendo virémicos con el tratamiento antirretroviral, por lo que esta indicación debe limitarse a estos pacientes.

Dada la posología recomendada de 1 200 mg una vez a la semana para la *profilaxis* de la infección por CMA, se requiere la disponibilidad de la presentación de 600 mg. Sin embargo, dado que esta presentación no está generalmente disponible, la posología debe actualizarse a 1 250 mg una vez a la semana (de acuerdo con la versión 12.0 de octubre de 2023 de las guías de la EACS) en los RCP que contemplan esta indicación, pero sin información sobre la dosis adecuada.

Con respecto al *tratamiento* de la infección diseminada por CMA, los datos clínicos revelaron una eficacia comparable de la azitromicina y la claritromicina, y teniendo también en cuenta los estudios farmacocinéticos, el CHMP acordó que una dosis de 500 mg o 600 mg una vez al día sería adecuada. Los adolescentes que pesan al menos 45 kg se incluyen en la sección 4.1 del RCP de las formulaciones orales sólidas de azitromicina, teniendo en cuenta que la eficacia puede extrapolarse a partir de adultos con el mismo peso, mientras que no se ha establecido la eficacia de la azitromicina para la prevención o el tratamiento de las infecciones por CMA en niños.

Las recomendaciones actuales incluyen el uso de azitromicina en dosis de 500 o 600 mg una vez al día en combinación con otros antimicobacterianos. Por lo tanto, las recomendaciones posológicas deben ajustarse a las concentraciones disponibles en el RCP correspondiente (es decir, cambiarse a 500 mg o mantenerse en 600 mg una vez al día).

La duración del tratamiento con azitromicina en la indicación de tratamiento y profilaxis de la infección por CMA dependerá de diversos factores específicos del paciente (por ejemplo, tratamiento antirretrovírico, recuentos de células CD4, seguridad y tolerabilidad durante el tratamiento con azitromicina, otras infecciones oportunistas), que el médico debe tener en cuenta. Teniendo en cuenta lo anterior y el hecho de que la sección 4.2 incluye la siguiente información: «Deben tenerse en cuenta las pautas de tratamiento, las dosis y la duración del tratamiento, tal como se recomienda en las guías de tratamiento actualizadas para cada indicación», la duración del tratamiento con azitromicina para estas dos indicaciones no se incluye en la sección 4.2.

Además, ambas indicaciones se incluyeron en los RCP para formulaciones orales líquidas en adultos y adolescentes con un peso mínimo de 45 kg, solo cuando no pueden tragar las formas farmacéuticas sólidas.

En lo que respecta a los niños menores de 12 años, no se han establecido la seguridad y la eficacia para la prevención o el tratamiento de la infección por CMA. Según los datos farmacocinéticos pediátricos, una dosis de 20 mg/kg sería similar a la dosis para adultos de 1 200 mg, pero con una $C_{m\acute{a}x}$ más alta. Dado que actualmente la recomendación para los niños infectados por el VIH es iniciar el tratamiento antirretroviral tan pronto como se realice el diagnóstico y dada la posible necesidad de un tratamiento a largo plazo con azitromicina, la indicación como profilaxis o tratamiento de la infección por CMA no se consideraría adecuada en la población pediátrica.

En vista de lo anterior, teniendo en cuenta los datos disponibles sobre la eficacia a la luz del perfil de seguridad conocido de la azitromicina, el CHMP concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen azitromicina es positiva en las indicaciones siguientes:

- Tratamiento de la infección diseminada por el complejo *Mycobacterium avium* (CMA) en personas con infección avanzada por el VIH, en combinación con etambutol.
- Profilaxis de las infecciones por el complejo *Mycobacterium avium* (CMA) en personas infectadas por el VIH con un restablecimiento inmunitario inadecuado.

Esto se aplica a adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg para los comprimidos de 600 mg (y de 500 mg, una vez se autoricen), así como para los comprimidos dispersables en adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg y para las formulaciones orales líquidas en adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg y que no puedan tragar las formas farmacéuticas sólidas.

Sin embargo, la relación riesgo/beneficio de las siguientes indicaciones de las formulaciones orales de azitromicina se consideró **negativa**, por lo que deben eliminarse de la información sobre el producto de los productos en los que están incluidas actualmente:

Acné vulgar moderado

La azitromicina se autorizó para esta indicación en muy pocos Estados miembros. Sin embargo, con el tiempo, la función de los antibióticos en el tratamiento del acné ha cambiado. En la actualidad, los antibióticos orales en general como parte de una pauta de tratamiento se consideran una opción de segunda o tercera línea en pacientes que no han respondido a tratamientos anteriores. Si bien hay datos que sugieren cierta eficacia de la azitromicina para el tratamiento del acné vulgar moderado, su uso durante 9 a 12 semanas o más se ha asociado a resistencia a los macrólidos por parte de *C. acnes*, un miembro de la microbiota cutánea normal, y a la alteración de dicha microbiota. El CHMP señaló que, de acuerdo con las directrices actuales en los EE. UU. a las que también hace referencia el IDWP, la azitromicina podría tener únicamente una función residual para el tratamiento del acné moderado cuando las tetraciclinas, como la doxiciclina o la minociclina, no son adecuadas. Sardana et al. (2021) recomendaron restringir el uso de azitromicina oral para el acné, considerando el riesgo de resistencia, las indicaciones de la azitromicina para enfermedades infecciosas importantes y los datos de escasa eficacia en el tratamiento del acné. En consecuencia, según los autores, se recomienda el uso de tratamientos distintos de antibióticos.

En general, teniendo en cuenta el cambio en el panorama terapéutico hacia los tratamientos distintos de los antimicrobianos, el riesgo de selección de resistencias con el tratamiento a largo plazo (respaldado por los datos de sensibilidad más recientes) junto con los datos insuficientes disponibles que respalden esta indicación, el CHMP, siguiendo el consejo del IDWP, concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen azitromicina en el tratamiento del acné vulgar moderado es negativa.

Erradicación de *Helicobacter pylori*

El tratamiento de las infecciones por *H. pylori* está bien establecido en las guías terapéuticas existentes y, más recientemente, se basa principalmente en un tratamiento cuádruple con bismuto (es decir, inhibidor de la bomba de protones, bismuto, tetraciclina y metronidazol) como tratamiento empírico de primera línea. La azitromicina no figura en las guías europeas o internacionales para el tratamiento de la infección por *H. pylori*; esta indicación se autorizó en dos Estados miembros. Deben utilizarse pautas de tratamiento que hayan alcanzado una tasa de erradicación de al menos $\geq 80\%$ en el análisis por intención de tratar (ITT) en ensayos aleatorizados y controlados.

Hasta la fecha, la demostración clínica que respalda el uso de los macrólidos en dicha indicación se basó únicamente en la claritromicina, que es el único macrólido incluido en las guías terapéuticas en esta indicación. Debido al diseño del estudio SUM-AD-05-97-HR-2, que incluía el tratamiento con azitromicina en ambos grupos y, por tanto, no comparó la azitromicina con un tratamiento de referencia establecido sin azitromicina, este estudio no se considera suficiente para respaldar la eficacia de la azitromicina para la erradicación de *H. pylori*. Aunque se dispone de datos sobre la eficacia clínica de la azitromicina como parte de una pauta de tratamiento para la erradicación de *H. pylori*, una revisión de la bibliografía científica más reciente muestra que la heterogeneidad de las combinaciones, las dosis y la duración del tratamiento en los estudios publicados (con tasas de erradicación que oscilan entre el 15 y el 90 %) es tal que no puede considerarse suficientemente demostrada una tasa de erradicación $\geq 80\%$ con la azitromicina como parte de una pauta de tratamiento para la erradicación de *H. pylori*. En conjunto, no se dispone de datos microbiológicos o clínicos suficientes procedentes de ensayos comparativos aleatorizados que respalden la eficacia de la azitromicina en la indicación «Infecciones gastroduodenales causadas por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)».

A la vista de lo anterior y teniendo en cuenta la creciente tasa de resistencia de *H. pylori* a la claritromicina y la elevada resistencia cruzada entre los macrólidos, el CHMP, siguiendo el consejo del IDWP, consideró que la relación riesgo/beneficio de la azitromicina para el tratamiento de las infecciones por *H. pylori* era negativa.

Prevención de las exacerbaciones del asma eosinofílica y no eosinofílica

Se han realizado varios ensayos clínicos, incluso con otras pautas, para respaldar el uso de la azitromicina en esta indicación, con resultados contradictorios. Esta indicación se autorizó inicialmente en muy pocos Estados miembros, basándose en un estudio aleatorizado con doble enmascaramiento en el que se evaluó esta pauta como tratamiento complementario para la prevención de las exacerbaciones del asma eosinofílica y no eosinofílica en pacientes adultos con asma sintomática, que ya estuvieran recibiendo tratamiento con dosis medias y altas de glucocorticoides inhalados y un agonista β -2 de acción prolongada. Sin embargo, dos revisiones sistemáticas y metaanálisis más recientes de ensayos comparativos aleatorizados concluyeron que el tratamiento complementario con azitromicina no era eficaz para tratar las exacerbaciones del asma ni otros criterios de valoración pertinentes.

Por lo tanto, el CHMP, siguiendo el asesoramiento del IDWP, llegó a la conclusión de que la relación riesgo/beneficio de la azitromicina para la prevención de las exacerbaciones del asma eosinofílica y no eosinofílica es negativa.

Otros cambios

El CHMP consideró además que era necesario introducir una serie de cambios adicionales en la información sobre el producto de los medicamentos para uso sistémico que contienen azitromicina.

Además de los cambios señalados anteriormente, se revisó nuevamente la sección sobre posología y modo de administración para proporcionar a los médicos prescriptores unas directrices adecuadas y actualizadas sobre el uso de azitromicina. El CHMP revisó los datos disponibles actuales y armonizó las contraindicaciones asociadas con el uso de azitromicina.

El CHMP también revisó los datos existentes sobre reacciones adversas y exposición durante el embarazo observados con el uso de azitromicina y presentó revisiones para las secciones 4.6 y 4.8 de acuerdo con la recomendación del PRAC.

Otros cambios considerados necesarios en la información sobre el producto se referían a las actualizaciones de las interacciones, la información sobre acontecimientos adversos y la prevalencia de la resistencia a la azitromicina de los microorganismos de interés para las indicaciones en las que la relación riesgo/beneficio se considera positiva.

Además, la información que desaconseja el uso de azitromicina para el tratamiento del paludismo sobre la base de estudios en niños (PT/W/0007/pdWS/001) se eliminó de la sección 5.1 del RCP. Teniendo en cuenta que la azitromicina no está recomendada para el tratamiento del paludismo por ninguna guía de tratamiento actual y la baja actividad investigadora que evalúa el uso de la azitromicina en el paludismo, el CHMP concluyó que el riesgo de uso no contemplado era bajo. Por lo tanto, la información sobre los resultados negativos del estudio ya no es pertinente para los médicos prescriptores.

El prospecto se modificó en consecuencia.

También se recuerda a los titulares de las autorizaciones de comercialización (TAC) su obligación de mantener actualizada la información sobre el producto, lo que incluye las declaraciones sobre los excipientes con efecto conocido, así como las instrucciones para la reconstitución y administración, en particular las del polvo para suspensión oral en botella.

Conclusión

En general, el CHMP consideró que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos para uso sistémico que contienen azitromicina sigue siendo favorable, siempre que se apliquen las modificaciones acordadas de la información sobre el producto.

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando lo siguiente:

- El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) examinó el procedimiento establecido en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los medicamentos para uso sistémico que contienen azitromicina.
- El CHMP consideró la totalidad de los datos disponibles, incluidos los procedentes de estudios clínicos, estudios farmacocinéticos, estudios farmacodinámicos, estudios epidemiológicos, antibiogramas, bibliografía científica e informes posteriores a la comercialización, presentados por los titulares de las autorizaciones de comercialización por escrito, así como el resultado de una consulta al Grupo de Trabajo sobre Enfermedades Infecciosas y el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC).
- El CHMP concluyó que las indicaciones debían revisarse, pero que la eficacia de los medicamentos para uso sistémico que contienen azitromicina seguía siendo superior a los riesgos, en diferentes grupos de edad dependiendo de las indicaciones y con diferentes formulaciones específicas para el tratamiento de:
 - Amigdalitis y faringitis estreptocócicas agudas
 - Sinusitis bacteriana aguda
 - Otitis media bacteriana aguda
 - Neumonía extrahospitalaria
 - Infecciones bacterianas agudas de piel y faneras
 - Eritema migratorio (enfermedad de Lyme localizada temprana)
 - Abscesos periodontales y periodontitis
 - Uretritis y cervicitis causadas por *Chlamydia trachomatis*
 - Uretritis y cervicitis causadas por *Neisseria gonorrhoeae*, en combinación con otro antibacteriano adecuado (p. ej., ceftriaxona)
 - Prostatitis crónica causada por *Chlamydia trachomatis*
 - Chancroide
 - Infección diseminada por el complejo *Mycobacterium avium* (CMA) en personas con infección avanzada por el VIH, en combinación con etambutol
 - Exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica
 - Enfermedad pélvica inflamatoria, en combinación con otros antibacterianos apropiados (p. ej., metronidazol),así como en la profilaxis de la infección por el complejo *Mycobacterium avium* (CMA) en personas infectadas por el VIH con un restablecimiento inmunitario inadecuado
- En el contexto de la evolución de las normas de tratamiento y la preocupación por la selección de resistencias con el tratamiento a largo plazo, el CHMP consideró que los datos disponibles no demuestran una relación riesgo/beneficio positiva de los medicamentos para uso sistémico que contienen azitromicina en el tratamiento del acné vulgar (moderado) y de las infecciones

gastroduodenales causadas por *Helicobacter pylori*. Además, datos recientes arrojan serias dudas sobre la eficacia de la azitromicina en la prevención de las exacerbaciones del asma eosinofílica y no eosinofílica, y el CHMP concluyó que la relación riesgo/beneficio también es negativa en esta indicación.

- El CHMP consideró que debían incluirse nuevas advertencias en relación con el potencial de resistencia en general, así como la necesidad de realizar antibiogramas antes del tratamiento de las infecciones de transmisión sexual y descartar determinados patógenos antes del tratamiento de algunas de estas infecciones. Por lo demás, se armonizaron las advertencias y precauciones especiales.
- El CHMP consideró que era necesario revisar la pauta posológica de los medicamentos para uso sistémico que contienen azitromicina en el caso de la amigdalitis estreptocócica y el eritema migratorio, y se introdujeron ajustes en las diversas indicaciones aprobadas y las subpoblaciones de pacientes. Además, se destacó la necesidad de tener en cuenta las guías de tratamiento.
- El CHMP también revisó los datos existentes sobre las reacciones adversas observadas con el uso de medicamentos para uso sistémico que contienen azitromicina y llegó a la conclusión de que las actualizaciones eran necesarias para reflejar adecuadamente los datos.
- Por último, el CHMP recomendó actualizaciones de la sección de acontecimientos adversos y de las recomendaciones durante el embarazo y la lactancia en la información sobre el producto para reflejar los datos clínicos y preclínicos disponibles sobre la exposición durante el embarazo. También fue necesario actualizar las interacciones, así como los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos incluidos en la información sobre el producto.

Dictamen del CHMP

En vista de todo lo anterior, el CHMP considera que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos para uso sistémico que contienen azitromicina sigue siendo favorable, siempre que se apliquen las modificaciones acordadas de la información sobre el producto. Por tanto, el CHMP recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos para uso sistémico que contienen azitromicina.