

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Les données de consommation disponibles montrent que l'utilisation de l'azithromycine a augmenté ces dernières années, y compris pendant la pandémie de COVID-19, alors qu'elle est classée dans la catégorie WATCH de l'OMS, qui véhicule l'idée selon laquelle *«ces médicaments devraient être classés comme cibles prioritaires des programmes de bon usage et de surveillance»*. Dans le même temps, il existe une prévalence mondiale croissante de la résistance à l'azithromycine chez plusieurs agents pathogènes pertinents pour les indications approuvées.

En outre, il existe des différences importantes entre les informations sur le produit des produits contenant de l'azithromycine dans l'ensemble de l'UE/EEE, notamment en ce qui concerne les indications et la posologie, mais aussi dans d'autres rubriques d'informations sur le produit. Plusieurs indications pourraient être considérées comme trop larges, ce qui pourrait favoriser une utilisation excessive et le développement de résistances. En outre, ces indications ne sont pas conformes à la recommandation formulée dans la ligne directrice actuelle de l'EMA relative à l'évaluation des médicaments indiqués pour le traitement des infections bactériennes (CPMP/EWP/558/95 Rev 3).

Dans le cadre de cette procédure de saisine, le CHMP a examiné de manière critique toutes les données disponibles concernant l'efficacité et la sécurité des indications autorisées pour les médicaments contenant de l'azithromycine administrés par voie intraveineuse et orale, y compris les études cliniques, les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, les études épidémiologiques, les tests de sensibilité, la littérature scientifique et les rapports post-commercialisation, les informations sur le développement d'une résistance contre les agents pathogènes pertinents pour les indications approuvées dans l'UE, et une évaluation des risques sur la probabilité de développement d'une résistance pendant le traitement, ainsi que les recommandations figurant dans les lignes directrices nationales et européennes actuelles en matière de traitement, étant donné que 1) l'azithromycine a été classée dans la catégorie WATCH par l'OMS, 2) les données suggèrent une utilisation excessive de l'azithromycine systémique et 3) une résistance croissante à l'azithromycine a été observée dans l'UE. Le CHMP a également consulté le groupe de travail sur les maladies infectieuses (IDWP) et le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC).

Résumé général de l'évaluation scientifique

En ce qui concerne la nécessité potentielle de restreindre les indications de l'azithromycine à une utilisation de deuxième ligne, l'IDWP a souligné que, d'une part, la phrase standard de la rubrique 4.1 du RCP *«[i]l convient de tenir compte des recommandations officielles sur l'utilisation appropriée des agents antibactériens.»* répond suffisamment à la nécessité de consulter les lignes directrices nationales ou internationales en matière de traitement ainsi que les informations régionales/nationales disponibles sur la résistance antimicrobienne par les prescripteurs lors du choix d'un agent antibactérien. D'autre part, il a été noté que cette phrase standard figure dans les RCP des produits contenant de l'azithromycine depuis de nombreuses années et que, malgré cela, les données de consommation indiquent que l'azithromycine est prescrite de manière trop large et trop souvent, et qu'une résistance croissante des bactéries à l'azithromycine a été constatée dans certains États membres. Néanmoins, compte tenu du faible niveau de préoccupations en matière de sécurité et du fait qu'aucun seuil moyen de résistance au-delà duquel une indication en première ligne ne serait plus appropriée ne peut être raisonnablement établi, le CHMP a considéré que les données actuelles n'étaient pas suffisantes pour justifier une restriction des indications à un traitement de deuxième ligne. Afin de maintenir l'utilisation de médicaments contenant de l'azithromycine efficace et sûre dans leurs indications thérapeutiques décrites plus en détail ci-dessous, il a été jugé plus approprié d'inclure la mise en garde suivante à la rubrique 4.4 du RCP: *«**Potentiel d'émergence d'une résistance:** L'azithromycine pourrait favoriser le développement de résistances en raison des concentrations*

prolongées et décroissantes dans le plasma et les tissus après la fin du traitement (voir rubrique 5.2). Le traitement par l'azithromycine ne doit être instauré qu'après une évaluation minutieuse du bénéfice et des risques, compte tenu de la prévalence locale de la résistance et lorsque les schémas thérapeutiques privilégiés ne sont pas indiqués.» Ces informations sont complétées par les descriptions correspondantes figurant à la rubrique 5.2 du RCP, sur la base des données existantes.

En outre, pertinente pour toutes les indications, mais surtout dans le cas des maladies sexuellement transmissibles en raison de l'évolution rapide du paysage thérapeutique et de l'importance des échecs thérapeutiques du point de vue de la santé publique, la phrase suivante a été ajoutée à la rubrique 4.2: *«Il convient de tenir compte des schémas thérapeutiques, des posologies et de la durée du traitement tels que recommandés dans les lignes directrices thérapeutiques actualisées pour chaque indication.»*

Après avoir examiné toutes les données disponibles et compte tenu des recommandations de lignes directrices cliniques actuelles, le CHMP a estimé que, dans l'ensemble, l'azithromycine demeure une option thérapeutique importante dans la plupart des indications thérapeutiques. Le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments à usage systémique contenant de l'azithromycine est **positif** pour les indications thérapeutiques suivantes, mais que certaines d'entre elles nécessitent une reformulation comme détaillé ci-dessous:

Infections des voies respiratoires inférieures (IVRI)

Le CHMP a examiné les données correspondant à cette indication générale, en vue de l'affiner et de préciser pour quelle affection définie le rapport bénéfice/risque de l'azithromycine est positif.

Pneumonie extrahospitalière (PEH)

Bien qu'il existe suffisamment de preuves à l'appui de l'efficacité de l'azithromycine par voie orale dans toutes les populations, aucune donnée clinique n'est disponible pour les patients pédiatriques atteints de PEH pour la formulation intraveineuse. Par conséquent, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque est positif pour les médicaments contenant de l'azithromycine dans l'indication de la PEH pour les formulations orales solides chez les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg, les comprimés dispersibles chez les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg, les formulations orales liquides chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois et plus pesant moins de 45 kg et les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg qui ne sont pas en mesure d'avaler des formes pharmaceutiques solides, et les formulations intraveineuses chez les adultes.

En ce qui concerne la pneumonie atypique, le CHMP a approuvé les conclusions de l'IDWP selon lesquelles le terme «PEH» couvre à la fois les organismes atypiques et les organismes typiques et qu'il n'est donc pas nécessaire de préciser la pneumonie atypique dans la rubrique «Indications» du RCP.

Exacerbations aiguës de la bronchite chronique (EABC)

Le CHMP a convenu avec l'IDWP que l'azithromycine est efficace dans le traitement de l'EACB, mais a toutefois demandé que l'indication EACB soit limitée aux seuls adultes, chez lesquels elle est diagnostiquée dans presque tous les cas. Par conséquent, compte tenu des données disponibles sur l'efficacité à la lumière du profil de sécurité connu pour l'azithromycine, le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de l'azithromycine dans l'indication EACB est positif pour les formulations orales solides chez les adultes pesant au moins 45 kg, les comprimés dispersibles chez les adultes pesant au moins 45 kg et les formulations orales liquides chez les adultes pesant au moins 45 kg qui ne sont pas en mesure d'avaler des formes pharmaceutiques solides.

Autres IVRI

L'indication «bronchite aiguë» mentionnée dans les informations sur le produit (IP) au début de cette procédure est couverte par le terme général «IVRI». Toutefois, des examens plus récents n'ont montré que des preuves limitées et des bénéfices modestes en ce qui concerne la toux et le niveau d'activité

chez les patients atteints de bronchite aiguë. Les lignes directrices actuelles suggèrent que les antibiotiques à usage général, y compris l'azithromycine, ne doivent pas être proposés de manière systématique aux adultes ou aux enfants atteints de bronchite aiguë.

En ce qui concerne l'«exacerbation de la bronchiectasie (AEB)», cela n'a pas été explicitement indiqué dans les IP au début; en outre, les lignes directrices européennes pour la prise en charge des infections des voies respiratoires inférieures chez l'adulte (Woodhead et al. 2005) ne recommandent pas d'antibiotiques macrolides pour le traitement de l'AEB. En revanche, les lignes directrices de la Société européenne de pneumologie pour la prise en charge de la bronchiectasie adulte (Polverino et al., 2017) suggèrent un traitement à long terme par macrolides dans certaines circonstances. Ce traitement n'est toutefois pas couvert par les schémas posologiques actuellement approuvés, et peut entraîner des niveaux élevés de résistance aux macrolides.

Par conséquent, conformément à la recommandation de l'IDWP, le CHMP a estimé que le libellé des indications dans le cadre des IVRI devrait être limité à l'EABC et à la PEH (y compris la pneumonie atypique).

Infections des voies respiratoires supérieures (IVRS)

Dans le cadre de cette large indication, le CHMP a examiné les données pertinentes pour les infections à streptocoques des voies respiratoires supérieures dans des études portant sur l'amygdalite, la pharyngite et la sinusite bactérienne, en vue de les affiner et de préciser pour quelle affection définie le rapport bénéfice/risque de l'azithromycine est positif.

Amygdalite et pharyngite aiguës à streptocoques

Le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque reste positif pour les médicaments contenant de l'azithromycine dans le traitement de l'amygdalite et de la pharyngite aiguës à streptocoques, pour les formulations orales solides chez les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg, pour les comprimés dispersibles chez les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg, pour les formulations orales liquides chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois et plus pesant moins de 45 kg, et chez les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg qui ne sont pas en mesure d'avaler des formes pharmaceutiques solides. Cependant, dans les études pédiatriques menées, le schéma posologique de 10 mg/kg pendant 3 jours a montré une réponse clinique similaire mais une éradication bactériologique inférieure par rapport au schéma de 12 mg/kg pendant 5 jours. Par conséquent, le schéma posologique de 10 mg/kg pendant 3 jours devrait être supprimé de la rubrique 4.2 du RCP, de sorte que les deux schémas posologiques qui devraient rester pour le traitement de la pharyngoamygdalite streptococcique aiguë sont de 20 mg/kg pendant 3 jours ou de 12 mg/kg pendant 5 jours.

Sinusite bactérienne aiguë

Le CHMP a conclu à un rapport bénéfice/risque positif pour les médicaments contenant de l'azithromycine dans le traitement de la sinusite bactérienne aiguë pour les formulations orales solides chez les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg, les comprimés dispersibles chez les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg, les formulations orales liquides chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois et plus pesant moins de 45 kg et les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg qui ne sont pas en mesure d'avaler des formes pharmaceutiques solides.

Otite moyenne aiguë

Les données issues d'essais cliniques randomisés, les données microbiologiques ainsi que la littérature indiquent que l'azithromycine est efficace dans le traitement de l'otite moyenne aiguë chez les enfants, avec une efficacité comparable à celle de l'amoxicilline ou de l'amoxicilline/clavulanate.

Étant donné que l'otite moyenne aiguë est peu fréquente chez l'adulte et que ses complications peuvent être graves, il semble conseillé de traiter tous les patients adultes atteints d'otite moyenne aiguë avec des antibiotiques en plus d'un traitement analgésique. D'après les rares données publiées disponibles, l'amoxicilline ou l'amoxicilline/acide clavulanique, suivie de céphalosporines, sont recommandées en tant que traitements de première intention.

Les lignes directrices actuelles en matière de traitement s'accordent pour désigner l'amoxicilline comme le médicament de premier choix. L'association avec l'acide clavulanique n'est nécessaire que dans les régions où l'on observe une production accrue de β -lactamase par *Haemophilus influenzae* ou *Moraxella catarrhalis*. Dans les lignes directrices cliniques actuelles, les macrolides tels que l'azithromycine ne sont envisagés que pour les patients allergiques à la pénicilline.

Il convient de noter que l'azithromycine est l'un des antibiotiques les plus fréquemment prescrits par les pédiatres, en particulier pour les infections respiratoires et l'otite moyenne aiguë, car l'azithromycine est facilement administrable aux enfants sous forme de suspension orale, avec une administration une fois par jour pendant une durée de traitement relativement courte (trois à cinq jours) et un profil d'effets secondaires favorable. Cependant, la décision d'utiliser ou non un antibiotique pour le traitement de l'otite moyenne aiguë bactérienne chez l'enfant doit être soigneusement évaluée. En raison du taux élevé de guérison spontanée de l'otite moyenne aiguë dans la population pédiatrique, qui est de près de 80 %, le bénéfice d'un antibiotique doit être évalué individuellement par rapport à ses risques, y compris le risque de sélection de bactéries plus résistantes au niveau tant individuel que collectif. Cependant, les principaux problèmes liés à l'utilisation de l'azithromycine pour traiter l'otite moyenne aiguë sont les souches résistantes récurrentes de pneumocoque et une efficacité clinique sous-optimale contre *H. influenzae*, déterminée par les niveaux d'éradication bactérienne dans le liquide de l'oreille moyenne (Ovetchkine et al., 2013). Des taux de résistance élevés et croissants de plus de 30 % ont été décrits pour les infections causées par des isolats de *Streptococcus pneumoniae* vis-à-vis des macrolides, y compris l'azithromycine, tandis que le CHMP a noté que le pathogène bactérien le plus fréquemment impliqué dans l'otite moyenne aiguë chez les enfants et les adultes est *Streptococcus pneumoniae*.

Dans l'ensemble, comme expliqué ci-dessus, aucune restriction supplémentaire n'a été considérée comme justifiée dans la rubrique 4.1 du RCP, avec l'ajout de la nouvelle mise en garde concernant la résistance dans la rubrique 4.4. Au vu des données disponibles sur l'efficacité à la lumière du profil de sécurité connu pour l'azithromycine, et à la suite de l'avis de l'IDWP, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de l'azithromycine dans le traitement de l'otite moyenne bactérienne aiguë (OMA) reste positif pour les formulations orales solides chez les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg, les comprimés dispersibles chez les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg, les formulations orales liquides chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois et plus pesant moins de 45 kg et les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg qui ne sont pas en mesure d'avaler des formes pharmaceutiques solides.

Toutefois, le CHMP a noté que la prophylaxie/le traitement de l'OMA récurrente, qui n'était pas spécifiée auparavant dans le cadre des indications, n'était pas recommandé dans les lignes directrices cliniques. Compte tenu des données limitées disponibles à l'appui de l'utilisation de l'azithromycine pour la prophylaxie antibiotique/le traitement de l'OMA récurrente, et conformément au libellé proposé par l'IDWP pour cette indication, il a été décidé d'exclure cette utilisation de l'indication relative à l'OMA.

Infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées (IBAPSC)

Au vu des données disponibles sur l'efficacité à la lumière du profil de sécurité connu pour l'azithromycine, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de

l'azithromycine dans l'indication IBAPSC est positif pour les formulations orales solides chez les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg, les comprimés dispersibles chez les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg, les formulations orales liquides chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois et plus pesant moins de 45 kg et les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg qui ne sont pas en mesure d'avaler des formes pharmaceutiques solides. Dans la rubrique 5.1, *S. aureus* est répertorié parmi les organismes pour lesquels une résistance acquise peut poser problème. Toutefois, comme expliqué ci-dessus, aucune restriction supplémentaire n'a été considérée comme justifiée dans la rubrique 4.1 du RCP, étant donné qu'une nouvelle mise en garde concernant la résistance a été ajoutée à la rubrique 4.4.

Érythème migrant (maladie de Lyme localisée précoce)

Compte tenu des données disponibles sur l'efficacité à la lumière du profil de sécurité connu pour l'azithromycine, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de l'azithromycine dans le traitement de l'érythème migrant (maladie de Lyme localisée précoce) reste positif pour les formulations orales solides chez les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg, les comprimés dispersibles chez les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg, les formulations orales liquides chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois et plus pesant moins de 45 kg et les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg qui ne sont pas en mesure d'avaler des formes pharmaceutiques solides. En outre, étant donné que des études plus récentes et des lignes directrices thérapeutiques récentes de l'UE et des États-Unis recommandent une durée de traitement plus longue avec l'azithromycine dans le traitement de l'érythème migrant, le CHMP a estimé que la durée du traitement devait être portée de 5 à 10 jours dans les recommandations posologiques de la rubrique 4.2 du RCP.

Abcès parodontaux et périodontite

Le CHMP a examiné les données correspondant à l'indication générale des infections dentaires/odontostomatologiques, en vue de les affiner et de préciser pour quelle(s) affection(s) définie(s) le rapport bénéfice/risque de l'azithromycine est positif. L'indication «infections dentaires» était présente dans certains RCP, tandis que l'indication «abcès parodontaux et périodontite» était déjà incluse dans d'autres IP. La plupart des essais cliniques ont été menés sur des abcès parodontaux et des périodontites. Dans l'ensemble, dans le domaine des infections dentaires, le CHMP, conformément à l'IDWP, a conclu que les médicaments contenant de l'azithromycine sont efficaces pour les indications «abcès parodontaux et périodontite».

Il a toutefois été noté dans les lignes directrices que les antibiotiques ne devraient être utilisés qu'en complément d'un débridement mécanique et qu'une bonne hygiène buccale est essentielle à la réussite à long terme. Par conséquent, les médecins devraient consulter les orientations officielles locales conformément à la recommandation figurant à la rubrique 4.1. En outre, l'activité antibactérienne limitée de l'azithromycine contre les organismes du groupe *Bacteroides fragilis* a été mise en évidence, ce qui a conduit à l'inclusion de *Bacteroides* spp. dans la liste des organismes pour lesquels la résistance acquise peut poser problème, dans la rubrique 5.1 du RCP.

Au vu de ce qui précède, compte tenu des données disponibles sur l'efficacité à la lumière du profil de sécurité connu pour l'azithromycine, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de l'azithromycine est positif pour le traitement des abcès parodontaux et de la périodontite pour les formulations orales solides chez les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg, les comprimés dispersibles chez les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg, les formulations orales liquides chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois et plus pesant moins de 45 kg et les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg qui ne sont pas en mesure d'avaler des formes pharmaceutiques solides.

Maladies sexuellement transmissibles causées par *C. trachomatis*, *N. gonorrhoea* ou *M. genitalium* (urétrite, cervicite, prostatite chronique)

Le CHMP a examiné les données étayant le rapport bénéfice/risque de l'azithromycine dans le traitement de ces affections causées par *C. trachomatis* et *N. gonorrhoea*. Elles ont également été prises en considération lorsqu'elles étaient causées par *M. genitalium*, bien qu'elles n'aient pas été spécifiquement mentionnées dans des indications préexistantes.

Les données cliniques ont montré que l'azithromycine est généralement efficace en dose orale unique de 2 g pour le traitement de l'urétrite/cervicite gonococcique aiguë. Toutefois, la ligne directrice européenne relative au diagnostic et au traitement de la gonorrhée chez l'adulte (2020) recommande que, lorsque l'azithromycine est utilisée pour traiter les infections gonococciques, elle soit administrée en association avec la ceftriaxone. L'utilisation de l'azithromycine en monothérapie pour le traitement des infections urogénitales causées par *Neisseria gonorrhoeae* n'est pas recommandée, à moins que la sensibilité de l'organisme ne soit démontrée. Lorsque des analyses de laboratoire immédiates (par exemple, la coloration de Gram) des échantillons urétraux sont accessibles, le traitement empirique de l'urétrite gonococcique implique l'utilisation de la ceftriaxone.

Comme l'a proposé l'IDWP, le CHMP a estimé qu'une mise en garde devrait être ajoutée à la rubrique 4.4 afin de tenir compte du fait que *Neisseria gonorrhoeae* est très susceptible d'être résistante aux macrolides, y compris l'azithromycine. Par conséquent, l'azithromycine n'est pas recommandée pour le traitement de la gonorrhée sans complication et de la maladie inflammatoire pelvienne, à moins que les résultats de laboratoire n'aient confirmé la sensibilité de l'organisme à l'azithromycine. Si elle n'est pas traitée ou traitée de façon sous-optimale, cette affection peut entraîner des complications d'apparition tardive telles que l'infertilité et la grossesse extra-utérine. La déclaration fait l'objet d'un renvoi au début de la rubrique 4.1 et la mise en garde elle-même renvoie à la rubrique 5.1 du RCP, où *Neisseria gonorrhoeae* figure dans le tableau énumérant les organismes pour lesquels la résistance acquise peut poser problème.

En ce qui concerne l'urétrite/cervicite chlamydiale, des études antérieures et des données de la littérature plus récentes ont démontré qu'une dose unique d'azithromycine était aussi sûre et efficace qu'un traitement standard de 7 jours de doxycycline.

En ce qui concerne la prostatite chronique, l'azithromycine est connue pour présenter une activité *in vitro* contre *Chlamydia trachomatis*; par conséquent, conformément à l'avis de l'IDWP, cette indication doit être limitée à ce pathogène. L'efficacité a également été étayée par les données cliniques disponibles.

Bien que l'urétrite et la cervicite causées par *M. genitalium* n'aient pas été mentionnées dans les indications, elles peuvent être considérées comme faisant partie d'une indication générale incluse dans certains RCP sous la forme d'une «mycoplasmosé». Sur la base des lignes directrices thérapeutiques disponibles de l'UE, l'IDWP a proposé de l'inclure explicitement dans les indications autorisées pour les médicaments contenant de l'azithromycine, disposant d'une forme pharmaceutique et de dosages appropriés, avec un cycle de traitement de 5 jours. Cette proposition n'a toutefois pas été soutenue par le CHMP en raison des taux déjà élevés de sélection pour les mutations de résistance et des données plus récentes indiquant une efficacité réduite (Mitjà et al. 2023). En outre, étant donné que les tests de dépistage de *M. genitalium* peuvent ne pas être largement disponibles et en raison du risque élevé d'émergence de résistance dans cet organisme, une mise en garde a été ajoutée à la rubrique 4.4 stipulant que l'infection urogénitale concomitante par *Mycoplasma genitalium* doit être exclue avant d'envisager le traitement de l'urétrite et de la cervicite causées par *N. gonorrhoeae* ou *C. trachomatis* par des schémas posologiques en dose unique.

Compte tenu des données disponibles sur l'efficacité à la lumière du profil de sécurité connu pour l'azithromycine, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de

l'azithromycine est positif pour le traitement de l'urétrite et de la cervicite causées par *Chlamydia trachomatis* ou *Neisseria gonorrhoeae* [cette dernière en association avec un autre agent antibactérien approprié (par exemple, la ceftriaxone)] et de la prostatite chronique causée par *Chlamydia trachomatis* pour les formulations orales solides chez les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg, les comprimés dispersibles chez les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg et les formulations orales liquides chez les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg qui ne sont pas en mesure d'avaler des formes pharmaceutiques solides.

Chancres mou

Le traitement des infections urogénitales sans complication causées par *Haemophilus ducreyi* par l'azithromycine par voie orale est suffisamment étayé par les données disponibles. Le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de l'azithromycine est positif dans le traitement du chancre mou pour les formulations orales solides chez les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg, les comprimés dispersibles chez les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg et les formulations orales liquides chez les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg qui ne sont pas en mesure d'avaler des formes pharmaceutiques solides.

Maladie inflammatoire pelvienne (MIP), en association avec un ou plusieurs autres agents antibactériens appropriés (par exemple, métronidazole).

Les études cliniques ont montré une efficacité similaire de l'azithromycine seule ou en association dans le traitement des MIP par rapport à d'autres antibiotiques; cependant, sur la base des lignes directrices cliniques actuelles, le rôle de l'azithromycine dans le traitement des MIP est limité étant donné qu'il n'est recommandé que dans le cadre de traitements alternatifs. En outre, la monothérapie avec l'azithromycine est rarement recommandée et il existe une tendance générale à ajouter le métronidazole à tous les schémas thérapeutiques pour le traitement des MIP. L'indication de MIP est limitée aux adultes uniquement, étant donné qu'il n'existe pas d'utilisation pertinente de l'azithromycine pour le traitement des maladies inflammatoires pelviennes chez les enfants de moins de 12 ans et que la sécurité et l'efficacité chez les adolescentes n'ont pas été établies.

Comme expliqué ci-dessus en ce qui concerne d'autres maladies sexuellement transmissibles, compte tenu de l'augmentation des taux de résistance rapportée pour *Neisseria gonorrhoeae*, le CHMP a soutenu la proposition de l'IDWP d'inclure une mention de mise en garde contre le traitement empirique par l'azithromycine et de souligner la nécessité de réaliser des tests de sensibilité.

Si l'azithromycine est utilisée pour le traitement des MIP (ce qui n'est recommandé que dans le cadre de traitements alternatifs ou dans des situations très concrètes), le traitement doit toujours être instauré par voie intraveineuse. Alors que les RCP de la formulation intraveineuse prévoient la possibilité de passer à des formulations orales pour poursuivre le traitement, la MID n'était pas mentionnée à la rubrique 4.1 de ces RCP. Par conséquent, et compte tenu des données justificatives disponibles, le CHMP a estimé que le RCP des formulations orales devait être aligné sur les recommandations existantes dans le RCP pour les formulations intraveineuses.

Au vu de ce qui précède, compte tenu des données disponibles sur l'efficacité à la lumière du profil de sécurité connu pour l'azithromycine, le CHMP a confirmé que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de l'azithromycine est positif dans le traitement des MIP en association avec d'autres agents antibactériens appropriés chez l'adulte pour la formulation intraveineuse, et en tant que traitement de suivi de l'azithromycine IV pour les formulations solides orales, y compris les comprimés dispersibles.

Infection disséminée à complexe *Mycobacterium avium* (DMAC) chez les personnes atteintes d'une infection par le VIH à un stade avancé, en association avec l'éthambutol et Prophylaxie de l'infection à *Mycobacterium avium* intra-cellulaire (MAC) chez les personnes vivant avec le VIH dont la restauration immunitaire est insuffisante.

Ces indications devraient se produire très rarement compte tenu des recommandations actuelles pour le traitement du VIH et de la disponibilité de traitements antirétroviraux puissants.

L'approche «dépistage et traitement» avec des schémas thérapeutiques antirétroviraux combinés très puissants a fortement réduit la probabilité d'infections opportunistes grâce à une restauration immunitaire adéquate et durable. Par conséquent, la prophylaxie n'est plus recommandée si le traitement antirétroviral a débuté conformément aux lignes directrices thérapeutiques de l'UE (EACS, 2023). Néanmoins, chez les quelques patients porteurs de souches multirésistantes sans prise en charge thérapeutique optimale, la nécessité d'une prophylaxie est toujours considérée comme pertinente chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) présentant un taux de CD4 inférieur à 50 cellules/ μ L et qui restent virémiques sous traitement antirétroviral. Cette indication devrait donc être limitée à ces patients.

Compte tenu de la posologie recommandée de 1 200 mg une fois par semaine pour la *prophylaxie* de l'infection à MAC, cela nécessite la disponibilité du dosage à 600 mg. Cependant, comme ce dosage n'est généralement pas disponible, la posologie devrait être mise à jour à 1 250 mg une fois par semaine (conformément aux lignes directrices de l'EACS, version 12.0 octobre 2023) dans les RCP incluant cette indication mais ne précisant pas l'information sur le dosage approprié.

En ce qui concerne le *traitement* de l'infection disséminée à complexe *Mycobacterium avium*, les données cliniques ont montré une efficacité comparable de l'azithromycine et de la clarithromycine. Compte tenu également des études pharmacocinétiques, le CHMP a convenu qu'une dose de 500 mg ou 600 mg une fois par jour serait appropriée. Les adolescents pesant au moins 45 kg sont inclus dans la rubrique 4.1 du RCP des formulations solides d'azithromycine par voie orale, étant donné que l'efficacité peut être extrapolée à partir d'adultes ayant le même poids, tandis que l'efficacité de l'azithromycine pour la prévention ou le traitement des infections à MAC n'a pas été établie chez les enfants.

Les recommandations actuelles incluent l'utilisation de l'azithromycine à une dose de 500 ou 600 mg une fois par jour en association avec d'autres agents antimycobactériens. Par conséquent, la recommandation posologique doit être alignée sur les dosages disponibles dans le RCP correspondant (c'est-à-dire révisée à 500 mg ou rester à 600 mg une fois par jour).

La durée du traitement par l'azithromycine dans l'indication «traitement et prophylaxie de l'infection à MAC» dépendra de divers facteurs propres au patient (par exemple, traitement antirétroviral, taux de cellules CD4, sécurité et tolérance au traitement par azithromycine, autres infections opportunistes), qui doivent être pris en considération par le médecin traitant. Compte tenu de ce qui précède et du fait que la rubrique 4.2 comprend les informations suivantes: «Il convient de tenir compte des schémas thérapeutiques, des posologies et de la durée du traitement recommandés dans les lignes directrices thérapeutiques mises à jour pour chaque indication.» La durée du traitement à l'azithromycine pour ces deux indications n'est pas incluse dans la rubrique 4.2.

En outre, les deux indications ont été incluses dans les RCP pour les formulations orales liquides destinées aux adultes et adolescents pesant au moins 45 kg, uniquement lorsqu'ils ne sont pas en mesure d'avaler des formes pharmaceutiques solides.

En ce qui concerne les enfants de moins de 12 ans, la sécurité et l'efficacité pour la prévention ou le traitement de l'infection à MAC n'ont pas été établies. Sur la base des données pharmacocinétiques pédiatriques, une dose de 20 mg/kg serait similaire à la dose adulte de 1 200 mg, mais avec une $C_{\max}$ plus élevée. Étant donné que la recommandation actuelle pour les enfants vivant avec le VIH est de commencer le traitement antirétroviral dès que le diagnostic est posé, et compte tenu de la nécessité potentielle d'un traitement à long terme par azithromycine, une indication pour la prophylaxie ou le traitement de l'infection à MAC ne serait pas considérée comme appropriée pour les enfants.

Au vu de ce qui précède, et compte tenu des données disponibles sur l'efficacité à la lumière du profil de sécurité connu de l'azithromycine, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de l'azithromycine est positif pour l'azithromycine dans les cas suivants:

- traitement de l'infection disséminée à complexe *Mycobacterium avium* (DMAC) chez les personnes atteintes d'une infection par le VIH à un stade avancé, en association avec l'éthambutol;
- prophylaxie des infections à *Mycobacterium avium* intra-cellulaire (MAC) chez les personnes vivant avec le VIH dont la restauration immunitaire est insuffisante.

Cela s'applique aux adultes et aux adolescents pesant au moins 45 kg pour les comprimés de 600 mg (et les comprimés de 500 mg, lorsqu'ils sont déjà autorisés), ainsi que pour les comprimés dispersibles chez les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg et pour les formulations orales liquides chez les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg qui ne sont pas en mesure d'avaler des formes pharmaceutiques solides.

Toutefois, le rapport bénéfice/risque des indications suivantes pour les formulations orales d'azithromycine a été jugé **négatif**, et celles-ci devraient être supprimées des informations sur le produit des produits dans lesquels elles sont actuellement incluses:

Acné simple modérée

L'azithromycine a été autorisée pour cette indication dans très peu d'États membres. Cependant, au fil du temps, le rôle des antibiotiques dans le traitement de l'acné a changé. À l'heure actuelle, les antibiotiques administrés par voie orale en général dans le cadre d'un schéma thérapeutique sont considérés comme un traitement de deuxième ou troisième intention chez les patients ne répondant pas à des traitements antérieurs. Bien que des données suggèrent une certaine efficacité de l'azithromycine pour le traitement de l'acné vulgaire modérée, son utilisation pendant 9 à 12 semaines ou plus a été associée à une résistance aux macrolides chez *C. acnes*, un membre du microbiote cutané normal, ainsi qu'à une perturbation de ce dernier. Le CHMP a noté que, selon les lignes directrices actuelles des États-Unis également référencées par l'IDWP, l'azithromycine peut ne jouer qu'un rôle résiduel dans le traitement de l'acné modérée lorsque les tétracyclines telles que la doxycycline ou la minocycline ne sont pas adaptées. Sardana et al. 2021 a recommandé de restreindre l'utilisation de l'azithromycine par voie orale pour l'acné, compte tenu du risque de résistance, des indications de l'azithromycine pour des maladies infectieuses importantes, ainsi que des preuves d'une faible efficacité dans le traitement de l'acné. Selon les auteurs, par conséquent, des thérapies non antibiotiques sont préconisées.

Globalement, compte tenu de l'évolution du paysage thérapeutique vers des thérapies non antimicrobiennes, du risque lié à un traitement prolongé en termes de sélection de résistances (étayé par des données récentes de sensibilité) ainsi que du manque de preuves suffisantes pour soutenir cette indication, le CHMP, suivant l'avis de l'IDWP, a conclu que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant de l'azithromycine dans le traitement de l'acné vulgaire modérée est négatif.

Éradication d'*Helicobacter pylori*

La prise en charge des infections à *H. pylori* est bien établie dans les lignes directrices thérapeutiques existantes et repose principalement, plus récemment, sur une quadrithérapie au bismuth (c'est-à-dire IPP, bismuth, tétracycline, métronidazole) comme traitement empirique de première intention. L'azithromycine ne figure pas dans les lignes directrices européennes ou internationales pour le traitement de l'infection à *H. pylori*, bien que cette indication ait été autorisée dans deux États membres. Les schémas thérapeutiques ayant démontré un taux d'éradication d'au moins 80 % lors de l'analyse de l'intention de traiter (ITT) dans des essais contrôlés randomisés doivent être utilisés.

À ce jour, la démonstration clinique en faveur de l'utilisation des macrolides dans cette indication repose uniquement sur la clarithromycine, qui est le seul macrolide intégré dans les recommandations thérapeutiques pour cette indication. En raison de la conception de l'étude SUM-AD-05-97-HR-2, qui incluait un traitement à l'azithromycine dans les deux branches et ne comparait donc pas l'azithromycine à un traitement standard établi sans azithromycine, cette étude n'est pas considérée comme suffisante pour soutenir l'efficacité de l'azithromycine dans l'éradication de *H. pylori*. Même si des données sur l'efficacité clinique de l'azithromycine dans le cadre d'un schéma thérapeutique pour l'éradication de *H. pylori* sont disponibles, un examen de la littérature scientifique plus récente montre que l'hétérogénéité des combinaisons, des doses et des durées de traitement à travers les études publiées (avec des taux d'éradication allant de 15 à 90 %) ne permet pas de considérer que l'azithromycine, dans un schéma thérapeutique pour l'éradication de *H. pylori*, atteigne un taux d'éradication d'au moins 80 % de manière suffisamment démontrée. En résumé, aucune preuve microbiologique ou clinique suffisante issue d'essais randomisés contrôlés (ERC) ne permet de soutenir l'efficacité de l'azithromycine dans l'indication «infections gastro-duodénales causées par *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)».

Au vu de ce qui précède et compte tenu de l'augmentation du taux de résistance à la clarithromycine chez *H. pylori* et de la forte résistance croisée entre macrolides, le CHMP, conformément à l'avis de l'IDWP, a estimé que le rapport bénéfice/risque de l'azithromycine pour le traitement des infections à *H. pylori* était négatif.

Prévention des exacerbations de l'asthme éosinophilique et non éosinophilique

Plusieurs essais cliniques, incluant différents schémas thérapeutiques, ont été menés pour étayer l'utilisation de l'azithromycine dans cette indication, avec des résultats contradictoires. Cette indication a été initialement autorisée dans très peu d'États membres, sur la base d'une étude randomisée et en double aveugle évaluant ce traitement en complément pour prévenir les exacerbations d'asthme éosinophilique et non éosinophilique chez des patients adultes asthmatiques symptomatiques, déjà sous traitement par glucocorticoïdes inhalés à dose moyenne ou élevée et un β -2 agoniste à longue durée d'action. Toutefois, deux examens systématiques plus récents et des méta-analyses d'essais contrôlés randomisés ont conclu que le traitement d'appoint par azithromycine n'était pas efficace pour traiter les exacerbations de l'asthme ni d'autres critères d'évaluation pertinents.

Par conséquent, le CHMP, suivant l'avis de l'IDWP, a conclu que le rapport bénéfice/risque de l'azithromycine pour la prévention des exacerbations de l'asthme éosinophilique et non éosinophilique est négatif.

Autres changements

Le CHMP a également estimé qu'un certain nombre de modifications supplémentaires étaient nécessaires dans les informations sur le produit des médicaments contenant de l'azithromycine à usage systémique.

Outre les modifications mises en évidence ci-dessus, la rubrique relative à la posologie et au mode d'administration a été révisée afin de fournir aux prescripteurs des orientations appropriées et actualisées sur l'utilisation de l'azithromycine. Le CHMP a examiné les données actuellement disponibles et a harmonisé les contre-indications associées à l'utilisation de l'azithromycine.

Le CHMP a également examiné les données existantes concernant les effets indésirables et l'exposition pendant la grossesse observés avec l'azithromycine, et a proposé des révisions pour les rubriques 4.6 et 4.8 conformément à l'avis du PRAC.

D'autres modifications jugées nécessaires pour les informations sur le produit concernaient les mises à jour des interactions, des effets indésirables et de la prévalence de la résistance à l'azithromycine chez

les organismes pertinents pour les indications dont le rapport bénéfice/risque est considéré comme positif.

Par ailleurs, les informations déconseillant l'utilisation de l'azithromycine dans le traitement du paludisme, fondée sur des études menées chez l'enfant (PT/W/0007/pdWS/001) ont été supprimées de la rubrique 5.1 du RCP. Étant donné que l'azithromycine n'est recommandée pour le traitement du paludisme par aucune ligne directrice thérapeutique actuelle et compte tenu de la faible activité de recherche évaluant l'azithromycine dans le traitement du paludisme, le CHMP a conclu que le risque d'utilisation hors indication était faible. Par conséquent, les informations sur les résultats négatifs des études ne sont plus pertinentes pour les médecins prescripteurs.

La notice a été modifiée en conséquence.

Il est également rappelé aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché leur obligation de tenir à jour les informations sur le produit, notamment les mentions relatives aux excipients ayant un effet connu, ainsi que les instructions pour la reconstitution et l'administration, en particulier celles de la poudre pour suspension buvable en flacon.

Conclusion

Dans l'ensemble, le CHMP a considéré que le rapport bénéfice/risque des médicaments à usage systémique contenant de l'azithromycine reste favorable, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a examiné la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments à usage systémique contenant de l'azithromycine.
- Le CHMP a examiné l'ensemble des données disponibles, y compris les études cliniques, les études pharmacocinétiques, les études pharmacodynamiques, les études épidémiologiques, les essais de sensibilité, la littérature scientifique et les rapports postérieurs à la mise sur le marché, soumis par écrit par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché, ainsi que les résultats d'une consultation avec le groupe de travail sur les maladies infectieuses et le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC).
- Le CHMP a conclu que les indications devaient être révisées, mais que l'efficacité des médicaments contenant de l'azithromycine à usage systémique continuait de l'emporter sur ses risques, dans différents groupes d'âge en fonction des indications et avec des spécificités en termes de formulations dans le traitement des affections suivantes:
 - amygdalite et pharyngite aiguës à streptocoques,
 - sinusite bactérienne aiguë,
 - otite moyenne aiguë bactérienne,
 - pneumopathie extrahospitalière,
 - infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées,
 - érythème migrant (maladie de Lyme localisée précoce),
 - abcès parodontaux et périodontite,

- uréthrite et cervicite causées par *Chlamydia trachomatis*,
- uréthrite et cervicite causées par *Neisseria gonorrhoeae*, en association avec un autre agent antibactérien approprié (par exemple, la ceftriaxone),
- prostatite chronique causée par *Chlamydia trachomatis*,
- chancre mou,
- infection disséminée à complexe *Mycobacterium avium* (DMAC) chez les personnes atteintes d'une infection par le VIH à un stade avancé, en association avec l'éthambutol,
- exacerbations aiguës de la bronchite chronique,
- maladie inflammatoire pelvienne en association avec un ou plusieurs autres agents antibactériens appropriés (par exemple, métronidazole),

et dans la prophylaxie de l'infection à *Mycobacterium avium* intra-cellulaire (MAC) chez les personnes vivant avec le VIH et dont la restauration immunitaire est insuffisante.

- Dans le contexte de l'évolution des normes thérapeutiques et des préoccupations liées à la sélection de résistances lors de traitements de longue durée, le CHMP a estimé que les données disponibles ne démontrent pas un rapport bénéfice/risque positif pour les médicaments contenant de l'azithromycine destinés à un usage systémique dans le traitement de l'acné vulgaire (modérée) ni des infections gastro-duodénales causées par *Helicobacter pylori*. En outre, des données récentes jettent de sérieux doutes sur l'efficacité de l'azithromycine dans la prévention des exacerbations de l'asthme éosinophilique et non éosinophilique, et le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque est également négatif pour cette indication.
- Le CHMP a estimé que de nouvelles mises en garde devaient être incluses concernant le potentiel de résistance en général, ainsi que la nécessité de réaliser des tests de sensibilité avant le traitement des infections sexuellement transmissibles et l'exclusion de certains agents pathogènes avant le traitement de certaines de ces infections. Les mises en garde spéciales et les précautions d'emploi ont par ailleurs été harmonisées.
- Le CHMP a estimé que des révisions du schéma posologique des médicaments contenant de l'azithromycine à usage systémique étaient nécessaires pour l'amygdalite streptococcique et l'érythème migrant, tandis que des ajustements ont été introduits pour les différentes indications et sous-populations de patients approuvées. En outre, la nécessité de prendre en considération les lignes directrices thérapeutiques a été soulignée.
- Le CHMP a également examiné les données existantes sur les effets indésirables observés avec les médicaments contenant de l'azithromycine à usage systémique et a conclu que des mises à jour étaient nécessaires afin de refléter de manière adéquate les données disponibles.
- Enfin, le CHMP a recommandé des mises à jour de la rubrique relative aux effets indésirables ainsi que des recommandations concernant la grossesse et l'allaitement dans les informations sur le produit, afin de tenir compte des données cliniques et non cliniques disponibles sur l'exposition pendant la grossesse. Les interactions ainsi que les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques contenues dans les informations sur le produit devaient également être mises à jour.

Avis du CHMP

Par conséquent, le CHMP considère que le rapport bénéfice/risque des médicaments à usage systémique contenant de l'azithromycine reste favorable, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit. Le CHMP recommande donc la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments à usage systémique contenant de l'azithromycine.