

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

I dati disponibili sul consumo mostrano un aumento dell'uso di azitromicina negli ultimi anni, anche durante la pandemia di COVID-19, e azitromicina è inclusa nella categoria «Watch» della classificazione AWaRe dell'OMS, indicante che *«Questi medicinali devono essere considerati prioritari come obiettivi chiave dei programmi di stewardship e monitoraggio»*. Parallelamente, si registra un aumento della prevalenza globale di resistenza ad azitromicina in diversi agenti patogeni pertinenti per le indicazioni approvate.

Esistono inoltre differenze significative nell'UE/nel SEE tra le informazioni sul prodotto dei prodotti contenenti azitromicina, in particolare nelle indicazioni terapeutiche e nella posologia approvate, ma anche in altri paragrafi. Diverse indicazioni potrebbero essere considerate troppo ampie, il che potrebbe favorire un uso eccessivo e lo sviluppo di resistenza. Inoltre, queste indicazioni non sono in linea con la raccomandazione contenuta nell'attuale linea guida dell'EMA sulla valutazione dei medicinali indicati per il trattamento delle infezioni batteriche (CPMP/EWP/558/95 Rev 3).

Nell'ambito di questa procedura di deferimento, il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha esaminato criticamente tutti i dati disponibili in relazione all'efficacia e alla sicurezza delle indicazioni autorizzate per i medicinali contenenti azitromicina per via endovenosa e orale, compresi i dati derivati da studi clinici, studi farmacocinetici e farmacodinamici, studi epidemiologici, test di sensibilità, letteratura scientifica e segnalazioni post-immissione in commercio, informazioni sullo sviluppo di resistenza contro i patogeni pertinenti per le indicazioni approvate nell'UE e una valutazione del rischio sulla probabilità di sviluppo di resistenza durante il trattamento, oltre alle raccomandazioni delle attuali linee guida terapeutiche nazionali ed europee, considerando che 1) azitromicina è stata classificata nella categoria WATCH dall'OMS, 2) i dati suggeriscono un uso eccessivo di azitromicina sistemica e 3) è stata rilevata una crescente resistenza ad azitromicina nell'UE. Il CHMP ha inoltre consultato il gruppo di lavoro sulle malattie infettive (IDWP) e il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC).

Riassunto generale della valutazione scientifica

In relazione alla potenziale necessità di limitare le indicazioni di azitromicina all'uso in seconda linea, l'IDWP ha sottolineato che, da un lato, la frase standard contenuta nel paragrafo 4.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto *«Devono essere considerate le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.»* risponde sufficientemente alla necessità, in sede di scelta di un agente antibatterico da parte del medico prescrivente, di consultare le linee guida di trattamento nazionali o internazionali, nonché le informazioni regionali/nazionali disponibili sulla resistenza antimicrobica. D'altro canto, è stato notato che questa frase standard è presente da molti anni nel riassunto delle caratteristiche del prodotto dei prodotti contenenti azitromicina e che, nonostante ciò, i dati sul consumo suggeriscono una prescrizione eccessivamente ampia e frequente di azitromicina, con riscontro di un'aumentata resistenza dei batteri ad azitromicina in alcuni Stati membri. Tuttavia, in considerazione del basso livello dei timori sulla sicurezza e del fatto che non è ragionevolmente possibile stabilire un livello medio di soglia della resistenza al di sopra del quale un'indicazione di prima linea non sarebbe più appropriata, il CHMP ha ritenuto che i dati attuali non fossero sufficienti a giustificare una limitazione delle indicazioni alla seconda linea. Al fine di continuare a garantire un uso efficace e sicuro dei medicinali contenenti azitromicina nelle rispettive indicazioni terapeutiche ulteriormente delineate di seguito, si è ritenuto più appropriato inserire la seguente avvertenza nel paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto: *«**Potenziale di insorgenza di resistenza:** Azitromicina potrebbe favorire lo sviluppo di resistenza a causa degli associati livelli persistenti e decrescenti nel plasma e nei tessuti dopo la fine del trattamento (vedere paragrafo 5.2). Il trattamento con azitromicina deve essere iniziato solo dopo un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi, considerando la prevalenza locale di resistenza e quando i regimi terapeutici preferibili non sono*

indicati.» Questa avvertenza viene integrata dalle corrispondenti descrizioni nel paragrafo 5.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, basate sui dati esistenti.

Inoltre, relativamente a tutte le indicazioni ma, in particolare, nel caso di malattie sessualmente trasmesse a causa della rapida evoluzione del panorama dei trattamenti e dell'importanza che un insuccesso terapeutico può avere dal punto di vista della salute pubblica, nel paragrafo 4.2 è stata inserita la frase seguente: «Devono essere considerati i regimi, le dosi e la durata del trattamento, come raccomandato nelle linee guida sul trattamento aggiornate per ciascuna indicazione.»

Dopo aver esaminato tutti i dati disponibili e tenuto conto delle raccomandazioni contenute nelle linee guida cliniche attuali, il CHMP ha ritenuto nel complesso che azitromicina rimanga un'importante opzione terapeutica nella maggior parte delle indicazioni terapeutiche. Il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti azitromicina per uso sistemico è **positivo** nelle seguenti indicazioni terapeutiche; tuttavia, alcune di esse hanno richiesto una riformulazione, come specificato di seguito:

Infezioni delle vie respiratorie inferiori (*Lower Respiratory Tract Infections, LRTI*)

Il CHMP ha esaminato i dati corrispondenti a questa ampia indicazione, allo scopo di affinarla e specificare la condizione definita per la quale il rapporto rischi/benefici di azitromicina è positivo.

Polmonite acquisita in comunità (*Community-Acquired Pneumonia, CAP*)

Sebbene vi siano prove sufficienti a sostegno dell'efficacia di azitromicina per via orale in tutte le popolazioni, non sono disponibili dati clinici per i pazienti pediatrici affetti da CAP per la formulazione endovenosa. Pertanto, il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici è positivo per i medicinali contenenti azitromicina nell'indicazione della CAP per le formulazioni orali solide in adulti e adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg, le compresse dispersibili in adulti e adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg, le formulazioni orali liquide in pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 mesi di peso inferiore a 45 kg e in adulti e adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg che non sono in grado di deglutire le forme farmaceutiche solide, nonché per le formulazioni endovenose negli adulti.

Per quanto riguarda la polmonite atipica, il CHMP ha concordato con le conclusioni dell'IDWP, secondo cui il termine CAP include sia gli organismi atipici sia quelli tipici e, pertanto, non è necessario specificare la polmonite atipica nel paragrafo delle indicazioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Esacerbazioni acute della bronchite cronica (*Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis, AECB*)

Il CHMP ha convenuto con l'IDWP che azitromicina è efficace nel trattamento dell'AECB; tuttavia, ha chiesto di limitare l'indicazione dell'AECB solo agli adulti, dove viene diagnosticata pressoché in tutti i casi. Pertanto, considerando i dati disponibili sull'efficacia alla luce del profilo di sicurezza noto per azitromicina, il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti azitromicina nell'indicazione dell'AECB è positivo per le formulazioni orali solide in adulti di peso pari ad almeno 45 kg, le compresse dispersibili in adulti di peso pari ad almeno 45 kg e le formulazioni liquide orali in adulti di peso pari ad almeno 45 kg che non sono in grado di deglutire le forme farmaceutiche solide.

Altre LRTI

L'indicazione «bronchite acuta» riportata nelle informazioni sul prodotto all'inizio della presente procedura è ricompresa nel termine generico LRTI; tuttavia, revisioni più recenti hanno mostrato solo evidenze limitate e lievi benefici in termini di tosse e livello di attività in pazienti con bronchite acuta. Le linee guida attuali suggeriscono che gli antibiotici generali, compresa azitromicina, non dovrebbero essere proposti di routine ad adulti o bambini affetti da bronchite acuta.

Per quanto riguarda l'«esacerbazione della bronchiectasia (AEB)», questa condizione non è stata all'inizio esplicitamente riportata nelle informazioni sul prodotto; inoltre, le Linee guida europee per la

gestione delle infezioni delle vie respiratorie inferiori negli adulti (Woodhead et al. 2005) non raccomandano antibiotici macrolidi per il trattamento dell'AEB. Le linee guida della European Respiratory Society per la gestione della bronchiectasia negli adulti (Polverino et al., 2017) suggeriscono invece il trattamento a lungo termine con macrolidi in determinate circostanze; questo non è tuttavia incluso dagli attuali regimi posologici approvati e può portare a livelli elevati di resistenza ai macrolidi.

Pertanto, in linea con la raccomandazione dell'IDWP, il CHMP ha ritenuto che il testo delle indicazioni nell'ambito delle LRTI debba essere limitato all'AECB e alla CAP (inclusa la polmonite atipica).

Infezioni delle vie respiratorie superiori (*Upper Respiratory Tract Infections, URTI*)

Nell'ambito di questa indicazione generica, il CHMP ha esaminato i dati attinenti alle infezioni streptococciche delle vie respiratorie superiori contenuti negli studi su tonsillite, faringite e sinusite batterica, allo scopo di affinarla e specificare la condizione definita per la quale il rapporto rischi/benefici di azitromicina è positivo.

Tonsillite e faringite streptococciche acute

Il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici rimane positivo per i medicinali contenenti azitromicina nel trattamento della tonsillite e della faringite streptococciche acute, per le formulazioni orali solide in adulti e adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg, per le compresse dispersibili in adulti e adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg, per le formulazioni orali liquide in pazienti pediatriche di età pari o superiore a 6 mesi di peso inferiore a 45 kg e in adulti e adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg che non sono in grado di deglutire le forme farmaceutiche solide. Tuttavia, negli studi pediatrici condotti è stato dimostrato che il regime posologico di 10 mg/kg per 3 giorni produce una risposta clinica simile, ma un'eradicazione batteriologica inferiore, rispetto al regime di 12 mg/kg per 5 giorni. Pertanto, il regime posologico di 10 mg/kg per 3 giorni deve essere eliminato dal paragrafo 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, in modo tale che i due regimi posologici da conservare per la faringotonsillite streptococcica acuta siano 20 mg/kg per 3 giorni o 12 mg/kg per 5 giorni.

Sinusite batterica acuta

Il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici per i medicinali contenenti azitromicina è favorevole nel trattamento della sinusite batterica acuta per le formulazioni orali solide in adulti e adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg, le compresse dispersibili in adulti e adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg, le formulazioni orali liquide in pazienti pediatriche di età pari o superiore a 6 mesi di peso inferiore a 45 kg e in adulti e adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg che non sono in grado di deglutire le forme farmaceutiche solide.

Otite media acuta

I dati provenienti da sperimentazioni cliniche randomizzate, i dati microbiologici e i dati tratti dalla letteratura indicano che azitromicina è efficace nel trattamento dell'otite media acuta nei bambini e ha un'efficacia paragonabile a quella di amoxicillina o amoxicillina/acido clavulanico.

Poiché l'otite media acuta (OMA) non è comune negli adulti e le complicanze possono essere gravi, sembra consigliabile trattare tutti i pazienti adulti affetti da OMA con antibiotici, in aggiunta alla terapia analgesica. Nei pochi dati pubblicati disponibili, amoxicillina o amoxicillina/acido clavulanico seguiti da cefalosporine sono raccomandati come terapie di prima linea.

Le linee guida di trattamento attuali sono coerenti nell'indicare amoxicillina come medicinale di prima scelta. La combinazione con acido clavulanico è necessaria solo nelle regioni con una maggiore formazione di β -lattamasi di *Haemophilus influenzae* o *Moraxella catarrhalis*. Nelle linee guida cliniche attuali, i macrolidi come azitromicina sono considerati solo per i pazienti con allergie alla penicillina.

Va osservato che azitromicina è uno degli antibiotici più comunemente prescritti dai pediatri, in particolare per le infezioni respiratorie e l'OMA, in quanto è facilmente somministrabile ai bambini sotto forma di sospensione orale, una volta al giorno per una durata di trattamento relativamente breve (da tre a cinque giorni), e ha un profilo di effetti indesiderati favorevole. Tuttavia, la decisione di utilizzare o meno un antibiotico per il trattamento dell'otite media acuta batterica nei bambini deve essere oggetto di attenta considerazione. A causa dell'elevato tasso di guarigione spontanea dell'OMA nella popolazione pediatrica, pari a quasi l'80 %, il beneficio di un antibiotico deve essere valutato individualmente in relazione ai rischi, compreso il rischio di selezione di batteri più resistenti sia a livello individuale che collettivo. I principali problemi associati all'uso di azitromicina per il trattamento dell'otite media acuta, tuttavia, sono costituiti dai ceppi di pneumococco resistenti e ricorrenti e da un'efficacia clinica subottimale nei confronti di *H. influenzae*, determinata dai livelli di eradicazione batterica nel liquido dell'orecchio medio (Ovetchkine et al., 2013). Tassi di resistenza elevati e in aumento, superiori al 30 %, sono stati descritti per le infezioni causate da isolati di *Streptococcus pneumoniae* verso i macrolidi inclusa azitromicina, mentre il CHMP ha osservato che il batterio patogeno più comune dell'OMA nei bambini e negli adulti è lo *Streptococcus pneumoniae*.

Nel complesso, come spiegato in precedenza, con l'aggiunta della nuova avvertenza sulla resistenza nel paragrafo 4.4 non si sono ritenute giustificate ulteriori restrizioni nel paragrafo 4.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto. Considerati i dati disponibili sull'efficacia alla luce del profilo di sicurezza noto per azitromicina, e sulla scorta del parere dell'IDWP, il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici per i medicinali contenenti azitromicina nel trattamento dell'otite media acuta (OMA) batterica rimane positivo per le formulazioni orali solide in adulti e adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg, le compresse dispersibili in adulti e adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg, le formulazioni orali liquide in pazienti pediatriche di età pari o superiore a 6 mesi di peso inferiore a 45 kg e in adulti e adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg che non sono in grado di deglutire le forme farmaceutiche solide.

Tuttavia, il CHMP ha osservato che la profilassi/il trattamento dell'OMA ricorrente, non precedentemente specificata nell'ambito delle indicazioni, non erano raccomandati nelle linee guida cliniche. Considerando i dati limitati disponibili a sostegno dell'uso di azitromicina per la profilassi antibiotica/il trattamento dell'OMA ricorrente, e in base al testo suggerito dall'IDWP per questa indicazione, si è deciso di escluderlo dall'indicazione dell'OMA.

Infezioni batteriche acute della cute e dei tessuti molli (*Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections, ABSSI*)

Considerati i dati disponibili sull'efficacia alla luce del profilo di sicurezza noto per azitromicina, il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti azitromicina nell'indicazione delle ABSSI è positivo per le formulazioni orali solide in adulti e adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg, le compresse dispersibili in adulti e adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg, le formulazioni orali liquide in pazienti pediatriche di età pari o superiore a 6 mesi di peso inferiore a 45 kg e in adulti e adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg che non sono in grado di deglutire le forme farmaceutiche solide. Nel paragrafo 5.1, *S. aureus* è elencato tra gli organismi per i quali la resistenza acquisita può costituire un problema; tuttavia, come spiegato in precedenza, nel paragrafo 4.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto non si sono ritenute giustificate ulteriori restrizioni, in considerazione dell'aggiunta di una nuova avvertenza sulla resistenza nel paragrafo 4.4.

Eritema migrante (malattia di Lyme in fase precoce localizzata)

Considerati i dati disponibili sull'efficacia alla luce del profilo di sicurezza noto per azitromicina, il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti azitromicina nel trattamento dell'eritema migrante (malattia di Lyme in fase precoce localizzata) rimane positivo per le formulazioni orali solide in adulti e adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg, le compresse dispersibili in adulti e

adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg, le formulazioni orali liquide in pazienti pediatriche di età pari o superiore a 6 mesi di peso inferiore a 45 kg e in adulti e adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg che non sono in grado di deglutire le forme farmaceutiche solide. Inoltre, poiché gli studi più recenti e le recenti linee guida di trattamento dell'UE e degli Stati Uniti raccomandano una durata prolungata del trattamento con azitromicina nell'eritema migrante, il CHMP ha ritenuto che la durata del trattamento debba essere estesa da 5 a 10 giorni nelle raccomandazioni posologiche contenute nel paragrafo 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Ascessi periodontali e periodontite

Il CHMP ha esaminato i dati corrispondenti all'ampia indicazione delle infezioni dentali/odontostomatologiche, allo scopo di affinarla e specificare una o più condizioni definite per le quali il rapporto rischi/benefici di azitromicina è positivo. L'indicazione «infezioni dentali» era presente in alcuni riassunti delle caratteristiche del prodotto, mentre «ascessi periodontali e periodontite» era già inclusa in altre informazioni sul prodotto. La maggior parte delle sperimentazioni cliniche è stata condotta negli ascessi periodontali e nella periodontite. Nel complesso, nel campo delle infezioni dentali, il CHMP, in linea con l'IDWP, ha concluso che i medicinali contenenti azitromicina sono efficaci nelle indicazioni «ascessi periodontali e periodontite».

Tuttavia, nelle linee guida è stato osservato che gli antibiotici devono essere utilizzati solo in aggiunta allo sbrigliamento meccanico e che una buona igiene orale è fondamentale per il successo a lungo termine; pertanto, i medici devono consultare gli orientamenti ufficiali locali secondo la raccomandazione contenuta nel paragrafo 4.1. È stata altresì evidenziata la limitata attività antibatterica di azitromicina nei confronti degli organismi del gruppo *Bacteroides fragilis*, che ha determinato l'inserimento, nel paragrafo 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, di *Bacteroides* spp. nell'elenco degli organismi per i quali la resistenza acquisita può costituire un problema.

Sulla base di quanto precede, considerati i dati disponibili sull'efficacia alla luce del profilo di sicurezza noto per azitromicina, il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti azitromicina per il trattamento degli ascessi periodontali e della periodontite è positivo per le formulazioni orali solide in adulti e adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg, le compresse dispersibili in adulti e adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg, le formulazioni orali liquide in pazienti pediatriche di età pari o superiore a 6 mesi di peso inferiore a 45 kg e in adulti e adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg che non sono in grado di deglutire le forme farmaceutiche solide.

Malattie sessualmente trasmesse causate da *C. trachomatis*, *N. gonorrhoea* o *M. genitalium* (uretrite, cervicite, prostatite cronica)

Il CHMP ha esaminato i dati a sostegno del rapporto rischi/benefici di azitromicina nel trattamento di queste affezioni causate da *C. trachomatis* e *N. gonorrhoea*. Queste sono state prese in considerazione anche quando causate da *M. genitalium*, sebbene non specificatamente menzionato nelle indicazioni preesistenti.

I dati clinici hanno dimostrato che azitromicina è generalmente efficace come dose orale singola da 2 g per il trattamento dell'uretrite/cervicite gonococcica acuta. Tuttavia, la Linea guida europea sulla diagnosi e il trattamento della gonorrea negli adulti (2020) raccomanda, nel caso in cui azitromicina sia utilizzata per le infezioni gonococciche, la somministrazione in associazione con ceftriaxone. L'uso di azitromicina in monoterapia per il trattamento delle infezioni urogenitali dovute a *Neisseria gonorrhoeae* non è raccomandato, a meno che l'organismo non si dimostri sensibile. Quando sono accessibili valutazioni immediate di laboratorio (ad esempio, la colorazione di Gram) dei campioni uretrali, il trattamento empirico per l'uretrite gonococcica comprende ceftriaxone.

Come suggerito dall'IDWP, il CHMP ha ritenuto che nel paragrafo 4.4 debba essere aggiunta un'avvertenza indicante l'elevata probabilità che *Neisseria gonorrhoeae* sia resistente ai macrolidi, compresa azitromicina. Pertanto, azitromicina non è raccomandata per il trattamento della gonorrea non complicata e della malattia infiammatoria pelvica, a meno che i risultati di laboratorio non abbiano confermato la sensibilità dell'organismo ad azitromicina. Se non trattata o trattata in modo subottimale, questa affezione può causare complicanze tardive, come l'infertilità e la gravidanza ectopica. L'affermazione è richiamata all'inizio del paragrafo 4.1 e l'avvertenza stessa fa riferimento al paragrafo 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, in cui la *Neisseria gonorrhoeae* figura nella tabella che elenca gli organismi per i quali la resistenza acquisita può costituire un problema.

Per quanto riguarda l'uretrite/la cervicite da clamidia, studi precedenti e dati della letteratura più recenti hanno dimostrato che una dose singola di azitromicina è risultata sicura ed efficace quanto un regime standard di doxiciclina della durata di 7 giorni.

Per quanto concerne la prostatite cronica, è noto che azitromicina mostra attività *in vitro* nei confronti di *Chlamydia trachomatis*; pertanto, secondo il parere dell'IDWP, tale indicazione deve essere limitata a questo patogeno. L'efficacia è stata confermata anche dai dati clinici disponibili.

Sebbene l'uretrite e la cervicite dovute a *M. genitalium* non siano state menzionate nelle indicazioni, possono essere considerate parte di un'indicazione ampia inclusa in alcuni riassunti delle caratteristiche del prodotto sotto forma di «micoplasmosi». Sulla base delle linee guida di trattamento dell'UE disponibili, l'IDWP ha suggerito di includerla esplicitamente nell'indicazione autorizzata per i medicinali contenenti azitromicina con forma farmaceutica e dosaggio adeguati, con un ciclo di trattamento di 5 giorni. Ciò non è stato tuttavia sostenuto dal CHMP in considerazione dei tassi già elevati di selezione per le mutazioni di resistenza e dei dati più recenti indicanti una ridotta efficacia (Mitjà et al. 2023). Inoltre, poiché i test per *M. genitalium* potrebbero non essere ampiamente disponibili e, a causa dell'elevato rischio di comparsa di resistenza in questo organismo, al paragrafo 4.4 è stata aggiunta l'avvertenza di escludere l'infezione urogenitale concomitante dovuta a *Mycoplasma genitalium* prima di considerare il trattamento dell'uretrite e della cervicite dovute a *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* con regimi a dose singola.

Considerando i dati disponibili sull'efficacia alla luce del profilo di sicurezza noto per azitromicina, il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti azitromicina è positivo per il trattamento dell'uretrite e della cervicite causate da *Chlamydia trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae* (quest'ultima in associazione con un altro agente antibatterico appropriato (ad esempio ceftriaxone)) e della prostatite cronica causata da *Chlamydia trachomatis* per le formulazioni orali solide in adulti e adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg, le compresse dispersibili in adulti e adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg e le formulazioni orali liquide in adulti e adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg che non sono in grado di deglutire le forme farmaceutiche solide.

Cancroide

Il trattamento con azitromicina orale delle infezioni non complicate del tratto urogenitale dovute a *Haemophilus ducreyi* è sufficientemente corroborato dai dati disponibili. Il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti azitromicina è positivo nel trattamento del cancroide per le formulazioni orali solide in adulti e adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg, le compresse dispersibili in adulti e adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg e le formulazioni orali liquide in adulti e adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg che non sono in grado di deglutire le forme farmaceutiche solide.

Malattia infiammatoria pelvica (Pelvic Inflammatory Disease, PID), in associazione con altri agenti antibatterici idonei (ad esempio, metronidazolo).

Gli studi clinici hanno dimostrato che l'efficacia di azitromicina, da sola o in associazione, nella PID è simile a quella di altri antibiotici; tuttavia, sulla base delle attuali linee guida cliniche, il ruolo di

azitromicina per il trattamento della PID è limitato, dal momento che è raccomandata solo nell'ambito di regimi alternativi. Inoltre, la monoterapia con azitromicina è raramente raccomandata e vi è una tendenza generale ad aggiungere metronidazolo a tutti i regimi per il trattamento della PID.

L'indicazione della PID è limitata solo agli adulti, considerando che non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di azitromicina per il trattamento della malattia infiammatoria pelvica nei bambini di età inferiore a 12 anni e che la sicurezza e l'efficacia nelle ragazze adolescenti non sono state stabilite.

Come spiegato in precedenza in relazione ad altre malattie sessualmente trasmesse, in considerazione dell'aumento dei tassi di resistenza segnalato in *Neisseria gonorrhoeae*, il CHMP ha sostenuto la proposta dell'IDWP di includere una dichiarazione di avvertenza riguardo al trattamento empirico con azitromicina e di sottolineare la necessità di test di sensibilità.

Nel caso in cui azitromicina venga utilizzata per il trattamento della PID (raccomandato solo nell'ambito di regimi alternativi o in situazioni molto concrete), il trattamento deve sempre essere iniziato per via endovenosa. Sebbene il riassunto delle caratteristiche del prodotto della formulazione endovenosa preveda la possibilità di passare alle formulazioni orali per continuare il trattamento, la PID non è stata menzionata al paragrafo 4.1 in tali riassunti delle caratteristiche del prodotto. Pertanto, e in considerazione dei dati di supporto disponibili, il CHMP ha ritenuto che il riassunto delle caratteristiche del prodotto delle formulazioni orali debba essere allineato alle raccomandazioni esistenti contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto per le formulazioni endovenose.

In considerazione di quanto precede, considerati i dati disponibili sull'efficacia alla luce del profilo di sicurezza noto per azitromicina, il CHMP ha confermato che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti azitromicina è positivo nel trattamento della PID in associazione con uno o più altri agenti antibatterici appropriati negli adulti per la formulazione endovenosa, nonché come trattamento di follow-up ad azitromicina per via e.v. per le formulazioni orali solide, incluse le compresse dispersibili.

Infezione disseminata da *Mycobacterium avium* complex (DMAC) in persone con infezione da HIV avanzata, in associazione con etambutolo e

Profilassi dell'infezione da *Mycobacterium avium* complex (MAC) in persone affette da HIV con ricostituzione immunologica inadeguata.

Si prevede che queste indicazioni si verifichino molto raramente, date le attuali raccomandazioni per il trattamento dell'HIV e la disponibilità di potenti regimi antiretrovirali.

L'approccio «test and treat» con regimi antiretrovirali combinati altamente potenti ha ridotto nettamente la probabilità di infezioni opportunistiche, grazie alla ricostituzione immunologica adeguata e sostenuta. Di conseguenza, la profilassi non è più raccomandata se è stata iniziata la terapia antiretrovirale secondo le linee guida di trattamento dell'UE (EACS, 2023). Ciononostante, nei pochi pazienti che ospitano ceppi multiresistenti senza una gestione terapeutica ottimale, la necessità di profilassi è ancora considerata pertinente nelle persone affette da HIV (PLWHIV) con conta dei CD4 <50 cellule/ μ L che rimangono viremiche durante la terapia antiretrovirale, questa indicazione deve pertanto essere limitata a tali pazienti.

Data la posologia raccomandata di 1 200 mg una volta alla settimana per la *profilassi* dell'infezione da MAC, è richiesta la disponibilità del dosaggio da 600 mg. Trattandosi tuttavia di un dosaggio non generalmente disponibile, la posologia deve essere aggiornata a 1 250 mg una volta alla settimana (in base alle linee guida dell'EACS versione 12.0, ottobre 2023) nei riassunti delle caratteristiche del prodotto che includono questa indicazione ma non riportano informazioni sul dosaggio appropriato.

Per quanto riguarda il *trattamento* dell'infezione da MAC disseminata, i dati clinici hanno riscontrato un'efficacia paragonabile di azitromicina e claritromicina e, tenendo conto anche degli studi di farmacocinetica, il CHMP ha ritenuto adeguata una dose di 500 mg o 600 mg una volta al giorno. Gli adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg sono inclusi nel paragrafo 4.1 del riassunto delle

caratteristiche del prodotto delle formulazioni orali solide di azitromicina, in considerazione del fatto che l'efficacia può essere estrapolata dagli adulti aventi il medesimo peso, mentre l'efficacia di azitromicina per la prevenzione o il trattamento delle infezioni da MAC non è stata stabilita nei bambini.

Le raccomandazioni attuali prevedono l'uso di azitromicina a una dose di 500 o 600 mg una volta al giorno in associazione con altri agenti antimicobatterici. Pertanto, la raccomandazione posologica deve essere allineata ai dosaggi disponibili nel rispettivo riassunto delle caratteristiche del prodotto (ovvero rivista a 500 mg o mantenuta a 600 mg una volta al giorno).

La durata della terapia con azitromicina nell'indicazione del trattamento e della profilassi dell'infezione da MAC dipenderà da vari fattori specifici per il paziente (ad es. ART, conta delle cellule CD4, sicurezza e tollerabilità durante la terapia con azitromicina, altre infezioni opportunistiche), che devono essere tenute in considerazione dal medico curante. Alla luce di quanto precede e del fatto che il paragrafo 4.2 contiene le seguenti informazioni: «Devono essere considerati i regimi, le dosi e la durata del trattamento, come raccomandato nelle linee guida sul trattamento aggiornate per ciascuna indicazione», la durata della terapia con azitromicina per queste due indicazioni non è inclusa nel paragrafo 4.2.

Inoltre, entrambe le indicazioni sono state inserite nel riassunto delle caratteristiche del prodotto per le formulazioni liquide orali in adulti e adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg, solo se non sono in grado di deglutire le forme farmaceutiche solide.

Per quanto riguarda i bambini di età inferiore ai 12 anni, la sicurezza e l'efficacia per la prevenzione o il trattamento dell'infezione da MAC non sono state stabilite. Sulla base dei dati di farmacocinetica pediatrica, una dose di 20 mg/kg sarebbe simile alla dose di 1 200 mg prevista per gli adulti, ma con una C_{max} più elevata. Dato che attualmente la raccomandazione per i bambini affetti da HIV prevede di iniziare il trattamento antiretrovirale non appena viene formulata la diagnosi e data la potenziale necessità di un trattamento a lungo termine con azitromicina, un'indicazione per la profilassi o il trattamento dell'infezione da MAC non sarebbe ritenuta appropriata per i bambini.

Dato quanto precede, considerati i dati disponibili sull'efficacia alla luce del profilo di sicurezza noto per azitromicina, il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti azitromicina è positivo per azitromicina nei seguenti casi:

- Trattamento dell'infezione disseminata da *Mycobacterium avium complex* (DMAC) in persone con infezione da HIV avanzata, in associazione con etambutolo
- Profilassi delle infezioni da *Mycobacterium avium complex* (MAC) in persone affette da HIV con ricostituzione immunologica inadeguata.

Ciò vale per adulti e adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg per le compresse da 600 mg (e 500 mg, se già autorizzato), nonché per le compresse dispersibili in adulti e adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg e per le formulazioni orali liquide in adulti e adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg che non sono in grado di deglutire le forme farmaceutiche solide.

Tuttavia, il rapporto rischi/benefici delle seguenti indicazioni terapeutiche per le formulazioni orali di azitromicina è stato considerato **negativo** e queste devono essere eliminate dalle informazioni sul prodotto dei medicinali in cui sono attualmente incluse:

Acne vulgaris moderata

Azitromicina è stata autorizzata in questa indicazione in pochissimi Stati membri. Tuttavia, nel corso del tempo, il ruolo degli antibiotici nella terapia dell'acne è cambiato. Attualmente, gli antibiotici orali in generale nell'ambito di un regime di trattamento sono considerati una terapia di seconda o terza linea, in pazienti che non hanno risposto a trattamenti precedenti. Sebbene alcuni dati suggeriscano una

certa efficacia di azitromicina per il trattamento dell'acne vulgaris moderata, il suo utilizzo per 9-12 settimane e oltre è stato associato a resistenza ai macrolidi in *C. acnes*, un componente del normale microbiota cutaneo, e all'alterazione di quest'ultimo. Il CHMP ha osservato che, secondo le attuali linee guida statunitensi richiamate anche dall'IDWP, azitromicina può avere solo un ruolo residuo per il trattamento dell'acne moderata quando le tetracicline come doxiciclina o minociclina non sono adatte. Sardana et al. 2021 hanno raccomandato di limitare l'uso orale di azitromicina per l'acne, considerando il rischio di resistenza, le indicazioni di azitromicina per importanti malattie infettive e le evidenze di scarsa efficacia nella terapia per l'acne. Secondo gli autori, di conseguenza, si raccomandano terapie non antibiotiche.

Nel complesso, considerata l'evoluzione del panorama terapeutico verso trattamenti non antimicrobici, il rischio del trattamento a lungo termine riguardo alla selezione della resistenza (supportato da dati di sensibilità più recenti), unitamente alle evidenze insufficienti disponibili a sostegno di questa indicazione terapeutica, il CHMP, seguendo il parere dell'IDWP, ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti azitromicina nel trattamento dell'acne vulgaris moderata è negativo.

Eradicazione dell'*Helicobacter pylori*

La gestione delle infezioni da *H. pylori* è ben consolidata nelle linee guida terapeutiche esistenti e di recente è affidata principalmente a una quadruplica terapia a base di bismuto (ovvero PPI, bismuto, tetraciclina, metronidazolo) per un trattamento di prima linea empirico. Azitromicina non figura negli orientamenti europei o internazionali per il trattamento dell'infezione da *H. pylori*; tale indicazione è stata autorizzata in due Stati membri. Devono essere utilizzati regimi di trattamento che abbiano raggiunto un tasso di eradicazione almeno $\geq 80\%$ nell'analisi intent-to-treat (ITT) in sperimentazioni di trattamento randomizzate e controllate.

Ad oggi, la dimostrazione clinica a sostegno dell'uso dei macrolidi in tale indicazione si è basata unicamente su claritromicina, l'unico componente macrolide delle linee guida terapeutiche per questa indicazione. A causa del disegno dello studio SUM-AD-05-97-HR-2, che prevedeva il trattamento con azitromicina in entrambi i bracci e quindi non ha confrontato azitromicina con un trattamento standard consolidato privo di azitromicina, questo studio non è considerato sufficiente a sostenere l'efficacia di azitromicina per l'eradicazione dell'*H. pylori*. Sebbene siano disponibili dati sull'efficacia clinica di azitromicina nell'ambito di un regime di trattamento per l'eradicazione dell'*H. pylori*, una revisione della letteratura scientifica più recente mostra che, data l'eterogeneità di associazioni, dosi e durate del trattamento tra i vari studi pubblicati (con tassi di eradicazione che variano tra il 15 e il 90 %), tassi di eradicazione $\geq 80\%$ per azitromicina nell'ambito di un regime di trattamento per l'eradicazione di *H. pylori* non possono considerarsi adeguatamente dimostrati. Nel complesso, non sono disponibili evidenze microbiologiche o cliniche derivate da sperimentazioni controllate randomizzate sufficienti a corroborare l'efficacia di azitromicina nell'indicazione «infezioni gastroduodenali causate da *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)».

Alla luce di quanto precede e considerato il crescente tasso di resistenza di claritromicina in *H. pylori* e l'elevata resistenza incrociata tra macrolidi, il CHMP, seguendo il parere dell'IDWP, ha considerato negativo il rapporto rischi/benefici di azitromicina per il trattamento delle infezioni da *H. pylori*.

Prevenzione delle esacerbazioni dell'asma eosinofila e non eosinofila

Sono state eseguite varie sperimentazioni cliniche, anche con altri regimi, a sostegno dell'uso di azitromicina per questa indicazione terapeutica, con risultati contrastanti. Questa indicazione è stata inizialmente autorizzata in pochissimi Stati membri, sulla base di uno studio randomizzato e in doppio cieco che ha valutato tale regime come terapia aggiuntiva per la prevenzione delle esacerbazioni dell'asma eosinofila e non eosinofila in pazienti adulti affetti da asma sintomatica, già in trattamento con dosi medie ed elevate di glucocorticosteroidi per via inalatoria e un β -2 agonista a lunga durata

d'azione. Tuttavia, due revisioni sistematiche più recenti e meta-analisi di sperimentazioni controllate randomizzate hanno concluso che la terapia aggiuntiva con azitromicina non era efficace nel trattamento delle esacerbazioni dell'asma e in altri endpoint pertinenti.

Pertanto, il CHMP, seguendo il parere dell'IDWP, ha concluso che il rapporto rischi/benefici di azitromicina per la prevenzione delle esacerbazioni dell'asma eosinofila e non eosinofila è negativo.

Altre modifiche

Il CHMP ha altresì ritenuto che fossero necessarie alcune modifiche aggiuntive alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti azitromicina per uso sistemico.

Oltre alle modifiche sopra evidenziate, il paragrafo relativo alla posologia e al modo di somministrazione è stato ulteriormente rivisto per fornire ai medici prescriventi orientamenti adeguati e aggiornati sull'uso di azitromicina. Il CHMP ha esaminato gli attuali dati disponibili e ha armonizzato le controindicazioni associate all'uso di azitromicina.

Il CHMP ha inoltre esaminato i dati esistenti sulle reazioni avverse e sull'esposizione durante la gravidanza, osservati con l'uso di azitromicina, e ha fornito revisioni per i paragrafi 4.6 e 4.8 conformemente al parere del PRAC.

Ulteriori modifiche ritenute necessarie per le informazioni sul prodotto riguardavano gli aggiornamenti delle interazioni, le informazioni sugli eventi avversi e sulla prevalenza della resistenza ad azitromicina negli organismi pertinenti per le indicazioni per le quali il rapporto rischi/benefici è considerato positivo.

Inoltre, le informazioni che sconsigliano l'uso di azitromicina per il trattamento della malaria sulla base di studi condotti nei bambini (PT/W/0007/pdWS/001) sono state eliminate dal paragrafo 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto. Considerando che azitromicina non è raccomandata per il trattamento della malaria da nessuna linea guida di trattamento attuale e la limitata attività sperimentale di valutazione dell'impiego di azitromicina nella malaria, il CHMP ha concluso che il rischio di uso off-label fosse basso. Pertanto, le informazioni sui risultati negativi dello studio non sono più pertinenti per i medici prescriventi.

Il foglio illustrativo è stato modificato di conseguenza.

Si ricorda inoltre ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio l'obbligo di mantenere aggiornate le informazioni sul prodotto, comprese le dichiarazioni sugli eccipienti con effetti noti, nonché le istruzioni per la ricostituzione e la somministrazione, in particolare per quanto concerne la polvere per sospensione orale in flacone.

Conclusioni

Nel complesso, il CHMP ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti azitromicina per uso sistemico rimanesse favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto.

Motivi del parere del CHMP

Considerato che:

- Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha esaminato la procedura di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti azitromicina per uso sistemico.
- Il CHMP ha esaminato la totalità dei dati disponibili, compresi quelli derivati da studi clinici, studi di farmacocinetica, studi di farmacodinamica, studi epidemiologici, test di sensibilità, letteratura scientifica e segnalazioni successive all'immissione in commercio, presentati per

iscritto dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, nonché l'esito di una consultazione con il gruppo di lavoro sulle malattie infettive e il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC).

- Il CHMP ha concluso che le indicazioni devono essere riviste, ma che l'efficacia dei medicinali contenenti azitromicina per uso sistemico continua a superare i rischi, in diverse fasce di età a seconda delle indicazioni e delle specificità in termini di formulazioni nel trattamento di:
 - Tonsillite e faringite streptococciche acute
 - Sinusite batterica acuta
 - Otite media acuta batterica
 - Polmonite acquisita in comunità
 - Infezioni batteriche acute della cute e dei tessuti molli
 - Eritema migrante (malattia di Lyme in fase precoce localizzata)
 - Ascessi periodontali e periodontite
 - Uretrite e cervicite causate da *Chlamydia trachomatis*
 - Uretrite e cervicite causate da *Neisseria gonorrhoeae*, in associazione con un altro agente antibatterico appropriato (ad esempio, ceftriaxone)
 - Prostatite cronica causata da *Chlamydia trachomatis*
 - Cancroide
 - Infezione disseminata da *Mycobacterium avium complex* (DMAC) in persone con infezione da HIV avanzata, in combinazione con etambutolo
 - Esacerbazioni acute della bronchite cronica
 - Malattia infiammatoria pelvica in associazione con altri agenti antibatterici appropriati (ad esempio, metronidazolo)

e nella profilassi dell'infezione da *Mycobacterium avium complex* (MAC) in persone affette da HIV con ricostituzione immunologica inadeguata.

- Nel contesto dell'evoluzione degli standard di trattamento e dei timori per la selezione della resistenza con il trattamento a lungo termine, il CHMP ha ritenuto che i dati disponibili non dimostrassero un rapporto rischi/benefici positivo dei medicinali contenenti azitromicina per uso sistemico nel trattamento dell'acne vulgaris (moderata) e delle infezioni gastroduodenali causate da *Helicobacter pylori*. Inoltre, dati recenti hanno sollevato seri dubbi sull'efficacia di azitromicina nella prevenzione delle esacerbazioni dell'asma eosinofila e non eosinofila e il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici è negativo anche in questa indicazione.
- Il CHMP ha ritenuto che dovessero essere incluse nuove avvertenze in relazione al potenziale di resistenza in generale, nonché alla necessità di test di sensibilità prima del trattamento delle infezioni sessualmente trasmesse e all'esclusione di determinati agenti patogeni prima del trattamento di alcune di queste infezioni. Le avvertenze speciali e le precauzioni sono state altrimenti armonizzate.
- Il CHMP ha ritenuto che fossero necessarie revisioni del regime posologico per i medicinali contenenti azitromicina per uso sistemico per la tonsillite streptococcica e l'eritema migrante, mentre sono stati introdotti adeguamenti per le varie indicazioni terapeutiche approvate e

sottopopolazioni di pazienti. Inoltre, è stata evidenziata la necessità di prendere in considerazione le linee guida di trattamento.

- Il CHMP ha altresì esaminato i dati esistenti sulle reazioni avverse osservate con l'uso di medicinali contenenti azitromicina per uso sistemico e ha concluso che gli aggiornamenti necessari rispecchiassero adeguatamente i dati.
- Infine, il CHMP ha raccomandato aggiornamenti del paragrafo relativo agli eventi avversi e delle raccomandazioni per la gravidanza e l'allattamento nelle informazioni sul prodotto, al fine di rispecchiare i dati clinici e non clinici disponibili sull'esposizione durante la gravidanza. Anche le interazioni e i dati farmacocinetici e farmacodinamici contenuti nelle informazioni sul prodotto hanno dovuto essere aggiornati.

Parere del CHMP

Di conseguenza, il CHMP ritiene che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti azitromicina per uso sistemico rimanga favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto. Pertanto, il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti azitromicina per uso sistemico.