

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Uit de beschikbare verbruiksgegevens blijkt dat het gebruik van azitromycine de afgelopen jaren is toegenomen, onder meer tijdens de COVID-19-pandemie, terwijl het is opgenomen in de WATCH-categorie van de WHO, waarin wordt gesteld dat *"deze geneesmiddelen prioriteit moeten krijgen als belangrijke doelwitten van beheerprogramma's en monitoring"*. Tegelijkertijd is er een toenemende wereldwijde prevalentie van azitromycine-resistentie bij verschillende pathogenen die relevant zijn voor de goedgekeurde indicaties.

Daarnaast zijn er aanzienlijke verschillen tussen de productinformatie van azitromycinehoudende producten in de EU/EER, met name wat betreft de goedgekeurde indicaties en dosering, maar ook in andere rubrieken van de productinformatie. Verschillende indicaties kunnen als te breed worden beschouwd, waardoor overmatig gebruik en de ontwikkeling van resistentie zouden kunnen worden bevorderd. Bovendien zijn deze indicaties niet in overeenstemming met de aanbeveling in het huidige EMA-richtsnoer voor de beoordeling van geneesmiddelen die zijn geïndiceerd voor de behandeling van bacteriële infecties (CPMP/EWP/558/95 Rev 3).

In het kader van deze verwijzingsprocedure heeft het CHMP alle beschikbare gegevens met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van de goedgekeurde indicaties voor intraveneuze en orale azitromycinehoudende geneesmiddelen kritisch beoordeeld, onder meer uit klinische studies, farmacokinetische en farmacodynamische studies, epidemiologische studies, gevoeligheidstests, wetenschappelijke literatuur en rapportage na het in de handel brengen, informatie over de ontwikkeling van resistentie tegen ziekteverwekkers die relevant is voor de goedgekeurde indicaties in de EU, en een risicobeoordeling van de waarschijnlijkheid van de ontwikkeling van resistentie tijdens de behandeling, alsmede aanbevelingen in de huidige nationale en Europese richtsnoeren voor behandelingen; aangezien 1) azitromycine door de WHO in de WATCH-categorie is ingedeeld, 2) gegevens wijzen op een overmatig gebruik van systemische azitromycine en 3) de resistentie tegen azitromycine in de EU is toegenomen. Het CHMP heeft ook de Werkgroep infectieziekten (IDWP) en het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) geraadpleegd.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling

Met betrekking tot de mogelijke noodzaak om de indicaties van azitromycine te beperken tot tweedelijsgebruik, wees de IDWP erop dat enerzijds de standaardzin in punt 4.1 van de samenvatting van de productkenmerken *"De officiële richtsnoeren voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen moeten in aanmerking worden genomen."* voldoende rekening houdt met de noodzaak om nationale of internationale behandelingsrichtsnoeren en beschikbare regionale/nationale informatie over antimicrobiële resistentie door voorschrijvers te raadplegen bij de keuze van een antibacterieel middel. Anderzijds werd opgemerkt dat deze standaardzin al vele jaren is opgenomen in de samenvatting van de productkenmerken van azitromycinehoudende producten en dat de verbruiksgegevens er desondanks op wijzen dat azitromycine te ruim en te vaak wordt voorgeschreven en dat in sommige lidstaten een toenemende resistentie van bacteriën tegen azitromycine wordt vastgesteld. Gezien de lage veiligheidsrisico's en het feit dat redelijkerwijs geen drempelwaarde voor gemiddelde resistentie waarboven een eerstelijsindicatie niet langer passend zou zijn kan worden vastgesteld, was het CHMP echter van mening dat de huidige gegevens niet voldoende waren om een beperking van de indicaties tot tweedelijsbehandeling te ondersteunen. Om het gebruik van azitromycinehoudende geneesmiddelen werkzaam en veilig te houden voor de therapeutische indicaties die hieronder nader worden uiteengezet, werd het passender geacht de volgende waarschuwing in rubriek 4.4 van de samenvatting van de productkenmerken (SPC) op te nemen: *"**Mogelijke ontwikkeling van resistentie:** Azitromycine zou de ontwikkeling van resistentie kunnen bevorderen vanwege de daarmee gepaard gaande langdurige en dalende concentraties in plasma en weefsels na afloop van de behandeling (zie rubriek 5.2). Behandeling met azitromycine mag alleen worden gestart na een zorgvuldige afweging*

van de voordelen en risico's, rekening houdend met de lokale prevalentie van resistentie en wanneer voorkeursbehandelingen niet geïndiceerd zijn." Dit wordt aangevuld met corresponderende beschrijvingen in rubriek 5.2 van de SPC, op basis van de bestaande gegevens.

Daarnaast is de volgende zin opgenomen in rubriek 4.2, die relevant is voor alle indicaties, maar met name in het geval van seksueel overdraagbare aandoeningen (SOA's) vanwege de snelle veranderingen op het gebied van het type behandelingen en het belang dat behandelingsfalen kan hebben vanuit het oogpunt van de volksgezondheid: *"Er moet rekening worden gehouden met de behandelingsschema's, de doses en de duur van de behandeling, zoals aanbevolen in de bijgewerkte behandelingsrichtsnoeren voor elke indicatie."*

Na beoordeling van alle beschikbare gegevens en rekening houdend met de huidige aanbevelingen voor klinische richtsnoeren was het CHMP over het algemeen van oordeel dat azitromycine nog steeds een belangrijke therapeutische optie blijft voor de meeste therapeutische indicaties. Het CHMP heeft geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van de azitromycinehoudende geneesmiddelen voor systemisch gebruik **positief** is bij de volgende therapeutische indicaties, maar dat sommige van hen herformulering nodig hadden, zoals hieronder uiteengezet:

Infecties van de onderste luchtwegen (LRTI's)

Het CHMP heeft de gegevens voor deze brede indicatie beoordeeld met het oog op de verfijning ervan en om te specificeren voor welke gedefinieerde aandoening de baten-risicoverhouding van azitromycine positief is.

Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie (CAP)

Hoewel er voldoende bewijs is ter ondersteuning van de werkzaamheid van orale azitromycine in alle populaties, zijn er geen klinische gegevens beschikbaar voor pediatrische patiënten met CAP voor de intraveneuze formulering. Daarom concludeerde het CHMP dat de baten-risicoverhouding positief is voor azitromycinehoudende geneesmiddelen in de CAP-indicatie voor vaste orale formuleringen bij volwassenen en adolescenten die ten minste 45 kg wegen, dispergeerbare tabletten bij volwassenen en adolescenten die ten minste 45 kg wegen, vloeibare orale formuleringen bij pediatrische patiënten van 6 maanden en ouder die minder dan 45 kg wegen, en volwassenen en adolescenten die ten minste 45 kg wegen en die niet in staat zijn vaste farmaceutische vormen door te slikken, evenals voor intraveneuze formuleringen bij volwassenen.

Met betrekking tot atypische pneumonie stemde het CHMP in met de conclusies van de IDWP dat de term CAP zowel atypische als typische organismen omvat en dus atypische pneumonie niet in de rubriek indicaties van de SPC hoeft te worden gespecificeerd.

Acute exacerbaties van chronische bronchitis (AECB)

Het CHMP was het met de IDWP eens dat azitromycine doeltreffend is bij de behandeling van AECB, maar verzocht de indicatie AECB te beperken tot uitsluitend volwassenen, waar deze in bijna alle gevallen wordt gediagnosticeerd. Gezien de beschikbare gegevens over de werkzaamheid in het licht van het bekende veiligheidsprofiel van azitromycine, is de baten-risicoverhouding van azitromycinehoudende geneesmiddelen voor de indicatie AECB derhalve positief voor vaste orale formuleringen bij volwassenen die ten minste 45 kg wegen, dispergeerbare tabletten bij volwassenen die van ten minste 45 kg wegen en vloeibare orale formuleringen bij volwassenen die ten minste 45 kg wegen en die niet in staat zijn vaste farmaceutische vormen door te slikken.

Andere LRTI

De indicatie "acute bronchitis" in de productinformatie bij aanvang van deze procedure wordt gedekt door de brede term LRTI. Recentere beoordelingen wezen echter op slechts beperkte aanwijzingen en kleine voordelen bij hoest en activiteitsniveau bij patiënten met acute bronchitis. De huidige richtlijnen

suggesteren dat algemene antibiotica waaronder azitromycine niet routinematig aan volwassenen of kinderen met een acute bronchitis mogen worden aangeboden.

Met betrekking tot "exacerbatie van bronchiëctasieën (AEB)" werd dit in de productinformatie niet expliciet vermeld aan het begin, verder werden de Europese richtsnoeren voor de behandeling van infecties van de lagere luchtwegen bij volwassenen (Woodhead et al. 2005) beveelt geen macrolide antibiotica aan voor de behandeling van AEB. In plaats daarvan wordt in de richtsnoeren van de European Respiratory Society voor het beheer van volwassen bronchiëctasie (Polverino et al., 2017) gewezen op langdurige behandeling met macroliden onder bepaalde omstandigheden die echter niet onder het huidige goedgekeurde doseringsschema vallen, en die kunnen leiden tot hoge niveaus van macrolide-resistentie.

Daarom was het CHMP, in overeenstemming met de aanbeveling van de IDWP, van oordeel dat de formulering van de indicaties onder LRTI's dient te worden beperkt tot AECB en CAP (waaronder atypische pneumonie).

Infecties van de bovenste luchtwegen (URTI's)

Onder deze brede indicatie beoordeelde het CHMP de gegevens die relevant zijn voor streptokokkeninfecties van de bovenste luchtwegen in onderzoeken naar tonsillitis, faryngitis en bacteriële sinusitis, met het oog op verfijning ervan en specificieerde voor welke gedefinieerde aandoening de baten-risicoverhouding van azitromycine positief is.

Acute streptokokkentonsillitis en faryngitis

Het CHMP concludeerde dat de baten-risicoverhouding positief blijft voor azitromycinehoudende geneesmiddelen bij de behandeling van acute streptokokkentonsillitis en pharyngitis, voor vaste orale formuleringen bij volwassenen en adolescenten die ten minste 45 kg wegen, voor dispergeerbare tabletten bij volwassenen en adolescenten die ten minste 45 kg wegen, voor vloeibare orale formuleringen bij pediatrische patiënten van 6 maanden en ouder die minder dan 45 kg wegen, en bij volwassenen en adolescenten die ten minste 45 kg wegen en die niet in staat zijn vaste farmaceutische vormen door te slikken. In de uitgevoerde pediatrische onderzoeken bleek echter dat het doseringsschema van 10 mg/kg gedurende 3 dagen een vergelijkbare klinische respons bereikte maar minder bacteriologische uitroeiing dan het doseringsschema van 12 mg/kg gedurende 5 dagen. Daarom moet het doseringsschema van 10 mg/kg gedurende drie dagen uit rubriek 4.2 van de SPC worden verwijderd, zodat de 2 doseringsschema's die voor acute streptokokkenfaryngitis moeten blijven bestaan 20 mg/kg gedurende drie dagen of 12 mg/kg gedurende 5 dagen zijn.

Acute bacteriële sinusitis

Het CHMP heeft geconcludeerd dat er een positieve baten-risicoverhouding bestaat voor azitromycinehoudende geneesmiddelen bij de behandeling van acute bacteriële sinusitis voor vaste orale formuleringen bij volwassenen en adolescenten die ten minste 45 kg wegen, voor dispergeerbare tabletten bij volwassenen en adolescenten die ten minste 45 kg wegen, voor vloeibare orale formuleringen bij pediatrische patiënten van 6 maanden en ouder die minder dan 45 kg wegen, en bij volwassenen en adolescenten die ten minste 45 kg wegen en die niet in staat zijn vaste farmaceutische vormen door te slikken.

Acute middenoorontsteking

Gegevens uit gerandomiseerde klinische proeven, microbiologische gegevens en literatuurgegevens wijzen erop dat azitromycine werkzaam is bij de behandeling van acute middenoorontsteking (acute otitis media, AOM) bij kinderen en vergelijkbaar is met die van amoxicilline of amoxicilline/clavulanaat.

Aangezien AOM bij volwassenen soms voorkomt en de complicaties ernstig kunnen zijn, lijkt het raadzaam om alle volwassen AOM-patiënten naast analgetische therapie met antibiotica te

behandelen. In de weinige gepubliceerde gegevens die beschikbaar zijn, worden amoxicilline of amoxicilline/clavulaanzuur gevolgd door cefalosporinen aanbevolen als eerstelijnsbehandeling.

De huidige behandelingsrichtsnoeren zijn consistent bij het opnemen van amoxicilline als geneesmiddel van eerste keuze. De combinatie met clavulaanzuur is alleen nodig in regio's met een verhoogde β -lactamase-vorming van *Haemophilus influenzae* of *Moraxella catarrhalis*. In de huidige klinische richtlijnen worden macroliden zoals azitromycine alleen in aanmerking genomen bij patiënten met een penicilline-allergie.

Er dient te worden opgemerkt dat azitromycine een van de meest voorkomende antibiotica is die door kinderartsen wordt voorgeschreven, met name voor luchtweginfecties en AOM, aangezien azitromycine gemakkelijk als orale suspensie kan worden toegediend aan kinderen, met een eenmaal daagse dosering gedurende een relatief korte behandelduur (drie tot vijf dagen) en een gunstig bijwerkingenprofiel. Het besluit om al dan niet een antibioticum te gebruiken voor de behandeling van acute bacteriële middenoorontsteking bij kinderen moet echter zorgvuldig worden overwogen. Vanwege het hoge spontane genezingspercentage van AOM in de pediatrische populatie van bijna 80 % moet het voordeel van een antibioticum individueel worden beoordeeld aan de hand van de risico's ervan, met inbegrip van het risico van selectie van meer resistente bacteriën op zowel individueel als collectief niveau. De belangrijkste problemen met het gebruik van azitromycine voor de behandeling van AOM zijn echter recidiverende resistente pneumokokkenstammen en een suboptimale klinische werkzaamheid tegen *H. influenzae*, vastgesteld op basis van bacteriële eradicationiveaus in middenoorvocht (Ovetchkine et al., 2013). Hoge en stijgende resistentiepercentages van meer dan 30 % zijn beschreven voor infecties veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae*-isolaten voor macroliden, waaronder azitromycine, terwijl het CHMP opmerkte dat de meest voorkomende bacteriële pathogenen van AOM bij kinderen en volwassenen *Streptococcus pneumoniae* zijn.

Al met al werd, zoals hierboven uiteengezet, in punt 4.1 van de samenvatting van de productkenmerken geen aanvullende beperking gerechtvaardigd geacht, met toevoeging van de nieuwe waarschuwing inzake resistentie in punt 4.4. Gezien de beschikbare gegevens over de werkzaamheid in het licht van het bekende veiligheidsprofiel voor azitromycine en overeenkomstig het advies van de IDWP concludeerde het CHMP dat de baten-risicoverhouding voor azitromycinehoudende geneesmiddelen bij de behandeling van acute bacteriële middenoorontsteking (AOM) positief blijft voor vaste orale formuleringen bij volwassenen en adolescenten die ten minste 45 kg wegen, dispergeerbare tabletten bij volwassenen en adolescenten die ten minste 45 kg wegen, vloeibare orale formuleringen bij pediatrische patiënten van zes maanden en ouder die minder dan 45 kg wegen, en bij volwassenen en adolescenten die ten minste 45 kg wegen en die geen vaste farmaceutische vormen kunnen slikken.

Het CHMP merkte echter op dat profylaxe/behandeling van recidiverende AOM, niet eerder gespecificeerd als onderdeel van de indicaties, in klinische richtsnoeren niet werd aanbevolen. Gezien de beperkte gegevens die beschikbaar zijn ter ondersteuning van het gebruik van azitromycine voor antibiotische profylaxe/behandeling van recidiverende AOM, en volgens de door de IDWP voorgestelde formulering voor deze indicatie, werd besloten dit buiten de indicatie voor AOM te laten vallen.

Acute bacteriële infecties van de huid en onderhuids weefsel (ABSSI)

Gezien de beschikbare gegevens over de werkzaamheid in het licht van het bekende veiligheidsprofiel voor azitromycine, heeft het CHMP geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van azitromycinehoudende geneesmiddelen bij de indicatie ABSSI positief is voor vaste orale formuleringen bij volwassenen en adolescenten die ten minste 45 kg wegen, dispergeerbare tabletten bij volwassenen en adolescenten die ten minste 45 kg wegen, vloeibare orale formuleringen bij pediatrische patiënten van zes maanden en ouder die minder dan 45 kg wegen, en bij volwassenen en

adolescenten die ten minste 45 kg wegen en die geen vaste farmaceutische vormen kunnen slikken. In rubriek 5.1 wordt *S. aureus* vermeld onder de organismen waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn. Zoals hierboven uitgelegd, werd echter geen aanvullende beperking gerechtvaardigd geacht in rubriek 4.1 van de SPC, aangezien een nieuwe waarschuwing over resistentie werd toegevoegd in rubriek 4.4.

Erythema migrans (in een vroeg stadium gelokaliseerde ziekte van Lyme)

Gezien de beschikbare gegevens over de werkzaamheid in het licht van het bekende veiligheidsprofiel van azitromycine, concludeerde het CHMP dat de baten-risicoverhouding van azitromycinehoudende geneesmiddelen bij de behandeling van erythema migrans (vroeg gelokaliseerde ziekte van Lyme) positief blijft voor vaste orale formuleringen bij volwassenen en adolescenten die ten minste 45 kg wegen, voor dispergeerbare tabletten bij volwassenen en adolescenten die ten minste 45 kg wegen, voor vloeibare orale formuleringen bij pediatrie patiënten van 6 maanden en ouder die minder dan 45 kg wegen, en bij volwassenen en adolescenten die ten minste 45 kg wegen en die niet in staat zijn vaste farmaceutische vorm door te slikken. Aangezien recentere studies en recente behandelingsrichtsnoeren in de EU en de VS een langere behandelingsduur met azitromycine bij erythema migrans aanbevelen, was het CHMP voorts van mening dat de behandelingsduur in de doseringsaanbevelingen in rubriek 4.2 van de SPC moet worden verlengd van 5 tot 10 dagen.

Parodontale abscessen en parodontitis

Het CHMP beoordeelde de gegevens die overeenkomen met de brede indicatie van tandheelkundige/odontostomatologische infecties, met het oog op verfijning ervan en specificieerde voor welke gedefinieerde aandoening(en) de baten-risicoverhouding van azitromycine positief is. De indicatie "tandheelkundige infecties" was in sommige samenvattingen van de productkenmerken aanwezig, terwijl "parodontale abscessen en parodontitis" reeds in andere nationale productinformatie was opgenomen. De meeste klinische onderzoeken werden uitgevoerd met parodontale abscessen en parodontitis. Over het geheel genomen concludeerde het CHMP, in overeenstemming met de IDWP, op het gebied van tandheelkundige infecties dat de azitromycinehoudende geneesmiddelen werkzaam zijn voor de indicaties "parodontale abscessen en parodontitis".

In de richtsnoeren is echter opgemerkt dat antibiotica alleen mogen worden gebruikt als aanvulling op mechanisch debridement en dat goede mondhygiëne van cruciaal belang is voor succes op lange termijn. Daarom moeten artsen de lokale officiële richtsnoeren raadplegen overeenkomstig de aanbeveling in punt 4.1. Bovendien werd de beperkte antibacteriële werking van azitromycine tegen organismen van de groep *Bacteroides fragilis* onder de aandacht gebracht, wat leidde tot de opname van *Bacteroides* spp. in de lijst van organismen waarvoor verworven resistentie een probleem kan vormen in rubriek 5.1 van de SPC.

Gezien het bovenstaande heeft het CHMP, gezien de beschikbare gegevens over de werkzaamheid in het licht van het bekende veiligheidsprofiel voor azitromycine, geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van azitromycinehoudende geneesmiddelen positief is voor de behandeling van parodontale abscessen en parodontitis voor vaste orale formuleringen bij volwassenen en adolescenten die ten minste 45 kg wegen, voor dispergeerbare tabletten bij volwassenen en adolescenten die ten minste 45 kg wegen, voor vloeibare orale formuleringen bij pediatrie patiënten van 6 maanden en ouder die minder dan 45 kg wegen, en bij volwassenen en adolescenten die ten minste 45 kg wegen en die niet in staat zijn vaste farmaceutische vormen door te slikken.

Seksueel overdraagbare aandoeningen veroorzaakt door *C. trachomatis*, *N. gonorrhoea* of *M. genitalium* (urethritis, cervicitis, chronische prostatitis)

Het CHMP beoordeelde de gegevens ter ondersteuning van de baten-risicoverhouding van azitromycine bij de behandeling van deze aandoeningen veroorzaakt door *C. trachomatis* en *N. gonorrhoea*. Deze

factoren werden ook in overweging genomen wanneer ze werden veroorzaakt door *M. genitalium*, hoewel er niet specifiek naar werd verwezen in reeds bestaande indicaties.

Uit klinische gegevens bleek dat azitromycine over het algemeen effectief is als enkelvoudige orale dosis van 2 g voor de behandeling van acute gonokokkenurethritis/cervicitis. In de Europese richtsnoeren voor diagnose en behandeling van gonorroe bij volwassenen (2020) wordt echter aanbevolen dat wanneer azitromycine wordt gebruikt voor gonokokkeninfecties, deze in combinatie met ceftriaxon moet worden toegediend. Het gebruik van azitromycine als monotherapie voor de behandeling van urogenitale infecties veroorzaakt door *Neisseria gonorrhoeae* wordt niet aanbevolen, tenzij is aangetoond dat het organisme gevoelig is. Wanneer onmiddellijke laboratoriumbeoordelingen (bijv. gramkleuring) van urethramonsters toegankelijk zijn, wordt ceftriaxon gebruikt bij de empirische behandeling van gonokokken-urethritis.

Zoals voorgesteld door de IDWP, was het CHMP van mening dat aan rubriek 4.4 een waarschuwing moet worden toegevoegd om rekening te houden met het feit dat *Neisseria gonorrhoeae* zeer waarschijnlijk resistent is tegen macroliden, waaronder azitromycine. Daarom wordt azitromycine niet aanbevolen voor de behandeling van ongecompliceerde gonorroe en ontstekingen in het kleine bekken, tenzij de laboratoriumresultaten de gevoeligheid van het organisme voor azitromycine hebben bevestigd. Indien deze aandoening niet of niet optimaal wordt behandeld, kan dit leiden tot complicaties in een laat stadium, zoals onvruchtbaarheid en ectopische zwangerschap. De vermelding wordt aan het begin van rubriek 4.1 aangehaald en de waarschuwing zelf verwijst naar rubriek 5.1 van de samenvatting van de productkenmerken, waarin *Neisseria gonorrhoeae* is opgenomen in de tabel met de organismen waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn.

Met betrekking tot chlamydiale urethritis/cervicitis hebben eerdere studies en recentere literatuurgegevens aangetoond dat een enkelvoudige dosis azitromycine even veilig en werkzaam was als een standaard 7-daags regime met doxycycline.

Met betrekking tot chronische prostatitis is bekend dat azitromycine *in vitro* activiteit vertoont tegen *Chlamydia trachomatis*, daarom moet deze indicatie na advies van de IDWP tot dit pathogeen worden beperkt. De werkzaamheid werd ook ondersteund door de beschikbare klinische gegevens.

Hoewel urethritis en cervicitis veroorzaakt door *M. genitalium* niet in de indicaties werden genoemd, kan dit worden beschouwd als onderdeel van een brede indicatie die in sommige SPC's in de vorm van "mycoplasmose" is opgenomen. Op basis van de beschikbare EU-behandelingsrichtsnoeren stelde de IDWP voor om dit expliciet op te nemen in de goedgekeurde indicatie voor geneesmiddelen die azitromycine bevatten met een passende farmaceutische vorm en concentraties, met een behandelingskuur van vijf dagen. werd echter niet ondersteund door het CHMP, gezien de reeds hoge selectiepercentages voor resistentiemutaties en recentere gegevens die wijzen op verminderde werkzaamheid (Mitjà et al. 2023). Aangezien testen op *M. genitalium* mogelijk niet algemeen beschikbaar zijn en vanwege het hoge risico op resistentie in dit organisme, is bovendien aan rubriek 4.4 een waarschuwing toegevoegd dat gelijktijdige urogenitale infectie met *Mycoplasma genitalium* moet worden uitgesloten voordat de behandeling van urethritis en cervicitis als gevolg van *N. gonorrhoeae* of *C. trachomatis* met de enkelvoudige dosisregimens in overweging werd genomen.

Gezien de beschikbare gegevens over de werkzaamheid in het licht van het bekende veiligheidsprofiel voor azitromycine, heeft het CHMP geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van azitromycinehoudende geneesmiddelen positief is voor de behandeling van urethritis en cervicitis veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis* of *Neisseria gonorrhoeae* (laatstgenoemde in combinatie met een ander geschikt antibacterieel middel (bijv. ceftriaxon)), en chronische prostatitis veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis* voor vaste orale formuleringen bij volwassenen en adolescenten die ten minste 45 kg wegen, dispergeerbare tabletten bij volwassenen en adolescenten die ten minste 45 kg wegen,

en vloeibare orale formuleringen bij volwassenen en adolescenten die ten minste 45 kg wegen en die niet in staat zijn vaste farmaceutische vormen door te slikken.

Chancroïd (zachte sjanker)

De behandeling van ongecompliceerde infecties van het urogenitale kanaal door *Haemophilus ducreyi* met orale azitromycine wordt voldoende ondersteund door de beschikbare gegevens. Het CHMP heeft geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van azitromycinehoudende geneesmiddelen positief is bij de behandeling van chancroïd voor vaste orale formuleringen bij volwassenen en adolescenten die ten minste 45 kg wegen, disperseerbare tabletten bij volwassenen en adolescenten die ten minste 45 kg wegen, en vloeibare orale formuleringen bij volwassenen en adolescenten die ten minste 45 kg wegen en die niet in staat zijn vaste farmaceutische vormen door te slikken.

Bekkenontstekingsziekte (PID), in combinatie met andere passende antibacteriële middelen (bijv. metronidazol)

Klinische studies toonden een vergelijkbare werkzaamheid aan van azitromycine alleen of in combinatie in PID vergeleken met andere antibiotica. Op basis van de huidige klinische richtsnoeren is de rol van azitromycine voor de behandeling van PID echter beperkt, aangezien het middel alleen wordt aanbevolen als onderdeel van alternatieve behandelingen. Bovendien wordt monotherapie met azitromycine zelden aanbevolen en is er een algemene trend om metronidazol toe te voegen aan alle regimen voor de behandeling van PID. De indicatie van gynaecologische infecties is beperkt tot alleen volwassenen, aangezien er geen relevante toepassing is van azitromycine voor de behandeling van ontstekingen in het kleine bekken bij kinderen jonger dan 12 jaar en dat de veiligheid en werkzaamheid bij adolescente meisjes niet zijn vastgesteld.

Zoals hierboven uiteengezet met betrekking tot andere seksueel overdraagbare aandoeningen, steunde het CHMP, gezien de toegenomen resistentiepercentages die werden gemeld bij *Neisseria gonorrhoeae*, het voorstel van de IDWP om een waarschuwing op te nemen over empirische behandeling met azitromycine en de noodzaak van gevoeligheidstesten.

Als azitromycine wordt gebruikt voor de behandeling van PID (wat alleen wordt aanbevolen als onderdeel van alternatieve behandelingen of in zeer concrete situaties), moet de behandeling altijd intraveneus worden gestart. Hoewel in de SPC's van de intraveneuze formulering wordt voorzien in de mogelijkheid om over te schakelen op orale formuleringen om de behandeling voort te zetten, werd PID in deze SPC's niet in rubriek 4.1 weergegeven. Daarom, en rekening houdend met de beschikbare ondersteunende gegevens, was het CHMP van oordeel dat de SPC van de orale formuleringen in overeenstemming moet worden gebracht met de bestaande aanbevelingen in de SPC voor intraveneuze formuleringen.

Gezien het bovenstaande en rekening houdend met de beschikbare gegevens over de werkzaamheid in het licht van het bekende veiligheidsprofiel voor azitromycine, heeft het CHMP bevestigd dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die azitromycine bevatten positief is bij de behandeling van PID in combinatie met andere geschikte antibacteriële agentia bij volwassenen voor de intraveneuze formulering, en als follow-up van IV azitromycine voor de orale vaste formuleringen, met inbegrip van disperseerbare tabletten.

Gedissemineerde infectie met het *Mycobacterium avium*-complex (DMAC) bij mensen met een gevorderde hiv-infectie, in combinatie met ethambutol, en Profylaxe van infectie met het *Mycobacterium avium*-complex (MAC) bij mensen met hiv met onvoldoende immuunherstel

Deze indicaties komen naar verwachting zeer zelden voor, gezien de huidige aanbevelingen voor de behandeling van hiv en de beschikbaarheid van krachtige antiretrovirale behandelingen.

De test- en behandelingsmethode met zeer krachtige gecombineerde antiretrovirale regimes heeft de kans op opportunistische infecties sterk verminderd dankzij het adequate en aanhoudende immuunherstel. Daarom wordt profylaxe niet langer aanbevolen als antiretrovirale therapie is gestart overeenkomstig de EU-behandelingsrichtlijnen (EACS, 2023). Desalniettemin wordt bij de weinige patiënten met multiresistente stammen zonder optimale therapeutische behandeling de noodzaak voor profylaxe nog steeds relevant geacht bij mensen met hiv (PLWHIV) met CD4-tellingen <50 cellen/ μ l die viraemisch blijven op antiretrovirale therapie, dient deze indicatie daarom beperkt te worden tot deze patiënten.

Gezien de aanbevolen dosering van 1 200 mg eenmaal per week voor MAC-profylaxe *vereist* dit de beschikbaarheid van de concentratie van 600 mg. Aangezien deze sterkte echter niet algemeen beschikbaar is, moet de dosering eenmaal per week worden bijgewerkt tot 1 250 mg (in overeenstemming met EACS Guidelines versie 12.0, oktober 2023) in de SPC waarin deze indicatie is opgenomen, maar de informatie over de juiste sterkte ontbreekt.

Met betrekking tot de *behandeling* van gedissemineerde MAC bleek uit klinische gegevens dat de werkzaamheid van azitromycine en claritromycine vergelijkbaar is, en ook rekening houdend met farmacokinetische onderzoeken was het CHMP het ermee eens dat een dosis van 500 mg of 600 mg eenmaal daags voldoende zou zijn. Adolescenten die ten minste 45 kg wegen zijn opgenomen in rubriek 4.1 van de samenvatting van de productkenmerken voor vaste orale azitromycineformuleringen, aangezien de werkzaamheid kan worden geëxtrapoleerd bij volwassenen met hetzelfde gewicht, terwijl de werkzaamheid van azitromycine voor de preventie of behandeling van MAC-infecties bij kinderen niet is vastgesteld.

De huidige aanbevelingen omvatten het gebruik van azitromycine in een dosis van 500 of 600 mg eenmaal daags in combinatie met andere antimycobacteriële middelen. Daarom moet de doseringsaanbeveling worden afgestemd op de sterkten die in de desbetreffende SPC beschikbaar zijn (d.w.z. herzien naar 500 mg of behouden 600 mg eenmaal daags).

De duur van de behandeling met azitromycine voor de indicatie "behandeling en profylaxe van MAC" is afhankelijk van diverse patiëntspecifieke factoren (bijv. ART, aantal CD4-cellen, veiligheid en verdraagbaarheid tijdens behandeling met azitromycine, andere opportunistische infecties), waarmee de behandelend arts rekening moet houden. Gezien het bovenstaande en het feit dat rubriek 4.2 de volgende informatie bevat: "Er dient rekening te worden gehouden met de behandelingsregimes, doses en behandelingsduur zoals aanbevolen in bijgewerkte behandelingsrichtlijnen voor elke indicatie." De duur van azitromycine-therapie voor deze twee indicaties is niet opgenomen in rubriek 4.2.

Bovendien werden beide indicaties opgenomen in de SPC's voor vloeibare orale formuleringen bij volwassenen en adolescenten die ten minste 45 kg wegen en die niet in staat zijn om vaste farmaceutische vormen door te slikken.

Voor kinderen jonger dan 12 jaar zijn de veiligheid en werkzaamheid voor de preventie of behandeling van MAC niet vastgesteld. Op basis van farmacokinetische pediatrische gegevens zou een dosis van 20 mg/kg vergelijkbaar zijn met de dosis voor volwassenen van 1 200 mg, maar met een hogere C_{max} . Gezien het feit dat de aanbeveling voor kinderen met hiv momenteel is om antiretrovirale behandeling te starten zodra de diagnose is gesteld en gezien de mogelijke noodzaak van langdurige behandeling met azitromycine, zou een indicatie voor profylaxe of behandeling van MAC-infectie niet geschikt worden geacht voor kinderen.

Gezien het bovenstaande en rekening houdend met de beschikbare gegevens over de werkzaamheid in het licht van het bekende veiligheidsprofiel voor azitromycine, heeft het CHMP geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van azitromycinehoudende geneesmiddelen positief is voor azitromycine bij:

- behandeling van gedissemineerde infectie met het *Mycobacterium avium*-complex (DMAC) bij personen met een gevorderde hiv-infectie, in combinatie met ethambutol;
- profylaxe van infecties met *Mycobacterium avium* complex (MAC) bij personen met hiv met onvoldoende immuunherstel.

Dit geldt voor volwassenen en adolescenten die ten minste 45 kg wegen voor de tabletten van 600 mg (en 500 mg tabletten, wanneer dit al is toegestaan), alsook voor de dispergeerbare tabletten bij volwassenen en adolescenten die ten minste 45 kg wegen en voor de vloeibare orale formuleringen bij volwassenen en adolescenten die ten minste 45 kg wegen en die niet in staat zijn vaste farmaceutische vormen door te slikken.

De baten-risicoverhouding van de volgende indicaties voor de orale formuleringen van azitromycine werd echter als **negatief** beschouwd en deze moeten worden verwijderd uit de productinformatie van de producten waarin ze momenteel zijn opgenomen:

Matige acne vulgaris

Azitromycine werd voor deze indicatie in zeer weinig lidstaten goedgekeurd. Na verloop van tijd is de rol van antibiotica bij de behandeling van acne echter veranderd. Momenteel worden orale antibiotica in het algemeen als onderdeel van een behandelingsschema beschouwd als een secundaire of derde behandeling bij patiënten die niet reageerden op eerdere behandelingen. Hoewel er gegevens zijn die wijzen op enige werkzaamheid voor de behandeling van matige acne vulgaris met azitromycine, is het gebruik ervan gedurende 9 tot 12 weken en daarna in verband gebracht met macrolideresistentie in *C. acnes*, een lid van de normale huidmicrobiota, en met verstoring van laatstgenoemde stof. Het CHMP merkte op dat volgens de huidige Amerikaanse richtlijnen waarnaar ook door de IDWP wordt verwezen, azitromycine slechts een residuele rol kan spelen bij de behandeling van matige acne wanneer tetracyclines zoals doxycycline of minocycline ongeschikt zijn. Sardana et al. In 2021 werd aanbevolen het gebruik van orale azitromycine voor acne te beperken, rekening houdend met het risico op resistentie, de indicaties van azitromycine voor belangrijke infectieziekten en het bewijs van een lage werkzaamheid bij de behandeling van acne. Volgens de auteurs worden daarom non-antibiotische therapieën aanbevolen.

Gezien de verandering in het therapeutische landschap in de richting van niet-antimicrobiële behandelingen, het risico van langdurige behandeling in termen van selectie voor resistentie (ondersteund door recentere gevoeligheidsgegevens) en het onvoldoende bewijs dat beschikbaar is om deze indicatie te ondersteunen, concludeerde het CHMP, na advies van de IDWP, dat de baten-risicoverhouding van azitromycinehoudende geneesmiddelen bij de behandeling van matige acne vulgaris negatief is.

Uitroeijing van *Helicobacter pylori*

De behandeling van infecties met *H. pylori* is goed verankerd in de bestaande therapeutische richtsnoeren en is meer recentelijk voornamelijk gebaseerd op een bismut viervoudige therapie (d.w.z. PPI, bismut, tetracycline, metronidazol) voor empirische eerstelijns therapie. Azitromycine is niet vermeld in Europese of internationale richtlijnen voor de behandeling van *H. pylori*-infectie, deze indicatie werd in twee lidstaten goedgekeurd. Behandelingsschema's waarbij in gerandomiseerde, gecontroleerde behandelingsonderzoeken een eradicationpercentage van ten minste $\geq 80\%$ in de intention-to-treat (ITT)-analyse is bereikt, moeten worden gebruikt.

Tot op heden is de klinische demonstratie ter ondersteuning van het gebruik van macroliden voor een dergelijke indicatie alleen gebaseerd op claritromycine, het unieke macrolide onderdeel van de therapeutische richtlijnen voor deze indicatie. Vanwege de opzet van onderzoek SUM-AD-05-97-HR-2, dat behandeling met azitromycine in beide armen omvatte en dat azitromycine dus niet met een gevestigde standaardbehandeling zonder azitromycine werd vergeleken, wordt dit onderzoek niet

voldoende geacht om de werkzaamheid van azitromycine voor eradicaie van *H. pylori* te ondersteunen. Hoewel er gegevens beschikbaar zijn over de klinische werkzaamheid van azitromycine als onderdeel van een behandelingsregime voor uitroeiing van *H. pylori*, blijkt uit een beoordeling van recentere wetenschappelijke literatuur dat de heterogeniteit van combinaties, doses en behandelingsduren in de gepubliceerde onderzoeken (met uitroeiingspercentages variërend van 15 tot 90%) zodanig is dat een uitroeiingspercentage van $\geq 80\%$ van azitromycine als onderdeel van een behandelingsregime voor uitroeiing van *H. pylori* niet afdoende kan worden aangetoond. Al met al is er geen voldoende microbiologisch of klinisch bewijs van RCT's beschikbaar om de werkzaamheid van azitromycine bij de indicatie "gastro-duodenale infecties veroorzaakt door *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)" te ondersteunen.

Gezien het bovenstaande en rekening houdend met het toenemende resistentiepercentage van claritromycine bij *H. pylori* en de hoge kruisresistentie tussen macroliden, achtte het CHMP, na advies van de IDWP, de baten-risicoverhouding van azitromycine voor de behandeling van infecties van *H. pylori* negatief.

Preventie van exacerbaties van eosinofiele en niet-eosinofiele astma

Ter ondersteuning van het gebruik van azitromycine voor deze indicatie zijn verschillende klinische proeven uitgevoerd, waaronder met andere regimens, met tegenstrijdige resultaten. Deze indicatie werd in eerste instantie goedgekeurd in zeer weinig lidstaten, op basis van een gerandomiseerd en dubbelblind onderzoek waarin dit regime werd geëvalueerd als aanvullende behandeling voor de preventie van exacerbaties van eosinofiele en niet-eosinofiele astma bij volwassen patiënten met symptomatische astma, die al worden behandeld met middelgrote en hoge doses inhalatiecorticosteroïden en een langwerkende β -2-agonist. In twee recentere systematische beoordelingen en meta-analyses van gerandomiseerde gecontroleerde proeven werd echter geconcludeerd dat aanvullende behandeling van azitromycine niet effectief was bij de behandeling van astma-exacerbaties en andere relevante eindpunten.

Daarom concludeerde het CHMP, op advies van de IDWP, dat de baten-risicoverhouding van azitromycine voor de preventie van exacerbaties van eosinofiele en niet-eosinofiele astma negatief is.

Andere wijzigingen

Het CHMP was verder van oordeel dat een aantal aanvullende wijzigingen in de productinformatie van azitromycinehoudende geneesmiddelen voor systemisch gebruik nodig waren.

Naast de hierboven genoemde wijzigingen werd de rubriek Dosering en wijze van toediening verder herzien om passende en actuele richtsnoeren te verstrekken over het gebruik van azitromycine voor voorschrijvers. Het CHMP beoordeelde de huidige beschikbare gegevens en harmoniseerde de contra-indicaties in verband met het gebruik van azitromycine.

Het CHMP beoordeelde ook de bestaande gegevens over bijwerkingen en blootstelling tijdens de zwangerschap die bij het gebruik van azitromycine waren waargenomen en verstreekte herzieningen voor rubriek 4.6 en 4.8 in overeenstemming met het advies van het PRAC.

Verdere veranderingen die voor de productinformatie noodzakelijk werden geacht, hadden betrekking op de updates van interacties, informatie over bijwerkingen en de prevalentie van resistentie tegen azitromycine bij de organismen die relevant zijn voor de indicaties waarvoor de baten-risicoverhouding positief wordt geacht.

Daarnaast is informatie over aanbevelingen tegen het gebruik van azitromycine voor de behandeling van malaria op basis van studies bij kinderen (PT/W/0007/pdWS/001) verwijderd uit rubriek 5.1 van de SPC. Aangezien azitromycine niet wordt aanbevolen voor de behandeling van malaria volgens het huidige behandelrichtsnoer en de lage onderzoeksactiviteit ter beoordeling van de bij malaria gebruikte

azitromycine, concludeerde het CHMP dat het risico op off-labelgebruik laag was. Daarom is de informatie over de negatieve onderzoeksresultaten niet langer relevant voor voorschrijvende artsen.

De bijsluiter werd dienovereenkomstig gewijzigd.

De houders van de vergunningen voor het in de handel brengen worden ook herinnerd aan hun verplichting om de productinformatie up-to-date te houden; dit omvat ook de verklaringen over hulpstoffen met bekend effect, evenals instructies voor reconstitutie en toediening, in het bijzonder die van het poeder voor orale suspensie, aangeleverd in een fles.

Conclusie

Over het geheel genomen was het CHMP van oordeel dat de baten-risicoverhouding van azitromycinehoudende geneesmiddelen voor systemisch gebruik gunstig blijft, mits de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) heeft de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor azitromycinehoudende geneesmiddelen voor systemisch gebruik in aanmerking genomen.
- Het CHMP het geheel aan beschikbare gegevens heeft bestudeerd, waaronder gegevens uit klinische onderzoeken, farmacokinetische onderzoeken, farmacodynamische onderzoeken, epidemiologische onderzoeken, gevoeligheidstesten, wetenschappelijke literatuur en meldingen na het in de handel brengen, die door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen schriftelijk zijn ingediend, alsook de uitkomst van een overleg met de werkgroep Infectieziekten en het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC).
- Het CHMP heeft geconcludeerd dat indicaties moeten worden herzien, maar dat de werkzaamheid van azitromycinehoudende geneesmiddelen voor systemisch gebruik bleef opwegen tegen de risico's ervan, in verschillende leeftijdsgroepen, afhankelijk van de indicaties en met specifieke kenmerken in de term van de formuleringen bij de behandeling van:
 - acute streptokokkentonsillitis en faryngitis
 - acute bacteriële sinusitis
 - acute bacteriële middenoorontsteking
 - buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie
 - acute bacteriële infecties van de huid en onderhuids weefsel
 - erythema migrans (vroeg gelokaliseerde ziekte van Lyme)
 - parodontale abcessen en parodontitis
 - urethritis en cervicitis veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*
 - urethritis en cervicitis veroorzaakt door *Neisseria gonorrhoeae*, in combinatie met een ander geschikt antibacterieel middel (bijv. ceftriaxon)
 - chronische prostatitis veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*,
 - chancroïd

- infectie met het gedissemineerde *Mycobacterium avium*-complex (DMAC) bij mensen met een gevorderde hiv-infectie, in combinatie met ethambutol
- acute exacerbaties van chronische bronchitis
- ontstekingsziekte van het bekken in combinatie met een of meer andere geschikte antibacteriële agentia (bv. metronidazol)

en ter voorkoming van infectie met *Mycobacterium avium* complex (MAC) bij mensen met hiv met onvoldoende immuunherstel.

- In de context van evoluerende behandelingsstandaarden en de bezorgdheid over selectie voor resistentie bij langdurige behandeling was het CHMP van mening dat de beschikbare gegevens geen positieve baten-risicoverhouding aantonen van azitromycinehoudende geneesmiddelen voor systemisch gebruik bij de behandeling van (matige) acne vulgaris en van gastro-duodenale infecties veroorzaakt door *Helicobacter pylori*. Verder doen recente gegevens ernstige twijfels rijzen over de werkzaamheid van azitromycine bij de preventie van exacerbaties van eosinofiele en niet-eosinofiele astma, en het CHMP concludeerde dat de baten-risicoverhouding bij deze indicatie ook negatief is.
- Het CHMP was van oordeel dat er nieuwe waarschuwingen moeten worden opgenomen met betrekking tot de mogelijkheid van resistentie in het algemeen en de noodzaak van gevoeligheidstesten voorafgaand aan de behandeling van seksueel overdraagbare infecties en de uitsluiting van bepaalde pathogenen vóór de behandeling van sommige van deze infecties. Voor het overige werden speciale waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen geharmoniseerd.
- Het CHMP was van oordeel dat herzieningen van het doseringsschema voor azitromycinehoudende geneesmiddelen voor systemisch gebruik nodig waren voor streptokokkentonsillitis en erythema migrans, terwijl aanpassingen werden ingevoerd voor de verschillende goedgekeurde indicaties en patiëntensubpopulaties. Daarnaast werd gewezen op de noodzaak om behandelingsrichtsnoeren in aanmerking te nemen.
- Het CHMP beoordeelde ook de bestaande gegevens over bijwerkingen die waren waargenomen bij het gebruik van azitromycinehoudende geneesmiddelen voor systemisch gebruik, en concludeerde dat de vereiste updates de gegevens adequaat weergeven.
- Tot slot heeft het CHMP aanbevolen de rubriek ongewenste voorvallen en de aanbevelingen voor zwangerschap en lactatie in het middel te actualiseren om rekening te houden met de beschikbare klinische en niet-klinische gegevens over blootstelling tijdens de zwangerschap. De interacties en de farmacokinetische en farmacodynamische gegevens in de productinformatie moesten ook worden bijgewerkt.

Advies van het CHMP

Als gevolg hiervan concludeert het CHMP dat de baten-risicoverhouding van azitromycinehoudende geneesmiddelen voor systemisch gebruik gunstig blijft, mits de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht. Daarom beveelt het CHMP de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen van azitromycinehoudende geneesmiddelen aan voor systemisch gebruik.