

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

Os dados disponíveis sobre o consumo mostram que a utilização de azitromicina aumentou nos últimos anos, nomeadamente durante a pandemia de COVID-19, ao passo que está incluída na categoria WATCH da OMS, que inclui a noção de que «*estes medicamentos devem ser considerados prioritários enquanto objetivos fundamentais dos programas de gestão e monitorização*». Ao mesmo tempo, existe uma prevalência global crescente de resistência à azitromicina em vários agentes patogénicos relevantes para as indicações aprovadas.

Além disso, existem diferenças significativas entre a informação dos medicamentos que contêm azitromicina em toda a UE/EEE, em especial nas indicações e posologia aprovadas, mas também noutras secções da informação do medicamento. Várias indicações poderão ser consideradas demasiado amplas, o que pode promover o uso excessivo e o desenvolvimento de resistência. Além disso, estas indicações não estão em conformidade com a recomendação constante das atuais orientações da EMA sobre a avaliação dos medicamentos indicados para o tratamento de infeções bacterianas (CPMP/EWP/558/95 Rev 3).

No âmbito deste procedimento de consulta, o CHMP reviu de forma crítica todos os dados disponíveis relativos à eficácia e segurança das indicações autorizadas para os medicamentos que contêm azitromicina intravenosa e oral, incluindo estudos clínicos, estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, estudos epidemiológicos, testes de suscetibilidade, literatura científica e notificação pós-comercialização, informações sobre o desenvolvimento de resistência contra agentes patogénicos relevantes para as indicações aprovadas na UE e uma avaliação dos riscos sobre a probabilidade de desenvolvimento de resistência durante o tratamento, bem como recomendações nas atuais diretrizes de tratamento nacionais e europeias, considerando que 1) a azitromicina foi classificada na categoria WATCH pela OMS, 2) os dados sugerem uma utilização excessiva da azitromicina sistémica e 3) na UE, foi identificado o aumento da resistência à azitromicina. O CHMP consultou igualmente o Grupo de Trabalho de Doenças Infecciosas (IDWP) e o Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC).

Resumo da avaliação científica

Em relação a uma potencial necessidade de restringir as indicações de azitromicina ao uso de segunda linha, o IDWP salientou que, por um lado, a frase padrão da secção 4.1 dos RCM «*Devem ser tidas em consideração as orientações oficiais sobre o uso adequado de agentes antibacterianos.*» aborda suficientemente a necessidade de consultar as diretrizes de tratamento nacionais ou internacionais, bem como as informações regionais/nacionais disponíveis sobre a resistência antimicrobiana pelos prescritores na escolha de um agente antibacteriano. Por outro lado, observou-se que esta frase padrão foi incluída nos RCM dos medicamentos que contêm azitromicina há muitos anos e que, apesar disso, os dados de consumo sugerem que a azitromicina é prescrita de forma demasiado ampla e frequente, tendo sido encontrada uma resistência crescente das bactérias à azitromicina em alguns Estados-Membros. No entanto, tendo em conta o baixo nível de preocupações de segurança e o facto de não ser razoavelmente possível estabelecer um limiar médio de resistência acima do qual uma indicação de primeira linha deixa de ser adequada, o CHMP considerou que os dados atuais não eram suficientes para apoiar uma restrição das indicações à segunda linha. A fim de manter a utilização eficaz e segura dos medicamentos que contêm azitromicina nas suas indicações terapêuticas mais adiante descritas, considerou-se mais adequado incluir a seguinte advertência na secção 4.4 do RCM: «***Potencial de emergência de resistência:*** A azitromicina pode favorecer o desenvolvimento de resistência devido aos níveis persistentes e decrescentes associados no plasma e nos tecidos após o final do tratamento (ver secção 5.2). O tratamento com azitromicina só deve ser iniciado após uma avaliação cuidadosa do benefício e dos riscos, tendo em conta a prevalência local da resistência, e

quando não forem indicados regimes de tratamento preferidos.» Esta advertência é complementada por descrições correspondentes na secção 5.2 do RCM, com base nos dados existentes.

Além disso, pertinente para todas as indicações, mas particularmente no caso de doenças sexualmente transmissíveis devido às rápidas alterações no panorama do tratamento e à importância que as falhas de tratamento podem ter do ponto de vista da saúde pública, foi incluída a seguinte frase na secção 4.2: *«Devem ser tidos em conta os regimes de tratamento, as doses e a duração do tratamento, tal como recomendado nas diretrizes de tratamento atualizadas para cada indicação.»*

Tendo revisto todos os dados disponíveis e tendo em conta as recomendações atuais das orientações clínicas, o CHMP considerou, de um modo geral, que a azitromicina continua a ser uma opção terapêutica importante na maioria das indicações terapêuticas. O CHMP concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos para uso sistémico que contenham azitromicina é **positiva** nas seguintes indicações terapêuticas; no entanto, algumas careciam de reformulação, conforme descrito abaixo:

Infeções das vias respiratórias inferiores (IVRI)

O CHMP reviu os dados correspondentes a esta ampla indicação, com vista a aperfeiçoá-la e a especificar para que condição definida a relação risco-benefício da azitromicina é positiva.

Pneumonia adquirida na comunidade (PAC)

Embora existam evidências suficientes que apoiem a eficácia da azitromicina oral em todas as populações, não estão disponíveis dados clínicos para doentes pediátricos com PAC para a formulação intravenosa. Por conseguinte, o CHMP concluiu que a relação benefício-risco é positiva para os medicamentos que contêm azitromicina na indicação da PAC para formulações orais sólidas em adultos e adolescentes com peso mínimo de 45 kg, comprimidos dispersíveis em adultos e adolescentes com peso mínimo de 45 kg, formulações orais líquidas em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 meses e peso inferior a 45 kg e adultos e adolescentes com peso mínimo de 45 kg e que não sejam capazes de engolir formas farmacêuticas sólidas e formulações intravenosas em adultos.

Relativamente à pneumonia atípica, o CHMP concordou com as conclusões do IDWP de que o termo PAC abrange tanto organismos atípicos como típicos, pelo que a pneumonia atípica não precisa de ser especificada na secção de indicações do RCM.

Exacerbações agudas da bronquite crónica (EABC)

O CHMP concordou com o IDWP que a azitromicina é eficaz no tratamento da EABC, mas solicitou a restrição da indicação EABC apenas a adultos, que constituem a quase totalidade dos casos diagnosticados. Por conseguinte, tendo em conta os dados disponíveis sobre a eficácia à luz do perfil de segurança conhecido para a azitromicina, a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm azitromicina na indicação EABC é positiva para formulações orais sólidas em adultos que pesem pelo menos 45 kg, comprimidos dispersíveis em adultos que pesem pelo menos 45 kg e formulações orais líquidas em adultos que pesem pelo menos 45 kg e que não sejam capazes de engolir formas farmacêuticas sólidas.

Outras IVRI

A indicação «bronquite aguda» indicada na Informação do Medicamento (IM) no início deste procedimento é abrangida pelo termo amplo de IVRI; no entanto, houve revisões mais recentes que mostraram apenas evidências limitadas e pequenos benefícios na tosse e no nível de atividade em doentes com bronquite aguda. As atuais diretrizes sugerem que os antibióticos gerais, incluindo a azitromicina, não devem ser oferecidos de forma sistemática a adultos nem a crianças com bronquite aguda.

Relativamente à «exacerbação da bronquiectasia (AEB)», esta não era explicitamente indicada na IM no início; além disso, as Diretrizes Europeias para o tratamento de infeções das vias respiratórias

inferiores em adultos (Woodhead et al. 2005) não recomendam antibióticos da família dos macrólidos para o tratamento da AEB. Em vez disso, as diretrizes da *European Respiratory Society* para o tratamento da bronquiectasia adulta (Polverino et al., 2017) sugerem o tratamento a longo prazo com macrólidos em determinadas circunstâncias que, no entanto, não estão abrangidas pelos atuais regimes posológicos aprovados e podem levar a níveis elevados de resistência a macrólidos.

Por conseguinte, o CHMP, em consonância com a recomendação do IDWP, considerou que a redação das indicações no âmbito das IVRI deve ser restrita à EABC e à PAC (incluindo pneumonia atípica).

Infeções das vias respiratórias superiores (IVRS)

Nesta indicação ampla, o CHMP reviu os dados relevantes para infeções estreptocócicas das vias respiratórias superiores em estudos sobre amigdalite, faringite e sinusite bacteriana, com vista a aperfeiçoá-los e a especificar para que patologia definida a relação benefício-risco da azitromicina é positiva.

Amigdalite e faringite estreptocócicas agudas

O CHMP concluiu que a relação benefício-risco continua a ser positiva para os medicamentos que contêm azitromicina no tratamento da amigdalite e faringite estreptocócicas agudas para formulações orais sólidas em adultos e adolescentes com peso mínimo de 45 kg, comprimidos dispersíveis em adultos e adolescentes com peso mínimo de 45 kg, formulações orais líquidas em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 meses e peso inferior a 45 kg e adultos e adolescentes com peso mínimo de 45 kg e que não sejam capazes de engolir formas farmacêuticas sólidas. No entanto, nos estudos pediátricos realizados, o regime de dosagem de 10 mg/kg durante 3 dias demonstrou atingir uma resposta clínica semelhante, mas uma erradicação bacteriológica inferior à do regime de 12 mg/kg durante 5 dias. Por conseguinte, o regime de dosagem de 10 mg/kg durante 3 dias deve ser retirado da secção 4.2 do RCM, sendo que os dois regimes de dosagem que devem ficar para a faringoamigdalite estreptocócica aguda são o de 20 mg/kg durante 3 dias ou o de 12 mg/kg durante 5 dias.

Sinusite bacteriana aguda

O CHMP concluiu que existe uma relação benefício-risco positiva para os medicamentos que contêm azitromicina no tratamento da sinusite bacteriana aguda para formulações orais sólidas em adultos e adolescentes com peso mínimo de 45 kg, comprimidos dispersíveis em adultos e adolescentes com peso mínimo de 45 kg, formulações orais líquidas em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 meses e peso inferior a 45 kg e adultos e adolescentes com peso mínimo de 45 kg e que não sejam capazes de engolir formas farmacêuticas sólidas.

Otite média aguda (OMA)

Os dados de ensaios clínicos aleatorizados, os dados microbiológicos e os dados da literatura indicam que a azitromicina é eficaz no tratamento da otite média aguda em crianças e é comparável à amoxicilina ou à amoxicilina/clavulanato.

Uma vez que a OMA é pouco frequente em adultos e as complicações podem ser graves, parece aconselhável tratar todos os doentes adultos com OMA com antibióticos, além da terapia analgésica. Nos poucos dados publicados disponíveis, recomenda-se amoxicilina ou amoxicilina/ácido clavulânico, seguidos de cefalosporinas, como terapias de primeira linha.

As diretrizes de tratamento atuais são consistentes em listar a amoxicilina como o fármaco de primeira escolha. A associação com ácido clavulânico só é necessária em regiões com formação aumentada de β -lactamase de *Haemophilus influenzae* ou de *Moraxella catarrhalis*. Nas diretrizes clínicas atuais, só são considerados macrólidos como a azitromicina para doentes com alergias à penicilina.

Realce-se que a azitromicina é um dos antibióticos mais frequentemente prescritos pelos pediatras, em especial para infecções respiratórias e OMA, uma vez que a azitromicina é de fácil administrável às crianças como suspensão oral, com uma dose diária durante um período de tratamento relativamente curto (três a cinco dias) e um perfil favorável de efeitos secundários. No entanto, deve considerar-se cuidadosamente a decisão de utilizar ou não um antibiótico para o tratamento da otite média aguda bacteriana em crianças. Devido à elevada taxa de cura espontânea da OMA na população pediátrica, de quase 80 %, o benefício de um antibiótico tem de ser avaliado individualmente em relação aos seus riscos, incluindo o risco de seleção de bactérias mais resistentes tanto a nível individual como coletivo. No entanto, os principais problemas associados à utilização de azitromicina para tratar a OMA são as estirpes pneumocócicas resistentes recorrentes e uma eficácia clínica subótima contra a *H. influenzae*, determinada pelos níveis de erradicação bacteriana no líquido do ouvido médio (Ovetchkine et al., 2013). Foram descritas taxas de resistência elevadas e crescentes superiores a 30 % para infecções causadas por isolados de *Streptococcus pneumoniae* aos macrólidos, incluindo a azitromicina, enquanto o CHMP constatou que os agentes patogénicos bacterianos mais comuns que causam OMA em crianças e adultos são *Streptococcus pneumoniae*.

Em termos gerais, conforme explicado acima, não foi considerada necessária nenhuma restrição adicional na secção 4.1 do RCM, com a adição da nova advertência sobre resistência na secção 4.4. Tendo em conta os dados disponíveis sobre a eficácia à luz do perfil de segurança conhecido para a azitromicina, e na sequência do aconselhamento do IDWP, o CHMP concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm azitromicina no tratamento da otite média aguda (OMA) bacteriana permanece positiva para formulações orais sólidas em adultos e adolescentes com peso mínimo de 45 kg, comprimidos dispersíveis em adultos e adolescentes com peso mínimo de 45 kg, formulações orais líquidas em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 meses e peso inferior a 45 kg e adultos e adolescentes com peso mínimo de 45 kg e que não sejam capazes de engolir formas farmacêuticas sólidas.

No entanto, o CHMP observou que a profilaxia/tratamento de OMA recorrente, não previamente especificada como parte das indicações, não foi recomendada nas diretrizes clínicas. Tendo em conta os dados limitados disponíveis em apoio da utilização de azitromicina na profilaxia/tratamento antibiótico da OMA recorrente, e de acordo com a redação sugerida pelo IDWP para esta indicação, foi decidido retirar esta indicação da OMA.

Infeções bacterianas agudas da pele e estruturas cutâneas (IBAPEC)

Tendo em conta os dados disponíveis sobre a eficácia à luz do perfil de segurança conhecido para a azitromicina, o CHMP concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm azitromicina na indicação de IBAPEC é positiva para formulações orais sólidas em adultos e adolescentes com peso mínimo de 45 kg, comprimidos dispersíveis em adultos e adolescentes com peso mínimo de 45 kg, formulações orais líquidas em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 meses e peso inferior a 45 kg e adultos e adolescentes com peso mínimo de 45 kg e que não sejam capazes de engolir formas farmacêuticas sólidas. Na secção 5.1, *S. aureus* figura na lista de organismos em que a resistência adquirida pode ser um problema. No entanto, conforme explicado acima, não foi considerada necessária nenhuma restrição adicional na secção 4.1 do RCM, considerando que foi adicionada uma nova advertência sobre resistência na secção 4.4.

Eritema migratório (doença de Lyme localizada precoce)

Considerando os dados disponíveis sobre a eficácia à luz do perfil de segurança conhecido para a azitromicina, o CHMP concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm azitromicina no tratamento do eritema migratório (doença de Lyme localizada precoce) continua a ser positiva para formulações orais sólidas em adultos e adolescentes com peso mínimo de 45 kg,

comprimidos dispersíveis em adultos e adolescentes com peso mínimo de 45 kg, formulações orais líquidas em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 meses e peso inferior a 45 kg e adultos e adolescentes com peso mínimo de 45 kg e que não sejam capazes de engolir formas farmacêuticas sólidas. Além disso, uma vez que há estudos mais recentes e diretrizes de tratamento recentes da UE e dos EUA que recomendam a maior duração do tratamento com azitromicina para o eritema migratório, o CHMP considerou que a duração do tratamento deve ser alargada de 5 para 10 dias nas recomendações de dosagem constantes da secção 4.2 do RCM.

Abcessos periodontais e periodontite

O CHMP reviu os dados correspondentes à indicação geral de infeções dentárias/odontostomatológicas, com vista a aperfeiçoá-la e a especificar para que condição ou condições definidas é positiva a relação risco-benefício da azitromicina. A indicação «infeções dentárias» estava presente em alguns RCM, ao passo que «abcessos periodontais e periodontite» já estava incluída noutras IM. A maioria dos ensaios clínicos foi realizada em abcessos periodontais e periodontite. Em geral, na área das infeções dentárias, o CHMP, em conformidade com o IDWP, concluiu que os medicamentos que contêm azitromicina são eficazes nas indicações «abcessos periodontais e periodontite».

No entanto, foi referido nas diretrizes que os antibióticos apenas devem ser utilizados como adjuvante do desbridamento mecânico e que uma boa higiene oral é crucial para o sucesso a longo prazo, pelo que os médicos devem consultar as diretrizes oficiais locais de acordo com a recomendação da secção 4.1. Além disso, foi destacada a atividade antibacteriana limitada da azitromicina contra organismos do grupo *Bacteroides fragilis*, o que levou à inclusão de *Bacteroides* spp. na lista de organismos para os quais a resistência adquirida pode ser um problema na secção 5.1 do RCM.

Face ao acima exposto, considerando os dados disponíveis sobre a eficácia à luz do perfil de segurança conhecido para a azitromicina, o CHMP concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm azitromicina é positiva para o tratamento de abcessos periodontais e periodontite para formulações orais sólidas em adultos e adolescentes com peso mínimo de 45 kg, comprimidos dispersíveis em adultos e adolescentes com peso mínimo de 45 kg, formulações orais líquidas em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 meses e peso inferior a 45 kg e adultos e adolescentes com peso mínimo de 45 kg e que não sejam capazes de engolir formas farmacêuticas sólidas.

Doenças sexualmente transmissíveis causadas por *C. trachomatis*, *N. gonorrhoea* ou *M. genitalium* (uretrite, cervicite, prostatite crónica)

O CHMP reviu os dados que sustentam a relação benefício-risco da azitromicina no tratamento destas doenças causadas por *C. trachomatis* e *N. gonorrhoea*. Foram também tidas em consideração as infeções causadas por *M. genitalium*, embora as indicações preexistentes não as referissem especificamente.

Os dados clínicos demonstraram que a azitromicina é geralmente eficaz como dose única oral de 2 g para o tratamento da uretrite/cervicite gonocócica aguda. No entanto, a diretriz europeia sobre o diagnóstico e o tratamento da gonorreia em adultos (2020) recomenda que, quando é utilizada para infeções gonocócicas, a azitromicina deve ser administrada em associação com ceftriaxona. Não é recomendada a utilização de azitromicina em monoterapia para o tratamento de infeções urogenitais causadas por *Neisseria gonorrhoeae*, a menos que se demonstre que o organismo é suscetível. Quando se podem realizar avaliações laboratoriais imediatas (por exemplo, coloração de Gram) de amostras uretrais, o tratamento empírico para a uretrite gonocócica envolve a ceftriaxona.

Tal como sugerido pelo IDWP, o CHMP considerou que deve ser acrescentada uma advertência na secção 4.4 para refletir o facto de *Neisseria gonorrhoeae* ser muito provavelmente resistente aos macrólidos, incluindo a azitromicina. Por conseguinte, a azitromicina não é recomendada para o

tratamento da gonorreia não complicada e da doença inflamatória pélvica, a menos que os resultados laboratoriais tenham confirmado a suscetibilidade do organismo à azitromicina. Se não for tratada ou tratada de forma subótima, esta doença pode levar a complicações de início retardado, tais como infertilidade e gravidez ectópica. No princípio da secção 4.1, é feita uma referência cruzada a esta declaração e a própria advertência remete para a secção 5.1 do RCM, onde a *Neisseria gonorrhoeae* figura na tabela que enumera os organismos para os quais a resistência adquirida pode constituir um problema.

No que se refere à uretrite/cervicite por clamídia, há estudos anteriores e dados mais recentes da literatura que demonstraram que uma dose única de azitromicina era tão segura e eficaz como um regime padrão de 7 dias de doxiciclina.

Relativamente à prostatite crónica, sabe-se que a azitromicina apresenta atividade *in vitro* contra *Chlamydia trachomatis*, pelo que, seguindo o parecer do IDWP, esta indicação deve ser limitada a este agente patogénico. A eficácia também foi sustentada pelos dados clínicos disponíveis.

Embora não tenham sido mencionadas nas indicações, a uretrite e a cervicite causada por *M. genitalium* podem ser consideradas parte de uma indicação geral incluída em alguns RCM sob a forma de «micoplasmose». Com base nas diretrizes de tratamento da UE disponíveis, o IDWP sugeriu a sua inclusão explícita na indicação autorizada para os medicamentos que contêm azitromicina com forma farmacêutica e dosagens adequadas, com um ciclo de tratamento de 5 dias. No entanto, esta sugestão não recebeu o apoio do CHMP, considerando as já elevadas taxas de seleção para mutações de resistência e dados mais recentes que indicam uma eficácia reduzida (Mitjà et al. 2023). Além disso, dado que os testes para *M. genitalium* podem não estar amplamente disponíveis e devido ao elevado risco de aparecimento de resistência neste organismo, foi acrescentada uma advertência à secção 4.4 para excluir a infeção urogenital concomitante por *Mycoplasma genitalium* antes de considerar o tratamento da uretrite e da cervicite causadas por *N. gonorrhoeae* ou *C. trachomatis* com os regimes de dose única.

Considerando os dados disponíveis sobre a eficácia à luz do perfil de segurança conhecido para a azitromicina, o CHMP concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm azitromicina é positiva para o tratamento da uretrite e da cervicite causadas por *Chlamydia trachomatis* ou *Neisseria gonorrhoeae* (este último em associação com outro agente antibacteriano adequado (por exemplo, ceftriaxona)) e da prostatite crónica causada por *Chlamydia trachomatis* para formulações orais sólidas em adultos e adolescentes com peso mínimo de 45 kg, comprimidos dispersíveis em adultos e adolescentes com peso mínimo de 45 kg e formulações orais líquidas em adultos e adolescentes com peso mínimo de 45 kg e que não sejam capazes de engolir formas farmacêuticas sólidas.

Cancroide

O tratamento de infeções não complicadas do trato urogenital por *Haemophilus ducreyi* com azitromicina oral é suficientemente sustentado pelos dados disponíveis. O CHMP concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm azitromicina é positiva no tratamento de cancroide para formulações orais sólidas em adultos e adolescentes com peso mínimo de 45 kg, comprimidos dispersíveis em adultos e adolescentes com peso mínimo de 45 kg e formulações orais líquidas em adultos e adolescentes com peso mínimo de 45 kg e que não sejam capazes de engolir formas farmacêuticas sólidas.

Doença inflamatória pélvica (DIP), em associação com outro(s) agente(s) antibacteriano(s) adequado(s) (por exemplo, metronidazol).

Há estudos clínicos que demonstraram uma eficácia semelhante da azitromicina em monoterapia ou em associação na DIP em comparação com outros antibióticos. No entanto, com base nas diretrizes clínicas atuais, o papel da azitromicina no tratamento da DIP é limitado, dado que só é recomendado

como parte de regimes alternativos. Além disso, a monoterapia com azitromicina raramente é recomendada, existindo a tendência geral para adicionar metronidazol a todos os regimes para o tratamento da DIP. A indicação DIP está limitada apenas a doentes adultos, tendo em conta que não existe utilização relevante da azitromicina para o tratamento da doença inflamatória pélvica em crianças com menos de 12 anos de idade e que não foram estabelecidas a segurança e a eficácia em raparigas adolescentes.

Tal como explicado acima em relação a outras doenças sexualmente transmissíveis, tendo em conta o aumento das taxas de resistência notificadas em *Neisseria gonorrhoeae*, o CHMP apoiou a sugestão do IDWP no sentido de incluir uma advertência contra o tratamento empírico com azitromicina e salientando a necessidade de testes de suscetibilidade.

Se a azitromicina for utilizada para o tratamento da DIP (o que só é recomendado como parte de regimes alternativos ou em situações muito concretas), o tratamento deve ser sempre iniciado por via intravenosa. Embora os RCM da formulação intravenosa prevejam a possibilidade de mudar para formulações orais para continuar o tratamento, a DIP não era mencionada na secção 4.1 desses RCM. Por conseguinte, e tendo em conta os dados de apoio disponíveis, o CHMP considerou que o RCM das formulações orais deve ser alinhado com as recomendações existentes no RCM das formulações IV.

Face ao acima exposto, considerando os dados disponíveis sobre a eficácia à luz do perfil de segurança conhecido para a azitromicina, o CHMP confirmou que a relação risco-benefício dos medicamentos que contêm azitromicina é positiva no tratamento da DIP em associação com outro(s) agente(s) antibacteriano(s) adequado(s) em adultos para a formulação intravenosa e como tratamento de seguimento para a azitromicina IV para as formulações sólidas orais, incluindo comprimidos dispersíveis.

**Infeção disseminada pelo complexo *Mycobacterium avium* (DCMA) em pessoas que vivem com uma infeção avançada pelo VIH, em combinação com etambutol e
Profilaxia da infeção pelo complexo *Mycobacterium avium* (CMA) em pessoas que vivem com VIH e apresentam uma recuperação imunitária inadequada.**

Prevê-se que estas indicações ocorram muito raramente, tendo em conta as recomendações atuais para o tratamento do VIH e a disponibilidade de regimes antirretrovirais potentes.

A abordagem de teste e tratamento com regimes antirretrovirais combinados altamente potentes reduziu drasticamente a probabilidade de infeções oportunistas graças à restauração imunitária adequada e sustentada. Consequentemente, a profilaxia deixa de ser recomendada se a terapia antirretroviral tiver começado de acordo com as diretrizes de tratamento da UE (EACS, 2023). No entanto, nos poucos doentes que apresentam estirpes multirresistentes sem tratamento terapêutico ideal, a necessidade de profilaxia continua a ser considerada relevante em pessoas que vivem com VIH com contagens de CD4 <50 células/ μ l que continuam virémicas sob terapêutica antirretroviral, pelo que esta indicação deve ser limitada a estes doentes.

Dada a posologia recomendada de 1 200 mg uma vez por semana para *profilaxia* da infeção pelo CMA, é necessário que esteja disponível a dosagem de 600 mg. No entanto, uma vez que esta dosagem não está geralmente disponível, a posologia deve ser atualizada para 1 250 mg uma vez por semana (em conformidade com as diretrizes EACS, versão 12.0, outubro de 2023) nos RCM que incluem esta indicação, mas sem informações sobre a dosagem adequada.

No que respeita ao *tratamento* da infeção disseminada pelo CMA, os dados clínicos revelaram uma eficácia comparável da azitromicina e da claritromicina, e tendo também em consideração os estudos farmacocinéticos, o CHMP concordou que uma dose de 500 mg ou 600 mg uma vez por dia seria adequada. Os adolescentes com peso mínimo de 45 kg estão incluídos na secção 4.1 do RCM das formulações orais sólidas de azitromicina, considerando que a eficácia pode ser extrapolada a partir de

adultos com o mesmo peso, ao passo que, em crianças, não foi estabelecida a eficácia da azitromicina para a prevenção ou o tratamento de infeções pelo CMA.

As atuais recomendações incluem a utilização de azitromicina numa dose de 500 mg ou 600 mg uma vez por dia em associação com outros agentes antimicobacterianos. Por conseguinte, a recomendação posológica deve ser alinhada com as dosagens disponíveis no respetivo RCM (ou seja, revista para 500 mg ou continuar em 600 mg uma vez por dia).

A duração da terapêutica com azitromicina na indicação de tratamento e de profilaxia do CMA depende de vários fatores específicos do doente (tratamento antirretroviral, contagem de células CD4, segurança e tolerabilidade durante a terapêutica com azitromicina, outras infeções oportunistas), que o médico responsável deve ter em conta. Tendo em conta o que precede e o facto de a secção 4.2 incluir a seguinte informação: «Devem ser tidos em consideração os regimes de tratamento, as doses e a duração do tratamento, conforme recomendado nas diretrizes de tratamento atualizadas para cada indicação.», a duração da terapêutica com azitromicina para estas duas indicações não é incluída na secção 4.2.

Além disso, ambas as indicações foram incluídas nos RCM para formulações orais líquidas em adultos e adolescentes com peso mínimo de 45 kg, apenas se não forem capazes de engolir formas farmacêuticas sólidas.

Relativamente às crianças com menos de 12 anos de idade, não foram estabelecidas a segurança e eficácia para a prevenção ou tratamento da infeção pelo CMA. Com base nos dados farmacocinéticos pediátricos, uma dose de 20 mg/kg seria semelhante à dose para adultos de 1200 mg, mas com uma $C_{máx}$ mais elevada. Dado que, atualmente, a recomendação para as crianças que vivem com VIH é iniciar o tratamento antirretroviral assim que o diagnóstico for efetuado e dada a potencial necessidade de tratamento a longo prazo com azitromicina, a indicação como profilaxia ou tratamento da infeção pelo CMA não seria considerada adequada para a população pediátrica.

Face ao acima exposto, considerando os dados disponíveis sobre a eficácia à luz do perfil de segurança conhecido para a azitromicina, o CHMP concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos que contêm azitromicina é positiva para a azitromicina em:

- Tratamento da infeção disseminada pelo complexo *Mycobacterium avium* (DCMA) em pessoas que vivem com uma infeção avançada pelo VIH, em associação com o etambutol
- Profilaxia das infeções pelo complexo *Mycobacterium avium* (CMA) em pessoas que vivem com o VIH e apresentam uma recuperação imunitária inadequada.

Aplica-se isto a adultos e adolescentes com peso mínimo de 45 kg para os comprimidos de 600 mg (e comprimidos de 500 mg, quando já autorizado), bem como para os comprimidos dispersíveis em adultos e adolescentes com peso mínimo de 45 kg e para as formulações orais líquidas em adultos e adolescentes com peso mínimo de 45 kg e que não sejam capazes de engolir formas farmacêuticas sólidas.

No entanto, a relação benefício-risco das seguintes indicações para as formulações orais de azitromicina foi considerada **negativa** e estas devem ser retiradas da informação do medicamento dos medicamentos em que estão atualmente incluídas:

Acne vulgar moderada

A azitromicina foi autorizada nesta indicação em muito poucos Estados-Membros. No entanto, ao longo do tempo, o papel dos antibióticos na terapêutica da acne mudou. Atualmente, os antibióticos orais em geral como parte de um regime de tratamento são considerados uma terapêutica de segunda ou terceira linha em doentes que não responderam a tratamentos anteriores. Apesar de existirem dados que sugerem alguma eficácia no tratamento da acne vulgar moderada com azitromicina, a sua

utilização durante 9 a 12 semanas e mais além foi associada a resistência aos macrólidos em *C. acnes*, um membro da microbiota cutânea normal e a perturbações deste último. O CHMP observou que, de acordo com as atuais diretrizes dos EUA referenciadas também pelo IDWP, a azitromicina pode ter apenas um papel residual para o tratamento da acne moderada quando as tetraciclinas, como a doxiciclina ou a minociclina, são inadequadas. Sardana et al. 2021 recomendaram a restrição do uso de azitromicina por via oral na acne, tendo em conta o risco de resistência, as indicações da azitromicina para doenças infecciosas importantes e a evidência de baixa eficácia na terapêutica da acne. De acordo com os autores, por conseguinte, são defendidas terapias não antibióticas.

De um modo geral, tendo em conta a mudança no panorama terapêutico no sentido de tratamentos não antimicrobianos, o risco de tratamento a longo prazo em termos de seleção da resistência (apoiado por dados de suscetibilidade mais recentes) juntamente com as evidências insuficientes disponíveis para fundamentar esta indicação, o CHMP, na sequência do parecer do IDWP, concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm azitromicina no tratamento da acne vulgar moderada é negativa.

Erradicação de *Helicobacter pylori*

A gestão das infeções por *H. pylori* está bem estabelecida nas diretrizes terapêuticas existentes e depende sobretudo, mais recentemente, de um tratamento quádruplo com bismuto (ou seja, IBP, bismuto, tetraciclina e metronidazol) como terapia empírica de primeira linha. A azitromicina não consta das diretrizes europeias ou internacionais para o tratamento da infeção por *H. pylori*; esta indicação foi autorizada em dois Estados-Membros. Devem ser utilizados regimes de tratamento que tenham atingido uma taxa de erradicação de pelo menos $\geq 80\%$ na análise de intenção de tratar (ITT) em ensaios de tratamento aleatorizados e controlados.

Até à data, a demonstração clínica de apoio ao uso de macrólidos nessa indicação apenas se baseou na claritromicina, que é o único macrólido incluído nas diretrizes terapêuticas nesta indicação. Devido à conceção do estudo SUM-AD-05-97-HR-2, que incluiu o tratamento com azitromicina em ambos os braços e, por conseguinte, não comparou a azitromicina com um tratamento padrão estabelecido sem azitromicina, este estudo não é considerado suficiente para apoiar a eficácia da azitromicina para a erradicação de *H. pylori*. Embora estejam disponíveis dados sobre a eficácia clínica da azitromicina como parte de um regime de tratamento para a erradicação da *H. pylori*, uma revisão da literatura científica mais recente mostra que a heterogeneidade das associações, doses e durações de tratamento nos estudos publicados (com taxas de erradicação que variam entre 15 e 90 %) é tal que não podem considerar-se suficientemente demonstradas taxas de erradicação $\geq 80\%$ da azitromicina como parte de um regime de tratamento para a erradicação de *H. pylori*. Em suma, não estão disponíveis evidências microbiológicas nem clínicas de ECA suficientes para sustentar a eficácia da azitromicina na indicação «Infeções gastroduodenais causadas por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)».

Face ao acima exposto e tendo em conta a taxa crescente de resistência à claritromicina em *H. pylori* e a elevada resistência cruzada entre os macrólidos, o CHMP, seguindo o parecer do IDWP, considerou negativa a relação benefício-risco da azitromicina para o tratamento das infeções por *H. pylori*.

Prevenção de exacerbações da asma eosinofílica e não eosinofílica

Foram realizados vários ensaios clínicos, incluindo com outros regimes, para apoiar a utilização de azitromicina para esta indicação, com resultados contraditórios. Esta indicação foi inicialmente autorizada num número muito reduzido de Estados-Membros, com base num estudo aleatorizado e em dupla ocultação que avaliou este regime como um adjuvante para a prevenção de exacerbações da asma eosinofílica e não eosinofílica em doentes adultos com asma sintomática, que já estavam a receber tratamento com doses médias e elevadas de glucocorticosteroides inalados e um agonista β -2 de longa duração de ação. No entanto, duas revisões sistemáticas e meta-análises mais recentes de

ensaios controlados e aleatorizados concluíram que a terapêutica adjuvante da azitromicina não foi eficaz no tratamento das exacerbações da asma e de outros parâmetros de avaliação final relevantes.

Por conseguinte, o CHMP, seguindo o parecer do IDWP, concluiu que a relação risco-benefício da azitromicina para a prevenção de exacerbações de asma eosinofílica e não eosinofílica é negativa.

Outras alterações

O CHMP considerou ainda que eram necessárias várias alterações adicionais à informação do medicamento dos medicamentos para uso sistémico que contenham azitromicina.

Para além das alterações acima referidas, a secção da posologia e modo de administração foi adicionalmente revista de modo a fornecer orientações adequadas e atualizadas sobre o uso da azitromicina aos prescritores. O CHMP reviu os dados atualmente disponíveis e harmonizou as contraindicações associadas à utilização de azitromicina.

O CHMP também reviu os dados existentes relativos às reações adversas e à exposição durante a gravidez observadas com o uso de azitromicina e apresentou revisões para as secções 4.6 e 4.8, em conformidade com o parecer do PRAC.

Outras alterações consideradas necessárias para a informação do medicamento diziam respeito às atualizações das interações, às informações sobre acontecimentos adversos e à prevalência da resistência à azitromicina nos organismos que são relevantes para as indicações para as quais a relação benefício-risco é considerada positiva.

Além disso, as informações que desaconselham a utilização da azitromicina para o tratamento da malária com base em estudos em crianças (PT/W/0007/pdWS/001) foram retiradas da secção 5.1 do RCM. Considerando que nenhuma diretriz de tratamento atual recomenda a azitromicina para o tratamento da malária e a baixa atividade experimental de avaliação da azitromicina utilizada na malária, o CHMP concluiu que o risco de uso não conforme (*off-label*) era baixo. Por conseguinte, a informação sobre os resultados negativos dos estudos já não é relevante para os prescritores.

O Folheto Informativo foi alterado em conformidade.

Os titulares das AIM também são lembrados da sua obrigação de manter a informação do medicamento atualizada, incluindo as afirmações sobre excipientes com efeito conhecido, bem como instruções para reconstituição e administração, em particular as relativas ao pó para suspensão oral em frasco.

Conclusão

De um modo geral, o CHMP considerou que a relação benefício-risco dos medicamentos para uso sistémico que contenham azitromicina continua a ser favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando o seguinte:

- O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE relativamente aos medicamentos para uso sistémico que contenham azitromicina.
- O CHMP considerou a totalidade dos dados disponíveis, incluindo estudos clínicos, estudos farmacocinéticos, estudos farmacodinâmicos, estudos epidemiológicos, testes de suscetibilidade, literatura científica e relatórios pós-comercialização, apresentados por escrito

pelos titulares de autorizações de introdução no mercado, bem como os resultados de uma consulta ao Grupo de Trabalho de Doenças Infecciosas e ao Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC).

- O CHMP concluiu que as indicações devem ser revistas, mas que a eficácia dos medicamentos que contêm azitromicina para uso sistémico continuou a ser superior aos seus riscos, em diferentes grupos etários, dependendo das indicações e com especificidades em termos de formulações no tratamento de:
 - Amigdalite e faringite estreptocócicas agudas;
 - Sinusite bacteriana aguda;
 - Otite média bacteriana aguda;
 - Pneumonia adquirida na comunidade;
 - Infecções bacterianas agudas da pele e estruturas cutâneas;
 - Eritema migratório (doença de Lyme localizada precoce);
 - Abscessos periodontais e periodontite;
 - Uretrite e cervicite causadas por *Chlamydia trachomatis*;
 - Uretrite e cervicite causadas por *Neisseria gonorrhoeae*, em combinação com outro agente antibacteriano apropriado (por exemplo, ceftriaxona);
 - Prostatite crónica causada por *Chlamydia trachomatis*;
 - Cancroide;
 - Infecção disseminada pelo complexo *Mycobacterium avium* (DCMA) em pessoas que vivem com infeção avançada pelo VIH, em combinação com etambutol;
 - Exacerbações agudas da bronquite crónica;
 - Doença inflamatória pélvica em associação com outro(s) agente(s) antibacteriano(s) apropriado(s) (por exemplo, metronidazol).

Inclui-se igualmente a profilaxia da infeção pelo complexo *Mycobacterium avium* (CMA) em pessoas que vivem com o VIH e apresentam uma recuperação imunitária inadequada.

- No contexto da evolução das normas de tratamento e da preocupação com a seleção da resistência com tratamento a longo prazo, o CHMP considerou que os dados disponíveis não demonstram uma relação benefício-risco positiva dos medicamentos para uso sistémico que contenham azitromicina no tratamento de acne vulgar (moderada) e de infeções gastroduodenais causadas por *Helicobacter pylori*. Além disso, houve dados recentes que levantaram sérias dúvidas sobre a eficácia da azitromicina na prevenção de exacerbações de asma eosinofílica e não eosinofílica, tendo o CHMP concluído que a relação benefício-risco também é negativa nesta indicação.
- O CHMP considerou que devem ser incluídas novas advertências relativamente ao potencial de resistência em geral, bem como à necessidade de realização de testes de suscetibilidade antes do tratamento de infeções sexualmente transmissíveis e à exclusão de determinados agentes patogénicos antes do tratamento de algumas destas infeções. Acresce ainda que foram harmonizadas as advertências e precauções especiais.

- O CHMP considerou que eram necessárias revisões do regime de dosagem para os medicamentos para uso sistémico que contenham azitromicina para a amigdalite estreptocócica e o eritema migratório e foram introduzidos ajustamentos para as várias indicações e subpopulações de doentes aprovadas. Além disso, realçou-se a necessidade de ter em conta as diretrizes de tratamento.
- O CHMP também reviu os dados existentes relativos às reações adversas observadas com a utilização de medicamentos para uso sistémico que contenham azitromicina e concluiu que as atualizações necessárias refletem adequadamente os dados.
- Por último, o CHMP recomendou atualizações da secção de acontecimentos adversos e das recomendações relativas à gravidez e ao aleitamento no medicamento, de modo a refletir os dados clínicos e não clínicos disponíveis sobre a exposição durante a gravidez. Também foi necessário alterar as interações, bem como os dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos incluídos na informação do medicamento.

Parecer do CHMP

Consequentemente, o CHMP considera que a relação benefício-risco dos medicamentos para uso sistémico que contenham azitromicina continua a ser favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento. Por conseguinte, o CHMP recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso sistémico que contenham azitromicina.