

**Anexa II**  
**Concluzii științifice**

## Concluzii științifice

Datele disponibile privind consumul arată că utilizarea azitromicinei a crescut în ultimii ani, inclusiv în timpul pandemiei de COVID-19, deși a fost inclusă de OMS în categoria WATCH care prevede că *„Aceste medicamente ar trebui să aibă prioritate ca obiective-cheie ale programelor de gestionare și monitorizare”*. În același timp, la nivel mondial există o prevalență în creștere a rezistenței la azitromicină la mai mulți agenți patogeni relevanți pentru indicațiile aprobate.

În plus, pe teritoriul UE/SEE există diferențe semnificative între informațiile referitoare la produs ale medicamentelor care conțin azitromicină, în special în ceea ce privește indicațiile și dozele aprobate, dar și alte puncte ale informațiilor referitoare la produs. S-ar putea considera că mai multe indicații sunt prea extinse, ceea ce ar putea favoriza utilizarea excesivă și dezvoltarea rezistenței. În plus, aceste indicații nu sunt conforme cu recomandarea din ghidul actual al EMA privind evaluarea medicamentelor indicate în tratamentul infecțiilor bacteriene (CPMP/EWP/558/95 Rev 3).

În cadrul acestei proceduri de sesizare, CHMP a analizat în mod critic toate datele disponibile despre eficacitatea și siguranța indicațiilor autorizate pentru medicamentele de uz intravenos și oral care conțin azitromicină, inclusiv din studiile clinice, studiile farmacocinetice și farmacodinamice, studiile epidemiologice, testele de sensibilitate antimicrobiană, literatura științifică și raportările ulterioare introducerii pe piață, informațiile despre dezvoltarea rezistenței împotriva agenților patogeni relevanți pentru indicațiile aprobate în UE și o evaluare a riscurilor privind probabilitatea de a dezvolta rezistență în timpul tratamentului, precum și recomandările din actualele ghiduri terapeutice naționale și europene; având în vedere că 1) azitromicina a fost clasificată de OMS în categoria WATCH, 2) datele sugerează utilizarea excesivă a azitromicinei de uz sistemic și 3) în UE se constată o creștere a rezistenței la azitromicină. De asemenea, CHMP a consultat Grupul de lucru pentru boli infecțioase (IDWP) și Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC).

## Rezumat general al evaluării științifice

Referitor la posibila necesitate de a restricționa indicațiile azitromicinei la utilizarea ca tratament de linia a doua, IDWP a subliniat că, pe de o parte, fraza standard de la punctul 4.1 din RCP *„Trebuie avute în vedere recomandările oficiale referitoare la utilizarea adecvată a agenților antibacterieni”* abordează suficient necesitatea de a consulta recomandările de tratament naționale sau internaționale, precum și informațiile regionale/naționale privind rezistența la antimicrobiene disponibile medicilor care prescriu medicamente atunci când aleg un agent antibacterian. Pe de altă parte, s-a constatat că această frază standard a fost introdusă în RCP-urile pentru medicamentele care conțin azitromicină în urmă cu mulți ani și că, în pofida acestui fapt, datele privind consumul sugerează că azitromicina este prescrisă într-un mod prea general și prea frecvent, iar în unele state membre s-a observat o rezistență din ce în ce mai mare a bacteriilor la azitromicină. Având în vedere însă nivelul scăzut al motivelor de îngrijorare privind siguranța și faptul că nu se poate stabili în mod plauzibil un nivel de prag mediu al rezistenței peste care nu ar mai fi adecvată o indicație de primă linie, CHMP a considerat că datele actuale nu sunt suficiente pentru a susține restricționarea indicațiilor la linia a doua. Pentru a menține utilizarea eficace și sigură a medicamentelor care conțin azitromicină în indicațiile terapeutice prezentate mai jos, s-a considerat mai adecvat să se includă următoarea atenționare la punctul 4.4 din RCP: *„Potențial de apariție a rezistenței: Azitromicina ar putea favoriza dezvoltarea rezistenței din cauza nivelurilor asociate de lungă durată și în scădere în plasmă și țesuturi după încheierea tratamentului (vezi pct. 5.2). Tratamentul cu azitromicină trebuie inițiat numai după evaluarea atentă a beneficiilor și a riscurilor, având în vedere prevalența locală a rezistenței și când nu sunt indicate scheme de tratament preferate.”* Aceasta este completată cu descrierile corespunzătoare de la pct. 5.2 din RCP, pe baza datelor existente.

În plus, ca mențiune relevantă pentru toate indicațiile, dar în special în cazul bolilor cu transmitere sexuală, din cauza modificărilor rapide ale situației terapeutice și a importanței pe care o pot avea

tratamentele eșuate din perspectiva sănătății publice, la pct. 4.2 s-a introdus următoarea frază: „Trebuie luate în considerare schemele de tratament, dozele și durata tratamentului, conform recomandărilor din ghidurile terapeutice actualizate pentru fiecare indicație.”

După ce a analizat toate datele disponibile și ținând seama de recomandările actuale din ghidurile clinice, CHMP a considerat, în general, că azitromicina rămâne în continuare o opțiune terapeutică importantă în majoritatea indicațiilor terapeutice. CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc al medicamentelor de uz sistemic care conțin azitromicină este **pozitiv** în următoarele indicații terapeutice, deși unele dintre ele au trebuit reformulate, după cum se detaliază mai jos:

### **Infecții ale tractului respirator inferior (ITRI)**

CHMP a analizat datele care corespund acestei indicații generale cu scopul de a clarifica și preciza afecțiunile pentru care raportul beneficiu-risc al azitromicinei este pozitiv.

#### Pneumonie comunitară

Deși există suficiente dovezi care susțin eficacitatea azitromicinei cu administrare orală la toate populațiile, în cazul formulării intravenoase nu sunt disponibile date clinice pentru pacienții copii cu pneumonie comunitară. Prin urmare, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc este pozitiv pentru medicamentele care conțin azitromicină în indicația de pneumonie comunitară pentru formulări orale solide la adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 45 kg, comprimate dispersabile la adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 45 kg, formulări orale lichide la pacienți copii cu vârsta de 6 luni și peste cu greutatea sub 45 kg și la adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 45 kg care nu pot înghiți forme farmaceutice solide, precum și pentru formulări intravenoase la adulți.

În ceea ce privește pneumonia atipică, CHMP a fost de acord cu concluziile IDWP potrivit cărora termenul „pneumonie comunitară” acoperă atât organisme atipice, cât și pe cele tipice și, prin urmare, pneumonia atipică nu trebuie specificată la punctul despre indicații din RCP.

#### Exacerbări acute ale bronșitei cronice (EABC)

CHMP a fost de acord cu IDWP că azitromicina este eficientă în tratarea exacerbării acute a bronșitei cronice, însă a solicitat restricționarea indicației de exacerbare acută a bronșitei cronice numai la adulți, la care este diagnosticată aproape în toate cazurile. Prin urmare, având în vedere datele disponibile despre eficacitate în contextul profilului de siguranță cunoscut pentru azitromicină, raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin azitromicină în indicația de exacerbare acută a bronșitei cronice este pozitiv pentru formulări orale solide la adulți cu greutatea de cel puțin 45 kg, comprimate dispersabile la adulți cu greutatea de cel puțin 45 kg și formulări orale lichide la adulți cu greutatea de cel puțin 45 kg care nu pot înghiți forme farmaceutice solide.

#### Alte ITRI

Indicația „bronșită acută” menționată în informațiile referitoare la produs la începutul acestei proceduri este acoperită de termenul larg ITRI, însă analizele mai recente au arătat doar dovezi limitate și beneficii mici în ceea ce privește tusea și nivelul de activitate la pacienții cu bronșită acută. Ghidurile actuale sugerează că antibioticele generale, printre care și azitromicina, nu trebuie administrate în mod curent la adulți sau copii și adolescenți cu bronșită acută.

În ceea ce privește „exacerbarea bronșiectaziei”, acest lucru nu a fost menționat explicit în informațiile referitoare la produs la început; în plus, Ghidul european pentru gestionarea infecțiilor tractului respirator inferior la adulți (Woodhead et al. 2005) nu recomandă antibiotice macrolide în tratamentul exacerbării bronșiectaziei. În schimb, ghidurile Societății Europene pentru Boli Respiratorii pentru tratamentul bronșiectaziei la adulți (Polverino et al., 2017) sugerează tratamentul de lungă durată cu macrolide în anumite situații, care nu fac însă obiectul regimurilor de dozare aprobate în prezent și pot duce la niveluri mari de rezistență la macrolide.

Prin urmare, conform recomandării IDWP, CHMP a considerat că formularea indicațiilor pentru IRTI trebuie limitată la exacerbarea acută a bronșitei cronice și la pneumonie comunitară (inclusiv pneumonie atipică).

### **Infecții ale tractului respirator superior (ITRS)**

În cadrul acestei indicații extinse, CHMP a analizat datele relevante pentru infecțiile streptococice ale tractului respirator superior din studiile privind amigdalita, faringita și sinuzita bacteriană, cu scopul de a clarifica și preciza afecțiunile specifice pentru care raportul beneficiu-risc al azitromicinei este pozitiv.

#### Amigdalită streptococică acută și faringită

CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc rămâne pozitiv pentru medicamentele care conțin azitromicină în tratamentul amigdalitei streptococice acute și al faringitei, pentru formulările orale solide la adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 45 kg, comprimatele dispersabile la adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 45 kg, formulările orale lichide la pacienți copii cu vârsta de 6 luni și peste și cu greutatea sub 45 kg, precum și la adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 45 kg și care nu pot înghiți forme farmaceutice solide. În studiile realizate la copii, s-a demonstrat însă că regimul de dozare de 10 mg/kg timp de 3 zile atinge un răspuns clinic similar, dar o eradicare bacteriologică inferioară față de regimul de 12 mg/kg timp de 5 zile. Prin urmare, regimul de dozare de 10 mg/kg timp de 3 zile trebuie eliminat de la punctul 4.2 din RCP, cele două regimuri de dozare care trebuie menținute pentru faringoamigdalita streptococică acută fiind de 20 mg/kg timp de 3 zile sau de 12 mg/kg timp de 5 zile.

#### Sinuzită bacteriană acută

CHMP a concluzionat că există un raport beneficiu-risc pozitiv pentru medicamentele care conțin azitromicină în tratamentul sinuzitei bacteriene acute pentru formulările orale solide la adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 45 kg, comprimatele dispersabile la adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 45 kg, formulările orale lichide la copii cu vârsta de 6 luni și peste și cu greutatea sub 45 kg, precum și la adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 45 kg și care nu pot înghiți forme farmaceutice solide.

### **Otită medie acută**

Datele din studiile clinice intervenționale randomizate, datele microbiologice și datele din literatura de specialitate arată că azitromicina este eficientă în tratamentul otitei medii acute la copii și este comparabilă cu amoxicilina sau amoxicilina/clavulanat.

Deoarece otita medie acută este mai puțin frecventă la adulți, iar complicațiile pot fi severe, se recomandă tratarea cu antibiotice a tuturor pacienților adulți cu otită medie acută, pe lângă analgezice. În puținele date publicate disponibile, amoxicilina sau amoxicilina/acidul clavulanic urmate de cefalosporine sunt recomandate ca tratamente de primă linie.

Recomandările actuale de tratament sunt consecvente în ceea ce privește includerea amoxicilinei ca primă opțiune de tratament medicamentos. Asocierea cu acidul clavulanic este necesară numai în regiunile cu o formare crescută de  $\beta$ -lactamază a *Haemophilus influenzae* sau *Moraxella catarrhalis*. În ghidurile clinice actuale, macrolidele precum azitromicina sunt luate în considerare numai la pacienții cu alergii la penicilină.

Trebuie menționat că azitromicina este unul dintre antibioticele prescrise cel mai frecvent de pediatri, în special pentru infecții respiratorii și otită medie acută, deoarece se administrează ușor copiilor, sub formă de suspensie orală, o dată pe zi pe o durată de tratament relativ scurtă (3-5 zile), și are un profil favorabil al reacțiilor adverse. Decizia de a utiliza sau nu un antibiotic în tratamentul otitei medii bacteriene acute la copii trebuie însă analizată cu atenție. Datorită ratei mari de vindecare spontană a otitei medii acute la copii, de aproape 80 %, beneficiul unui antibiotic trebuie evaluat individual în

raport cu riscurile asociate, inclusiv riscul de selecție a unor bacterii mai rezistente atât la nivel individual, cât și la nivel colectiv. Principalele probleme asociate cu utilizarea azitromicinei pentru tratarea otitei medii acute sunt însă tulpinile pneumococice rezistente recurente și o eficacitate clinică suboptimă împotriva *H. influenzae*, care este determinată de nivelurile de eradicare bacteriană în lichidul din urechea medie (Ovetchkine et al., 2013). Pentru infecțiile cauzate de izolatele de *Streptococcus pneumonia* la macrolide, inclusiv azitromicină, au fost descrise rate de rezistență mari și în creștere, de peste 30 %, iar CHMP a observat că cea mai frecventă bacterie patogenă a otitei medii acute la copii și adulți este *Streptococcus pneumoniae*.

În ansamblu, după cum s-a explicat mai sus, nu s-a considerat justificată nicio restricție suplimentară la punctul 4.1 din RCP, cu adăugarea noii atenționări privind rezistența la punctul 4.4. Având în vedere datele disponibile privind eficacitatea în contextul profilului de siguranță cunoscut pentru azitromicină și ca urmare a recomandărilor IDWP, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin azitromicină în tratamentul otitei medii bacteriene acute rămâne pozitiv pentru formulările orale solide la adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 45 kg, comprimatele dispersabile la adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 45 kg, formulările orale lichide la copii cu vârsta de 6 luni și peste și cu greutatea sub 45 kg, precum și la adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 45 kg și care nu pot înghiți forme farmaceutice solide.

CHMP a remarcat însă că profilaxia/tratamentul otitei medii acute recurente, care nu fusese menționată anterior în indicații, nu era recomandată în ghidurile clinice. Având în vedere datele limitate disponibile în sprijinul utilizării azitromicinei pentru profilaxia/tratamentul cu antibiotic al otitei medii acute recurente și în conformitate cu formularea sugerată de IDWP pentru această indicație, s-a decis excluderea ei din indicația de otită medie acută.

#### **Infecții bacteriene acute ale pielii și ale structurilor cutanate**

Având în vedere datele disponibile privind eficacitatea în contextul profilului de siguranță cunoscut pentru azitromicină, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin azitromicină în indicația de infecții bacteriene acute ale pielii și ale structurilor cutanate este pozitiv pentru formulările orale solide la adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 45 kg, pentru comprimatele dispersabile la adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 45 kg, pentru formulările orale lichide la copii cu vârsta de 6 luni și peste și cu greutatea sub 45 kg și la adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 45 kg și care nu pot înghiți forme farmaceutice solide. La punctul 5.1 se menționează *S. aureus* la organismele pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă, însă, după cum s-a explicat mai sus, nu s-a considerat necesară nicio restricție suplimentară la punctul 4.1 din RCP, având în vedere că la punctul 4.4 s-a adăugat o nouă atenționare privind rezistența.

#### **Eritem migrant (boala Lyme localizată precoce)**

Având în vedere datele disponibile privind eficacitatea în contextul profilului de siguranță cunoscut pentru azitromicină, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin azitromicină în tratamentul eritemului migrant (boala Lyme localizată precoce) rămâne pozitiv pentru formulările orale solide la adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 45 kg, pentru comprimatele dispersabile la adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 45 kg, pentru formulările orale lichide la copii cu vârsta de 6 luni și peste și cu greutatea sub 45 kg, precum și la adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 45 kg și care nu pot înghiți forme farmaceutice solide. De asemenea, întrucât studiile mai recente și recomandările de tratament recente în UE și SUA recomandă un tratament de durată mai lungă cu azitromicină în cazul eritemului migrant, CHMP a considerat că durata tratamentului trebuie prelungită de la 5 la 10 zile în recomandările de dozare de la punctul 4.2 din RCP.

#### **Abcese parodontale și parodontoză**

CHMP a analizat datele corespunzătoare indicației generale privind infecțiile dentare/odontostomatologice, pentru a clarifica indicația și a preciza afecțiunea (afecțiunile) specifice pentru care raportul beneficiu-risc al azitromicinei este pozitiv. Indicația „infecții dentare” era prezentă în unele RCP-uri, iar „abcese parodontale și parodontoza” erau deja incluse în alte informații referitoare la produs. Majoritatea studiilor clinice au vizat abcese parodontale și parodontoza. În general, în domeniul infecțiilor dentare, CHMP, în conformitate cu IDWP, a concluzionat că medicamentele care conțin azitromicină sunt eficiente în indicațiile „abcese parodontale și parodontoză”.

În ghiduri s-a menționat însă că antibioticele se utilizează doar ca adjuvant la debridarea mecanică și că buna igienă orală este esențială pentru succesul pe termen lung; prin urmare, medicii trebuie să consulte ghidurile oficiale locale, conform recomandării de la punctul 4.1. În plus, a fost evidențiată activitatea antibacteriană limitată a azitromicinei împotriva organismelor din grupul *Bacteroides fragilis*, ceea ce a dus la includerea *Bacteroides* spp. pe lista organismelor în cazul cărora rezistența dobândită poate reprezenta o problemă la punctul 5.1 din RCP.

Având în vedere cele de mai sus și datele disponibile privind eficacitatea în contextul profilului de siguranță cunoscut pentru azitromicină, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin azitromicină este pozitiv pentru tratamentul abscesurilor parodontale și parodontozei pentru formulările orale solide la adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 45 kg, pentru comprimatele dispersabile la adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 45 kg, pentru formulările orale lichide la copii cu vârsta de 6 luni și peste și cu greutatea sub 45 kg, precum și la adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 45 kg și care nu pot înghiți forme farmaceutice solide.

#### **Boli cu transmitere sexuală cauzate de *C. trachomatis*, *N. gonorrhoea* sau *M. genitalium* (uretrită, cervicită, prostatită cronică)**

CHMP a analizat datele care susțin raportul beneficiu-risc al azitromicinei în tratamentul acestor afecțiuni cauzate de *C. trachomatis* și *N. gonorrhoea*. Au fost luate în considerare și când au fost cauzate de *M. genitalium*, deși nu erau menționate în mod specific în indicațiile preexistente.

Datele clinice au arătat că azitromicina este, în general, eficientă ca doză unică orală de 2 g pentru tratamentul uretritei/cervicitei gonococice acute. Ghidul european privind diagnosticarea și tratamentul gonoreei la adulți (2020) recomandă însă ca, atunci când se utilizează azitromicină pentru infecții gonococice, aceasta să fie administrată în asociere cu ceftriaxonă. Nu se recomandă utilizarea azitromicinei în monoterapie pentru tratamentul infecțiilor urogenitale cauzate de *Neisseria gonorrhoeae*, cu excepția cazului în care se dovedește sensibilitatea organismului. Când sunt accesibile evaluări imediate de laborator (de exemplu, colorația Gram) ale probelor uretrale, tratamentul empiric pentru uretrita gonococică implică ceftriaxonă.

Așa cum a sugerat IDWP, CHMP a considerat că la punctul 4.4 trebuie adăugată o atenționare care să reflecte probabilitatea mare ca *Neisseria gonorrhoeae* să fie rezistentă la macrolide, inclusiv azitromicină. Prin urmare, azitromicina nu este recomandată pentru tratamentul gonoreei necomplicate și al bolii inflamatorii pelviene, cu excepția cazului în care rezultatele de laborator confirmă sensibilitatea organismului la azitromicină. Dacă nu este tratată deloc sau corespunzător, această afecțiune poate duce la complicații cu debut tardiv ca infertilitate și sarcină ectopică. Mențiunea apare la începutul punctului 4.1, iar atenționarea propriu-zisă se referă la punctul 5.1 din RCP, unde *Neisseria gonorrhoeae* este enumerată în tabelul cu organisme pentru care rezistența dobândită poate constitui o problemă.

În ceea ce privește cervicita/uretrita clamidiană, studiile anterioare și datele mai recente din literatura de specialitate au demonstrat că o doză unică de azitromicină este la fel de sigură și eficientă ca o schemă standard de tratament de 7 zile cu doxiciclină.

În ceea ce privește prostatita cronică, se știe că azitromicina prezintă activitate *in vitro* împotriva *Chlamydia trachomatis*; prin urmare, conform recomandării IDWP, această indicație trebuie limitată la acest agent patogen. Eficacitatea a fost susținută și de datele clinice disponibile.

Deși nu au fost menționate în indicații, uretrita și cervicita cauzate de *M. genitalium* pot fi considerate ca făcând parte dintr-o indicație extinsă inclusă în unele RCP-uri sub formă de „micoplasmoză”. Pe baza recomandărilor de tratament disponibile la nivelul UE, IDWP a sugerat includerea lor explicită în indicația autorizată pentru medicamentele care conțin azitromicină cu formă farmaceutică și concentrații adecvate, cu un ciclu de tratament de 5 zile. CHMP nu a sprijinit însă această sugestie, având în vedere ratele deja mari de selecție pentru mutații de rezistență și datele mai recente care indică o eficacitate redusă (Mitjà et al. 2023). În plus, având în vedere posibilitatea ca testarea pentru *M. genitalium* să nu fie disponibilă pe scară largă și din cauza riscului mare de apariție a rezistenței în acest organism, la punctul 4.4 s-a adăugat o atenționare privind excluderea infecției urogenitale concomitente cu *Mycoplasma genitalium* înainte de a lua în considerare tratamentul uretritei și al cervicitei cauzate de *N. gonorrhoeae* sau *C. trachomatis* în scheme de tratament cu doză unică.

Având în vedere datele disponibile privind eficacitatea în contextul profilului de siguranță cunoscut pentru azitromicină, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin azitromicină este pozitiv în tratamentul uretritei și al cervicitei cauzate de *Chlamydia trachomatis* sau *Neisseria gonorrhoeae* [aceasta din urmă în asociere cu alt agent antibacterian adecvat (de exemplu, ceftriaxonă)], precum și al prostatitei cronice cauzate de *Chlamydia trachomatis* pentru formulările orale solide la adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 45 kg, pentru comprimatele dispersabile la adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 45 kg și pentru formulările orale lichide la adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 45 kg și care nu pot înghiți forme farmaceutice solide.

### **Sancroidul**

Datele disponibile susțin suficient tratamentul infecțiilor necomplicate ale tractului urogenital cauzate de *Haemophilus ducreyi* cu azitromicină cu administrare orală. CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin azitromicină este pozitiv în tratamentul sancroidului pentru formulările orale solide la adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 45 kg, pentru comprimatele dispersabile la adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 45 kg și pentru formulările orale lichide la adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 45 kg care nu pot înghiți forme farmaceutice solide.

### **Boala inflamatorie pelviană (BIP), în asociere cu alt (alți) agent (agenți) antibacterian (antibacterieni) adecvat (adecvați) (de exemplu, metronidazol).**

Studiile clinice au demonstrat o eficacitate similară a azitromicinei în monoterapie sau în asociere în cazul BIP în comparație cu alte antibiotice, însă, pe baza ghidurilor clinice actuale, rolul azitromicinei în tratamentul BIP este limitat, având în vedere că este recomandată doar ca parte a unor scheme de tratament alternative. În plus, monoterapia cu azitromicină este rareori recomandată și există o tendință generală de a adăuga metronidazol la toate schemele de tratament pentru BIP. Indicația pentru BIP se limitează doar la adulți, având în vedere că utilizarea azitromicinei nu este relevantă pentru tratamentul bolii inflamatorii pelviene la copiii cu vârsta sub 12 ani și că nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea la adolescente.

După cum s-a explicat mai sus în legătură cu alte boli cu transmitere sexuală, având în vedere ratele mari de rezistență raportate la *Neisseria gonorrhoeae*, CHMP a sprijinit sugestia IDWP de a include o mențiune de atenționare împotriva tratamentului empiric cu azitromicină și de a sublinia necesitatea testării sensibilității.

Dacă se utilizează azitromicină în tratamentul BIP (recomandată numai în cadrul unor regimuri alternative de tratament sau în situații foarte concrete), tratamentul trebuie inițiat întotdeauna intravenos. Deși RCP-urile pentru formularea intravenoasă prevăd posibilitatea de a trece la formulările

orale pentru continuarea tratamentului, nu se menționează BIP la punctul 4.1 din RCP-urile respective. Prin urmare, având în vedere datele de susținere disponibile, CHMP a considerat că RCP-ul pentru formulările orale trebuie aliniat la recomandările existente din RCP-ul pentru formulările IV.

Având în vedere cele de mai sus și datele disponibile privind eficacitatea în contextul profilului de siguranță cunoscut pentru azitromicină, CHMP a confirmat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin azitromicină este pozitiv în tratamentul BIP în asociere cu alți agenți antibacterieni adecvați la adulți pentru formularea intravenoasă și ca tratament de continuare după azitromicină administrată intravenos pentru formulările solide orale, inclusiv comprimatele dispersabile.

**Infecția diseminată cu complexul *Mycobacterium avium* (DMAC) la persoanele infectate cu HIV în stadiu avansat, în asociere cu etambutol, și profilaxia infecției cu complexul *Mycobacterium avium* (MAC) la persoanele cu HIV, cu refacere imunitară inadecvată.**

Se preconizează că aceste indicații vor apărea foarte rar, având în vedere recomandările actuale pentru tratamentul HIV și disponibilitatea unor regimuri antiretrovirale puternice.

Abordarea de testare și tratament cu regimuri antiretrovirale combinate foarte puternice a redus brusc probabilitatea de infecții oportuniste datorită refacerii imunitare adecvate și susținute. În consecință, profilaxia nu mai este recomandată dacă tratamentul antiretroviral a început în conformitate cu ghidurile terapeutice din UE (EACS, 2023). Cu toate acestea, la puținii pacienți care prezintă tulpini multirezistente fără o abordare terapeutică optimă, necesitatea profilaxiei este considerată în continuare relevantă la persoanele cu HIV (PLWHIV) cu un număr de CD4 < 50 de celule/μl care rămân infectate cu tratamentul antiretroviral; prin urmare, această indicație trebuie limitată la acești pacienți.

Având în vedere doza recomandată de 1 200 mg o dată pe săptămână pentru *profilaxia* MAC, disponibilitatea concentrației de 600 mg este necesară. Totuși, deoarece această concentrație nu este în general disponibilă, doza ar trebui actualizată la 1 250 mg o dată pe săptămână (în conformitate cu Ghidul EACS versiunea 12.0, octombrie 2023) în RCP-urile care conțin această indicație, dar nu furnizează informații despre concentrația adecvată.

În ceea ce privește *tratamentul* MAC diseminat, datele clinice au constatat o eficacitate comparabilă a azitromicinei și claritromicinei și, luând în considerare și studiile farmacocinetice, CHMP a fost de acord că o doză de 500 mg sau 600 mg o dată pe zi ar fi adecvată. La punctul 4.1 din RCP-ul formulărilor orale solide de azitromicină sunt incluși adolescenții cu greutatea de cel puțin 45 kg, având în vedere că eficacitatea se poate extrapola de la adulții cu aceeași greutate, însă la copii nu a fost stabilită eficacitatea azitromicinei pentru prevenirea sau tratamentul infecțiilor cu MAC.

Recomandările actuale includ utilizarea azitromicinei în doză de 500 sau 600 mg o dată pe zi în asociere cu alți agenți antimicrobieni. Prin urmare, recomandarea de dozare trebuie aliniată la concentrațiile disponibile în RCP-ul respectiv (și anume, revizuită la 500 mg sau rămasă 600 mg o dată pe zi).

Durata tratamentului cu azitromicină în indicația de tratament și profilaxie MAC depinde de diverși factori specifici pacientului (de exemplu, ART, numărul de celule CD4, siguranța și tolerabilitatea în timpul tratamentului cu azitromicină, alte infecții oportuniste), care trebuie luați în considerare de medicul curant. Având în vedere cele de mai sus și includerea la punctul 4.2 a următoarelor informații: „Trebuie luate în considerare schemele de tratament, dozele și durata tratamentului, după cum se recomandă în ghidurile terapeutice actualizate pentru fiecare indicație.”, durata tratamentului cu azitromicină în aceste două indicații nu este inclusă la punctul 4.2.

În plus, ambele indicații au fost incluse în RCP-ul pentru formulările orale lichide la adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 45 kg numai când aceștia nu pot înghiți forme farmaceutice solide.

În ceea ce privește copiii cu vârsta sub 12 ani, nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea pentru prevenirea sau tratamentul MAC. Pe baza datelor farmacocinetice despre copii, o doză de 20 mg/kg ar fi similară cu doza de 1 200 mg la adulți, dar cu  $C_{max}$  mai mare. Dat fiind că, în prezent, recomandarea pentru copiii cu HIV este ca tratamentul antiretroviral să fie inițiat imediat după stabilirea diagnosticului și având în vedere necesitatea potențială a unui tratament de lungă durată cu azitromicină, indicația pentru profilaxia sau tratamentul infecției cu MAC nu ar fi considerată adecvată la copii.

Având în vedere cele de mai sus și datele disponibile privind eficacitatea în contextul profilului de siguranță cunoscut pentru azitromicină, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin azitromicină este pozitiv pentru azitromicină în:

- tratamentul infecției diseminate cu complexul *Mycobacterium avium* (DMAC) la persoanele cu HIV în stadiu avansat, în asociere cu etambutol
- profilaxia infecțiilor cu complexul *Mycobacterium avium* (MAC) la persoanele cu HIV, cu refacere imunitară inadecvată.

Acest lucru este valabil în cazul adulților și adolescenților cu greutatea de cel puțin 45 kg pentru comprimatele de 600 mg (și pentru comprimatele de 500 mg, dacă sunt deja autorizate), precum și pentru comprimatele dispersabile la adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 45 kg și pentru formulările orale lichide la adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 45 kg, care nu pot înghiți forme farmaceutice solide.

Cu toate acestea, raportul beneficiu-risc pentru formulările orale ale azitromicinei a fost considerat **negativ** în următoarele indicații, care trebuie eliminate din informațiile referitoare la produs pentru medicamentele în care sunt incluse în prezent:

#### **Acnee vulgaris moderată**

Azitromicina a fost autorizată pentru această indicație în foarte puține state membre, însă, în timp, rolul antibioticelor în tratamentul pentru acnee s-a schimbat. În prezent, antibioticele orale care fac parte în general dintr-o schemă de tratament sunt considerate un tratament de linia a doua sau a treia la pacienții care nu au răspuns la tratamentele anterioare. Deși există date care sugerează o oarecare eficacitate în tratamentul cu azitromicină al acneei vulgaris moderate, utilizarea sa timp de 9-12 săptămâni și mai mult este asociată cu rezistența la macrolide în *C. acnes*, un membru al microbiomului normal al pielii, precum și cu perturbarea acestuia. CHMP a remarcat că, în conformitate cu ghidurile actuale ale SUA menționate și de IDWP, azitromicina poate avea doar un rol rezidual în tratamentul acneei moderate când tetraciclinele precum doxiciclina sau minociclina nu sunt adecvate. Sardana et al. 2021 au recomandat restricționarea utilizării azitromicinei de uz oral pentru acnee, având în vedere riscul de rezistență, indicațiile azitromicinei pentru boli infecțioase importante și dovezile de eficacitate mică în tratamentul acneei. În consecință, potrivit autorilor studiului, se recomandă utilizarea altor tratamente decât cele cu antibiotice.

În general, având în vedere modificarea contextului terapeutic în favoarea tratamentelor non-antimicrobiene, riscul de selecție pentru rezistență al tratamentului de lungă durată (susținut de date mai recente privind sensibilitatea antimicrobiană), împreună cu dovezile insuficiente disponibile în sprijinul acestei indicații, CHMP, în urma recomandării IDWP, a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin azitromicină este negativ în tratamentul acneei vulgaris moderate.

#### **Eradicarea *Helicobacter pylori***

Gestionarea terapeutică a infecțiilor cu *H. pylori* este bine stabilită în recomandările de tratament existente și, mai recent, se bazează în principal pe o terapie cvadruplă cu bismut (și anume, IPP, bismut, tetraciclină, metronidazol) pentru tratamentul empiric de primă linie. Azitromicina nu este menționată în ghidurile europene sau internaționale pentru tratamentul infecției cu *H. pylori*, această

indicație fiind autorizată în două state membre. Trebuie utilizate scheme de tratament care au atins o rată de eradicare de cel puțin  $\geq 80\%$  în analiza intenției de tratament (ITT) în studii randomizate, controlate.

Până în prezent, demonstrarea clinică în sprijinul utilizării macrolidelor în această indicație s-a bazat doar pe claritromicină, care este singura componentă macrolidă a ghidurilor terapeutice pentru această indicație. Din cauza concepției studiului SUM-AD-05-97-HR-2, care a inclus tratamentul cu azitromicină la ambele brațe și, prin urmare, nu a comparat azitromicina cu un tratament standard stabilit fără azitromicină, acest studiu nu este considerat suficient pentru a susține eficacitatea azitromicinei în eradicarea *H. pylori*. Chiar dacă sunt disponibile date privind eficacitatea clinică a azitromicinei ca parte a unei scheme de tratament pentru eradicarea *H. pylori*, o analiză a literaturii științifice mai recente arată că prin eterogenitatea combinațiilor, dozelor și duratelor de tratament din studiile publicate (cu rate de eradicare cuprinse între 15 și 90 %) nu se poate considera demonstrată în mod adecvat o rată de eradicare  $\geq 80\%$  cu azitromicină ca parte a unei scheme de tratament pentru eradicarea *H. pylori*. În general, nu sunt disponibile suficiente dovezi microbiologice sau clinice din studiile clinice intervenționale randomizate care să susțină eficacitatea azitromicinei în indicația „infecții gastrointestinale cauzate de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)”.

Având în vedere cele de mai sus și luând în considerare creșterea ratei de rezistență a claritromicinei la *H. pylori* și rezistența încrucișată mare între macrolide, CHMP, în urma recomandării IDWP, a considerat că raportul beneficiu-risc al azitromicinei este negativ în tratamentul infecțiilor cu *H. pylori*.

### **Prevenirea exacerbărilor astmului bronșic eozinofilic și non-eozinofilic**

Au fost efectuate diferite studii clinice, inclusiv cu alte scheme de tratament, pentru a susține utilizarea azitromicinei în această indicație, cu rezultate contradictorii. Această indicație a fost autorizată inițial în foarte puține state membre, pe baza unui studiu randomizat și dublu-orb care evaluează această schemă de tratament ca adjuvant pentru prevenirea exacerbărilor astmului bronșic eozinofilic și non-eozinofilic la pacienții adulți cu astm simptomatic, care fac deja tratament cu doze medii și mari de glucocorticosteroizi inhalatori și un agonist beta-2 cu durată lungă de acțiune. Două analize sistematice și metaanalize mai recente ale studiilor clinice intervenționale randomizate și controlate au concluzionat însă că tratamentul adjuvant cu azitromicină nu este eficient în tratarea exacerbărilor astmului și a altor parametri relevanți.

Prin urmare, în urma recomandării IDWP, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc al azitromicinei este negativ în prevenirea exacerbărilor astmului bronșic eozinofilic și non-eozinofilic.

### **Alte modificări**

CHMP a considerat, de asemenea, că o serie de modificări suplimentare sunt necesare în informațiile referitoare la produs pentru medicamentele de uz sistemic care conțin azitromicină.

Pe lângă modificările evidențiate mai sus, punctul privind dozele și metoda de administrare a fost revizuit în continuare pentru a oferi recomandări adecvate și actualizate de utilizare a azitromicinei medicilor care prescriu medicamente. CHMP a analizat datele disponibile actuale și a armonizat contraindicațiile asociate cu utilizarea azitromicinei.

De asemenea, CHMP a analizat datele existente privind reacțiile adverse și expunerea în timpul sarcinii observate în asociere cu utilizarea azitromicinei și a revizuit punctele 4.6 și 4.8 în conformitate cu recomandările PRAC.

Alte modificări considerate necesare pentru informațiile referitoare la produs s-au referit la actualizările interacțiunilor, la informațiile privind evenimentele adverse și la prevalența rezistenței la azitromicină

la organismele care sunt relevante în indicațiile pentru care raportul beneficiu-risc este considerat pozitiv.

În plus, informațiile despre contraindicația de utilizare a azitromicinei în tratamentul malariei pe baza studiilor la copii (PT/W/0007/pdWS/001) au fost eliminate de la punctul 5.1 din RCP. Având în vedere că azitromicina nu este recomandată pentru tratarea malariei în niciun ghid terapeutic actual și ținând seama de activitatea redusă de investigație clinică pentru evaluarea utilizării azitromicinei în cazul malariei, CHMP a concluzionat că riscul de utilizare în afara indicațiilor terapeutice este mic. Prin urmare, informațiile despre rezultatele negative ale studiului nu mai sunt relevante pentru medicii care prescriu medicamente.

Prospectul a fost modificat corespunzător.

De asemenea, deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață li se reamintește obligația de a actualiza constant informațiile referitoare la produs, inclusiv mențiunile privind excipienții cu efect cunoscut, precum și instrucțiunile de reconstituire și administrare, în special cele ale pulberii pentru suspensie orală în sticlă.

### **Concluzie**

În general, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc al medicamentelor de uz sistemic care conțin azitromicină rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor aprobate ale informațiilor referitoare la produs.

### **Motive pentru avizul CHMP**

Întrucât:

- Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) a analizat procedura prevăzută la articolul 31 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele de uz sistemic care conțin azitromicină.
- CHMP a analizat toate datele disponibile, inclusiv cele provenite din studii clinice, studii farmacocinetice, studii farmacodinamice, studii epidemiologice, teste de sensibilitate antimicrobiană, din literatura științifică și din raportările ulterioare punerii pe piață, prezentate în scris de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, precum și rezultatul unei consultări cu Grupul de lucru pentru boli infecțioase și cu Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC).
- CHMP a concluzionat că indicațiile trebuie revizuite, dar că eficacitatea medicamentelor de uz sistemic care conțin azitromicină continuă să fie mai mare decât riscurile asociate, la diferite grupe de vârstă, în funcție de indicații și cu specificități ale formulărilor în tratamentul următoarelor afecțiuni:
  - amigdalită streptococică acută și faringită,
  - sinuzită bacteriană acută,
  - otită medie bacteriană acută,
  - pneumonie comunitară,
  - infecții bacteriene acute ale pielii și ale structurilor cutanate,
  - eritem migrant (boala Lyme localizată precoce),
  - abcese parodontale și parodontoză,
  - uretrită și cervicită cauzate de *Chlamydia trachomatis*,

- uretrită și cervicită cauzate de *Neisseria gonorrhoeae*, în asociere cu alt agent antibacterian adecvat (de exemplu, ceftriaxonă),
- prostatită cronică cauzată de *Chlamydia trachomatis*,
- sancroid,
- infecție diseminată cu complexul *Mycobacterium avium* (DMAC) la persoanele infectate cu HIV în stadiu avansat, în asociere cu etambutol,
- exacerbări acute ale bronșitei cronice,
- boală inflamatorie pelviană în asociere cu alt (alți) agent (agenți) antibacterian (antibacterieni) adecvat (adecvați) (de exemplu, metronidazol)

și în profilaxia infecției cu complexul *Mycobacterium avium* (MAC) la persoanele cu HIV, cu refacere imunitară inadecvată.

- În contextul standardelor de tratament în evoluție și al motivelor de îngrijorare privind selecția pentru rezistență în urma tratamentului de lungă durată, CHMP a considerat că datele disponibile nu demonstrează un raport beneficiu-risc pozitiv al medicamentelor de uz sistemic care conțin azitromicină în tratamentul acneei vulgaris (moderate) și al infecțiilor gastrointestinale cauzate de *Helicobacter pylori*. În plus, există date recente care ridică îndoieli serioase cu privire la eficacitatea azitromicinei în prevenirea exacerbărilor astmului bronșic eozinofilic și non-eozinofilic, iar CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc este negativ și în această indicație.
- CHMP a considerat că trebuie incluse noi atenționări referitoare la potențialul de rezistență în general, precum și la necesitatea de testare a sensibilității antimicrobiene înainte de tratamentul infecțiilor cu transmitere sexuală și la excluderea anumitor agenți patogeni înainte de tratamentul unora dintre aceste infecții. În rest, au fost armonizate atenționări și precauții speciale.
- CHMP a considerat că sunt necesare revizuirii ale regimului de dozare pentru medicamentele de uz sistemic care conțin azitromicină în cazul amigdalitei streptococice și al eritemului migrant și s-au efectuat ajustări ale diferitelor indicații aprobate și subpopulații de pacienți. În plus, a fost subliniată necesitatea de a lua în considerare ghidurile terapeutice.
- De asemenea, CHMP a analizat datele existente privind reacțiile adverse observate în asociere cu utilizarea medicamentelor de uz sistemic care conțin azitromicină și a concluzionat că sunt necesare actualizări care să reflecte datele în mod adecvat.
- În final, CHMP a recomandat actualizarea punctului privind reacțiile adverse și a recomandărilor privind sarcina și alăptarea din produs, pentru a reflecta datele clinice și non-clinice disponibile privind expunerea în timpul sarcinii. De asemenea, au trebuit actualizate interacțiunile, precum și datele farmacocinetice și farmacodinamice din informațiile referitoare la produs.

## Avizul CHMP

În consecință, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc al medicamentelor de uz sistemic care conțin azitromicină rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor convenite ale informațiilor referitoare la produs. Prin urmare, CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele de uz sistemic care conțin azitromicină.