

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Tillgängliga förbrukningsdata visar att användningen av azitromycin har ökat under de senaste åren, bland annat under covid-19-pandemin, trots att det ingår i WHO:s Watch-kategori, som innebär att "[d]essa läkemedel bör prioriteras som centrala mål för behandlingsprogram och övervakning". Samtidigt finns det en ökande global prevalens av azitromycinresistens hos flera patogener som är relevanta för de godkända indikationerna.

Dessutom finns det betydande skillnader i produktinformationen om azitromycin-innehållande läkemedel inom EU/EES, särskilt när det gäller godkända indikationer och dosering, men även i andra avsnitt i produktinformationen. Flera indikationer kan anses vara alltför breda, vilket skulle kunna främja överanvändning och resistensutveckling. Dessa indikationer överensstämmer inte heller med rekommendationen i Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) nuvarande riktlinje om utvärdering av läkemedel indicerade för behandling av bakteriella infektioner (CPMP/EWP/558/95 Rev 3).

Inom ramen för detta hänskjutningsförfarande granskade kommittén för humanläkemedel (CHMP) kritiskt alla tillgängliga data om effekten och säkerheten vid de godkända indikationerna för intravenösa och orala azitromycin-innehållande läkemedel, inräknat kliniska studier, farmakokinetiska och farmakodynamiska studier, epidemiologiska studier, resistensbestämningar, vetenskaplig litteratur och rapportering efter godkännande för försäljning, information om resistensutveckling hos patogener som är relevanta för de godkända indikationerna i EU, tillsammans med en riskbedömning av sannolikheten för resistensutveckling under behandling och rekommendationer i aktuella nationella och europeiska behandlingsriktlinjer, med hänsyn till att 1) WHO har placerat azitromycin i sin Watch-kategori, 2) data tyder på en överanvändning av systemiskt azitromycin och 3) ökad resistens mot azitromycin har upptäckts i EU. CHMP samrådde också med IDWP (Infectious Disease Working Party) och kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC).

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen

När det gäller ett eventuellt behov av att begränsa indikationerna för azitromycin till andrahandsbehandlingar påpekade IDWP att standardmeningen "Officiella riktlinjer för användning av antibiotika ska tas i beaktande" i avsnitt 4.1 i produktresumén i tillräcklig utsträckning tillgodoser behovet av att konsultera nationella eller internationella behandlingsriktlinjer samt tillgänglig regional/nationell information om antimikrobiell resistens hos förskrivare när de väljer ett antibakteriellt läkemedel. Å andra sidan noterades det att standardmeningen har funnits med i produktresuméerna för azitromycin-innehållande läkemedel i många år och att förbrukningsdata trots detta tyder på att azitromycin ordinerar för brett och för ofta, och att en ökande resistens mot azitromycin hos bakterier har upptäckts i vissa medlemsstater. Med tanke på den låga graden av säkerhetsproblem och på att ingen genomsnittlig tröskelnivå rimligen kan fastställas för resistens över vilken det inte längre skulle vara lämpligt med en indicering som förstahandsbehandling, ansåg CHMP ändå att aktuella data inte var tillräckliga för att stödja en begränsning av indikationerna till andrahandsbehandling. För att användningen av azitromycin-innehållande läkemedel fortsatt ska vara effektiv och säker vid de indikationer som beskrivs närmare nedan, ansågs det lämpligare att inkludera följande varning i avsnitt 4.4 i produktresumén: "Potentiell utveckling av resistens: Aзитromycin kan främja utveckling av resistens på grund av åtföljande långvariga och sjunkande halter i plasma och vävnader efter avslutad behandling (se avsnitt 5.2). Behandling med azitromycin ska endast inledas efter noggrann bedömning av nyttan och riskerna, med beaktande av den lokala prevalensen av resistens och när föredragna behandlingsscheman inte är indicerade." Detta kompletteras med motsvarande beskrivningar i avsnitt 5.2 i produktresumén, baserat på befintliga data.

Dessutom har följande mening, som är relevant för alla indikationer, men särskilt när det gäller sexuellt överförbara sjukdomar på grund av de snabba förändringarna i behandlingslandskapet och den betydelse som behandlingssvikt kan ha ur ett folkhälsoperspektiv, lagts till i avsnitt 4.2: "Behandlingsschemana,

doserna och behandlingstiden bör övervägas i enlighet med rekommendationerna i de uppdaterade behandlingsriktlinjerna för varje indikation.”

Efter att ha granskat alla tillgängliga data och beaktat de aktuella kliniska riktlinjernas rekommendationer fann CHMP generellt att azitromycin fortfarande är ett viktigt behandlingsalternativ vid de flesta indikationer. CHMP drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet för azitromycin-innehållande läkemedel för systemisk användning är **positivt** vid följande indikationer, men vissa av dem krävde omformulering enligt beskrivningen nedan:

Nedre luftvägsinfektioner

CHMP granskade de data som motsvarar denna breda indikation i syfte att förfina den och specificera för vilket definierat tillstånd nytta-riskförhållandet för azitromycin är positivt.

Samhällsförvärd pneumoni

Det finns tillräckliga belegg för effekten av oralt azitromycin i alla populationer, men inga kliniska data finns tillgängliga för pediatrika patienter med samhällsförvärd pneumoni för den intravenösa beredningen. CHMP drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet är positivt för azitromycin-innehållande läkemedel vid indikationen samhällsförvärd pneumoni för fasta orala beredningar hos vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg, dispergerbara tabletter hos vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg, flytande orala beredningar hos pediatrika patienter som är 6 månader eller äldre som väger mindre än 45 kg och vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg som inte kan svälja fasta läkemedelsformer samt intravenösa beredningar hos vuxna.

När det gäller atypisk pneumoni instämde CHMP i slutsatserna från IDWP om att termen samhällsförvärd pneumoni omfattar både atypiska och typiska organismer och att atypisk pneumoni därför inte behöver specificeras i avsnittet om indikationer i produktresumén.

Akuta exacerbationer av kronisk bronkit

CHMP höll med IDWP om att azitromycin är effektivt för att behandla akuta exacerbationer av kronisk bronkit, men begärde att indikationen akuta exacerbationer av kronisk bronkit skulle begränsas till endast vuxna, där den nästan alltid diagnostiseras. Med tanke på tillgängliga data om effektivitet mot bakgrund av den kända säkerhetsprofilen för azitromycin är nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller azitromycin vid indikationen akuta exacerbationer av kronisk bronkit därför positivt för fasta orala beredningar hos vuxna som väger minst 45 kg, dispergerbara tabletter hos vuxna som väger minst 45 kg och flytande orala beredningar hos vuxna som väger minst 45 kg som inte kan svälja fasta läkemedelsformer.

Andra nedre luftvägsinfektioner

Indikationen ”akut bronkit” som angavs i produktinformationen i början av detta förfarande omfattas av den breda termen nedre luftvägsinfektioner, men senare granskningar visade endast begränsade belegg och små fördelar när det gäller hosta och aktivitetsnivå hos patienter med akut bronkit. I de nuvarande riktlinjerna föreslås att allmänna antibiotika såsom azitromycin inte rutinmässigt ska erbjudas till vuxna eller barn med akut bronkit.

När det gäller ”exacerbation av bronkiektasi” angavs detta till en början inte uttryckligen i produktesumén, och inte heller i de europeiska riktlinjerna för hantering av infektioner i nedre luftvägarna hos vuxna (Woodhead et al. 2005) rekommenderas makrolidantibiotika för behandling av exacerbation av bronkiektasi. I European Respiratory Societys riktlinjer för behandling av bronkiektasi hos vuxna (Polverino et al., 2017) föreslås i stället långvarig behandling med makrolider under vissa omständigheter, vilka dock inte omfattas av nuvarande godkända doseringsscheman, och kan leda till höga nivåer av makrolidresistens.

CHMP ansåg därför, i linje med rekommendationen från IDWP, att formuleringen av indikationerna under nedre luftvägsinfektioner bör begränsas till akuta exacerbationer av kronisk bronkit och samhällsförvärvad pneumoni (inklusive atypisk pneumoni).

Övre luftvägsinfektioner

Under denna breda indikation granskade CHMP de data som är relevanta för streptokockinfektioner i de övre luftvägarna i studier av tonsillit, faryngit och bakteriell sinusit, i syfte att förfinas indikationen och ange för vilket definierat tillstånd nytta-riskförhållandet för azitromycin är positivt.

Akut streptokocktonsillit och faryngit

CHMP drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet är fortsatt positivt för azitromycin-innehållande läkemedel vid behandling av akut streptokocktonsillit och faryngit, för fasta orala beredningar hos vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg, dispergerbara tabletter hos vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg, flytande orala beredningar hos pediatrika patienter som är 6 månader och äldre och som väger mindre än 45 kg, och vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg och som inte kan svälja fasta läkemedelsformer. I de pediatrika studier som genomfördes visade sig dock doseringsschemat på 10 mg/kg i 3 dagar uppnå en liknande klinisk respons men lägre bakteriologisk utrotning än schemat på 12 mg/kg i 5 dagar. Doseringsschemat på 10 mg/kg i 3 dagar bör därför tas bort från avsnitt 4.2 i produktresumén, så de två doseringsscheman som bör finnas kvar för akut streptokockfaryngotonsillit är 20 mg/kg i 3 dagar eller 12 mg/kg i 5 dagar.

Akut bakteriell sinusit

CHMP drog slutsatsen att det förelåg ett positivt nytta-riskförhållande för azitromycin-innehållande läkemedel vid behandling av akut bakteriell sinusit för fasta orala formuleringar hos vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg, dispergerbara tabletter hos vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg, flytande orala beredningar hos pediatrika patienter som är 6 månader eller äldre som väger mindre än 45 kg och vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg och som inte kan svälja fasta läkemedelsformer.

Akut otitis media

Data från randomiserade kliniska prövningar, mikrobiologiska data och litteratordata visar att azitromycin är effektivt vid behandling av akut otitis media hos barn och är jämförbart med amoxicillin eller amoxicillin/klavulanat.

Eftersom akut otitis media är ovanligt hos vuxna och komplikationerna kan vara allvarliga, förefaller det tillrådligt att behandla alla vuxna patienter med akut otitis media med antibiotika som tillägg till smärtstillande behandling. I de få publicerade data som finns tillgängliga rekommenderas amoxicillin eller amoxicillin/klavulansyra följt av cefalosporiner som förstahandsbehandlingar.

De nuvarande behandlingsriktlinjerna är konsekventa när det gäller att förteckna amoxicillin som förstahandsläkemedel. Kombination med klavulansyra är endast nödvändig i regioner med ökad β -laktamasbildning av *Haemophilus influenzae* eller *Moraxella catarrhalis*. I de nuvarande kliniska riktlinjerna övervägs makrolider såsom azitromycin endast för patienter med penicillinallergier.

Det bör noteras att azitromycin är ett av de vanligaste antibiotika som förskrivs av barnläkare, särskilt för luftvägsinfektioner och akut otitis media, eftersom azitromycin är lätt att administrera till barn som en oral suspension, med en dosering en gång om dagen under en relativt kort behandlingstid (3–5 dagar) och en gynnsam biverkningsprofil. Beslutet om huruvida ett antibiotikum över huvud taget ska användas för behandling av akut bakteriell otitis media hos barn bör dock övervägas noggrant. På grund av den höga spontana läkningsfrekvensen på nästan 80 procent för akut otitis media i den pediatrika populationen måste nyttan av ett antibiotikum bedömas individuellt i förhållande till dess risker, inräknat risken för selektion av mer resistent bakterier på både individuell och kollektiv nivå.

De största problemen med att använda azitromycin för att behandla akut otitis media är dock återkommande resistenta pneumokockstammar och en suboptimal klinisk effekt mot *H. influenzae*, som bestäms av bakterieutrotningsnivåer i vätska i mellanörat (Ovetchkine et al., 2013). Höga och ökande resistensfrekvenser på över 30 procent mot makrolider, inklusive azitromycin, har beskrivits för infektioner orsakade av *Streptococcus pneumoniae*-isolat, medan CHMP noterade att de vanligaste bakteriella patogenerna vid akut otitis media hos barn och vuxna är *Streptococcus pneumoniae*.

Sammantaget ansågs ingen ytterligare begränsning vara motiverad i avsnitt 4.1 i produktresumén, med tillägg av den nya varningen om resistens i avsnitt 4.4. Med tanke på tillgängliga data om effektivitet mot bakgrund av den kända säkerhetsprofilen för azitromycin, och i enlighet med IDWP:s råd, drog CHMP slutsatsen att nytta-riskförhållandet för azitromycin-innehållande läkemedel vid behandling av akut bakteriell otitis media är fortsatt positivt för fasta orala beredningar hos vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg, dispergerbara tabletter hos vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg, flytande orala beredningar hos pediatrika patienter som är 6 månader och äldre och väger mindre än 45 kg samt vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg och som inte kan svälja fasta läkemedelsformer.

CHMP noterade dock att profylax mot/behandling av recidiverande akut otitis media, som inte tidigare specificerats som en del av indikationerna, inte rekommenderades i kliniska riktlinjer. Med tanke på de begränsade data som finns tillgängliga till stöd för användning av azitromycin för antibiotikaprofylax/behandling av återkommande akut otitis media, och i enlighet med den ordalydelse som föreslogs av IDWP för denna indikation, beslutades det att detta inte skulle ingå i indikationen akut otitis media.

Akuta bakteriella infektioner i hud och hudstrukturer (ABSSI)

Baserat på tillgängliga data om effekt mot bakgrund av den kända säkerhetsprofilen för azitromycin drog CHMP slutsatsen att nytta-riskförhållandet för azitromycin-innehållande läkemedel vid indikationen ABSSI är positivt för fasta orala beredningar hos vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg, dispergerbara tabletter hos vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg, flytande orala beredningar hos pediatrika patienter som är 6 månader och äldre och väger mindre än 45 kg samt vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg och som inte kan svälja fasta läkemedelsformer. I avsnitt 5.1 listas *S. aureus* under de organismer för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem, men enligt förklaringen ovan ansågs ingen ytterligare begränsning vara motiverad i avsnitt 4.1 i produktresumén, med tanke på att en ny varning om resistens lades till i avsnitt 4.4.

Erythema migrans (tidig lokaliserad borrelia)

Med tanke på tillgängliga data om effekt mot bakgrund av den kända säkerhetsprofilen för azitromycin drog CHMP slutsatsen att nytta-riskförhållandet för azitromycin-innehållande läkemedel vid behandling av erythema migrans (tidig lokaliserad borrelia) fortsätter att vara positivt för fasta orala beredningar hos vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg, dispergerbara tabletter hos vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg, flytande orala beredningar hos pediatrika patienter som är 6 månader och äldre och väger mindre än 45 kg samt vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg och som inte kan svälja fasta läkemedelsformer. Eftersom nyare studier och aktuella riktlinjer för behandling i EU och USA rekommenderar längre behandlingstid med azitromycin i erythema migrans ansåg CHMP att behandlingstiden bör förlängas från 5 till 10 dagar i doseringsrekommendationerna i avsnitt 4.2 i produktresumén.

Parodontala abscesser och periodontit

CHMP granskade data som motsvarar den breda indikationen för dentala/odontostomatologiska infektioner, för att förfina indikationen och specificera för vilket/vilka definierade tillstånd nytta-riskförhållandet för azitromycin är positivt. Indikationen "tandinfektioner" förekom i vissa

produktresuméer, medan "parodontala abscesser och periodontit" redan ingick i andra produktresuméer. De flesta av de kliniska prövningarna utfördes för parodontala abscesser och periodontit. Inom området tandinfektioner drog CHMP, i linje med IDWP, slutsatsen att azitromycin-innehållande läkemedel är effektiva vid indikationerna "parodontala abscesser och periodontit".

Det har dock noterats i riktlinjerna att antibiotika endast bör användas som ett komplement till mekanisk debridering och att god munhygien är avgörande för långsiktig framgång. Därför bör läkare konsultera den lokala officiella vägledningen i enlighet med rekommendationen i avsnitt 4.1. Dessutom framhölls den begränsade antibakteriella aktiviteten hos azitromycin mot organismer i *Bacteroides fragilis*-gruppen, vilket ledde till att *Bacteroides* spp. togs upp i förteckningen över organismer för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem i avsnitt 5.1 i produktresumén.

Mot bakgrund av ovanstående, och med beaktande av tillgängliga data om effektivitet med hänsyn till den kända säkerhetsprofilen för azitromycin, drog CHMP slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller azitromycin är positivt vid behandling av parodontala abscesser och periodontit för solida orala beredningar hos vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg, dispergerbara tabletter hos vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg, flytande orala beredningar hos pediatrika patienter som är 6 månader eller äldre och som väger mindre än 45 kg samt vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg och som inte kan svälja fasta läkemedelsformer.

Sexuellt överförbara sjukdomar orsakade av *C. trachomatis*, *N. gonorrhoea* eller *M. genitalium* (uretrit, cervicit, kronisk prostatit)

CHMP granskade data till stöd för nytta-riskförhållandet för azitromycin vid behandling av dessa tillstånd orsakade av *C. trachomatis* och *N. gonorrhoea*. Hänsyn togs även till dessa när de orsakades av *M. genitalium*, även om det inte uttryckligen nämndes i de befintliga indikationerna.

Kliniska data visade att azitromycin i allmänhet är effektivt som en oral engångsdos på 2 gram för behandling av akut gonokockuretrit/cervicit. I *European Guideline on Diagnosis and Treatment of Gonorrhoea in Adults* (2020) rekommenderas dock att när azitromycin används för gonokockinfektioner ska det ges i kombination med ceftriaxon. Användning av azitromycin som monoterapi för behandling av urogenitala infektioner till följd av *Neisseria gonorrhoeae* rekommenderas inte om det inte visas att organismen är känslig. När omedelbara laboratorieutvärderingar (t.ex. gramfärgning) av uretrala prover är tillgängliga, ingår ceftriaxon i den empiriska behandlingen av gonokockuretrit.

Såsom föreslagits av IDWP ansåg CHMP att en varning bör läggas till i avsnitt 4.4 för att återspegla det faktum att *Neisseria gonorrhoeae* mycket sannolikt är resistent mot makrolider, inklusive azitromycin. Azitromycin rekommenderas därför inte för behandling av okomplicerad gonorré och bäckeninflammatorisk sjukdom såvida inte laboratorieresultat har bekräftat organismens känslighet för azitromycin. Om detta tillstånd lämnas obehandlat eller inte behandlas på ett optimalt sätt, kan det leda till senare komplikationer såsom infertilitet och utomkvedshavandeskap. Det hänvisas till uttalandet i början av avsnitt 4.1 och själva varningen hänvisar till avsnitt 5.1 i produktresumén, där *Neisseria gonorrhoeae* förtecknas i tabellen över de organismer för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem.

Vad gäller uretrit/cervicit orsakad av klamydia visade tidigare studier och nyare litteratordata att en enkeldos azitromycin var lika säker och effektiv som ett standardschema med 7 dagar med doxycyklin.

När det gäller kronisk prostatit är det känt att azitromycin visar in vitro-aktivitet mot *Chlamydia trachomatis*, och därför bör denna indikation begränsas till denna patogen, i enlighet med IDWP:s råd. Effekten stöddes också av tillgängliga kliniska data.

Även om uretrit och cervicit orsakade av *M. genitalium* inte nämndes i indikationerna, kan den betraktas som en del av en bred indikation som ingår i vissa produktresuméer i form av "mykoplasmos". På grundval av tillgängliga EU-riktlinjer för behandling föreslog IDWP att den uttryckligen skulle ingå i den godkända indikationen för läkemedel som innehåller azitromycin med lämplig läkemedelsform och styrka, med en 5-dagars behandlingsomgång. Detta stöddes dock inte av CHMP med tanke på den redan höga frekvensen av selektion för resistensmutationer och nyare data som tyder på minskad effekt (Mitjà et al. 2023). Med tanke på att testning för *M. genitalium* kanske inte är allmänt tillgänglig och på grund av den höga risken för resistensutveckling i denna organism, lades dessutom till en varning i avsnitt 4.4 om samtidig urogenital infektion av *Mycoplasma genitalium* som skulle uteslutas innan man överväger behandling av uretrit och cervicit orsakad av *N. gonorrhoeae* eller *C. trachomatis* med enkeldossheman.

Efter att ha beaktat tillgängliga data om effekt mot bakgrund av den kända säkerhetsprofilen för azitromycin drog CHMP slutsatsen att nytta-riskförhållandet för azitromycin-innehållande läkemedel är positivt för behandling av uretrit och cervicit orsakad av *Chlamydia trachomatis* eller *Neisseria gonorrhoeae* (den senare i kombination med ett annat lämpligt antibakteriellt medel (t.ex. ceftriaxon)), och kronisk prostatit orsakad av *Chlamydia trachomatis* för fasta orala beredningar hos vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg, dispergerbara tabletter hos vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg samt flytande orala beredningar hos vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg och som inte kan svälja fasta läkemedelsformer.

Schanker

Tillgängliga data ger tillräckligt stöd för behandling av okomplicerade infektioner i urogenitalområdet orsakade av *Haemophilus ducreyi* med oralt azitromycin. CHMP fann att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller azitromycin är positivt vid behandling av schanker för fasta orala formuleringar hos vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg, dispergerbara tabletter hos vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg och flytande orala beredningar hos vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg och som inte kan svälja fasta läkemedelsformer.

Bäckeninflammation, i kombination med andra lämpliga antibakteriella läkemedel (t.ex. metronidazol).

Kliniska studier visade liknande effekt av azitromycin som enda behandling eller i kombination vid bäckeninflammation jämfört med andra antibiotika. Baserat på de aktuella kliniska riktlinjerna är dock azitromycins roll vid behandling av bäckeninflammation begränsad, eftersom det endast rekommenderas som en del av alternativa behandlingsscheman. Dessutom rekommenderas sällan monoterapi med azitromycin och det finns en allmän trend att lägga till metronidazol till alla scheman för behandling av bäckeninflammation. Indikationen bäckeninflammation är endast begränsad till vuxna, med tanke på att det inte finns någon relevant användning av azitromycin för behandling av bäckeninflammation hos barn under 12 år och att säkerheten och effekten hos tonårsflickor inte har fastställts.

Som förklaras ovan i samband med andra sexuellt överförbara sjukdomar stödde CHMP, mot bakgrund av den ökade resistensfrekvensen som rapporterats vid *Neisseria gonorrhoeae*, IDWP:s förslag om att inkludera ett uttalande om en varning mot empirisk behandling med azitromycin och framhöll behovet av känslighetstester.

Om azitromycin används för behandling av bäckeninflammation (vilket endast rekommenderas som en del av alternativa behandlingsscheman eller i mycket konkreta situationer) ska behandlingen alltid inledas intravenöst. Medan produktresuméerna för den intravenösa beredningen föreskriver möjligheten att byta till orala beredningar för att fortsätta behandlingen, avspeglades inte bäckeninflammation under 4.1 i dessa produktresuméer. Därför, och med tanke på tillgängliga

stödande data, ansåg CHMP att produktresumén för de orala beredningarna bör anpassas till de befintliga rekommendationerna i produktresumén för intravenösa beredningar.

Mot bakgrund av ovanstående, och med beaktande av tillgängliga data om effekt mot bakgrund av den kända säkerhetsprofilen för azitromycin, bekräftade CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller azitromycin är positivt vid behandling av bäckeninflammation i kombination med andra lämpliga antibakteriella medel hos vuxna för intravenös beredning och som uppföljningsbehandling efter intravenös azitromycin för fasta orala beredningar, inklusive dispergerbara tabletter.

Disseminerad infektion med *Mycobacterium avium*-komplex (DMAC) hos personer som lever med avancerad hivinfektion, i kombination med etambutol och profylax av infektion med *Mycobacterium avium*-komplex (MAC) hos personer som lever med hiv med otillräcklig immunåterställning.

Dessa indikationer förväntas förekomma mycket sällan med tanke på de nuvarande rekommendationerna för behandling av hiv och tillgången till kraftfulla antiretrovirala behandlingsscheman.

Test- och behandlingsmetoden med mycket potenta kombinerade antiretrovirala behandlingar har kraftigt minskat sannolikheten för opportunistiska infektioner tack vare en adekvat och varaktig immunåterställning. Profylax rekommenderas därför inte längre om antiretroviral behandling har inletts i enlighet med EU:s riktlinjer för behandling (EACS, 2023). Hos de få patienter som hyser multiresistenta stammar utan optimal terapeutisk behandling anses dock behovet av profylax fortfarande vara relevant för personer som lever med hiv (PLWIV) med CD4-tal < 50 celler/ μ L och som fortsätter att vara viremiska vid antiretroviral behandling. Denna indikation bör därför begränsas till dessa patienter.

Med tanke på den rekommenderade doseringen på 1 200 mg en gång i veckan för MAC-profylax kräver detta att styrkan på 600 mg finns tillgänglig. Eftersom denna styrka inte är allmänt tillgänglig bör doseringen uppdateras till 1 250 mg en gång i veckan (i enlighet med EACS-riktlinjerna, version 12.0, oktober 2023) i produktresumén, inklusive denna indikation, men utan information om lämplig styrka.

Vad gäller *behandling* av disseminerad MAC visade kliniska data jämförbar effekt av azitromycin och klaritromycin, och även med hänsyn till farmakokinetiska studier enades CHMP om att en dos på 500 mg eller 600 mg en gång dagligen skulle vara adekvat. Ungdomar som väger minst 45 kg ingår i avsnitt 4.1 i produktresumén för de fasta orala azitromycinberedningarna, eftersom effekten kan extrapoleras från vuxna med samma vikt, medan effekten av azitromycin för förebyggande eller behandling av MAC-infektioner inte har fastställts hos barn.

De nuvarande rekommendationerna omfattar användningen av azitromycin vid en dos på 500 eller 600 mg en gång dagligen i kombination med andra antimykobakteriella medel. Därför bör doseringsrekommendationen anpassas till de styrkor som finns tillgängliga i respektive produktresumé (dvs. revideras till 500 mg eller fortsatt vara 600 mg en gång dagligen).

Behandlingstiden med azitromycin vid behandling av och profylax mot indikationen MAC beror på olika patientspecifika faktorer (t.ex. ART, antal CD4-celler, säkerhet och tolerabilitet under azitromycinbehandling, andra opportunistiska infektioner), som måste beaktas av den behandlande läkaren. Mot bakgrund av ovanstående och eftersom avsnitt 4.2 innehåller följande information, har längden på behandlingen med azitromycin för dessa två indikationer inte tagits med i avsnitt 4.2. "Behandlingsschemana, doserna och behandlingstiden bör övervägas i enlighet med rekommendationerna i de uppdaterade behandlingsriktlinjerna för varje indikation."

Dessutom inkluderades båda indikationerna i produktresuméerna för orala vätskeberedningar hos vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg endast när de inte kunde svälja fasta läkemedelsformer.

När det gäller barn under 12 år har säkerhet och effekt för förebyggande eller behandling av MAC inte fastställts. Baserat på farmakokinetiska data för barn skulle en dos på 20 mg/kg likna vuxendosen på 1 200 mg men med högre C_{max}. Med tanke på att rekommendationen för barn som lever med hiv för närvarande är att antiretroviral behandling bör inledas så snart diagnosen ställts och med tanke på det potentiella behovet av långvarig behandling med azitromycin, skulle en indikation för profylax eller behandling av MAC-infektion inte anses lämplig för barn.

Mot bakgrund av ovanstående och med beaktande av tillgängliga data om effekt med hänsyn till den kända säkerhetsprofilen för azitromycin drog CHMP slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller azitromycin är positivt för azitromycin för

- behandling av disseminerad infektion med *Mycobacterium avium*-komplex (DMAC) hos personer som lever med avancerad hivinfektion, i kombination med etambutol,
- profylax mot infektioner av *Mycobacterium avium*-komplex (MAC) hos personer som lever med hiv med otillräcklig immunåterställning.

Detta gäller vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg för tablettorna på 600 mg (och 500 mg tabletter, när det redan är godkänt), samt för de dispergerbara tablettorna på vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg och för de flytande orala beredningarna till vuxna och ungdomar som väger minst 45 kg och som inte kan svälja fasta läkemedelsformer.

Nytta-riskförhållandet för följande indikationer för orala beredningar av azitromycin ansågs dock vara **negativt**, och dessa bör tas bort från produktinformationen för de produkter som de för närvarande ingår i:

Måttlig acne vulgaris

Azitromycin godkändes för denna indikation i mycket få medlemsstater. Med tiden har dock antibiotikans roll vid behandling av akne förändrats. För närvarande betraktas orala antibiotika i allmänhet som en del av en behandlingsordning som en andra- eller tredjehandsbehandling hos patienter som inte svarade på tidigare behandlingar. Det finns data som tyder på viss effekt vid behandling av måttlig acne vulgaris med azitromycin, men dess användning i 9–12 veckor och längre har förknippats med makrolidresistens hos *C. acnes* (en del av den normala mikrofloran i huden) och med störningar av mikrofloran. CHMP noterade att enligt de nuvarande amerikanska riktlinjerna, som även IDWP hänvisar till, kan azitromycin endast ha en kvarvarande roll för behandling av måttlig akne när tetracykliner såsom doxycyklin eller minocyklin är olämpliga. Sardana et al. 2021 rekommenderade en begränsning av användningen av oralt azitromycin för akne, med tanke på risken för resistens, indikationer på azitromycin för viktiga infektionssjukdomar och tecken på låg effekt vid aknebehandling. Enligt författarna förespråkas därför icke-antibiotiska behandlingar.

Med tanke på förändringen i det terapeutiska landskapet i förhållande till icke-antimikrobiella behandlingar, risken med långtidsbehandling när det gäller selektion för resistens (med stöd av nyare känslighetsdata) tillsammans med de otillräckliga bevis som finns till stöd för denna indikation, fann CHMP, i enlighet med IDWP:s råd att nytta-riskförhållandet för azitromycin-innehållande läkemedel vid behandling av måttlig acne vulgaris är negativt.

Utrotning av *Helicobacter pylori*

Behandlingen av *H. pylori*-infektioner är väletablerad i befintliga behandlingsriktlinjer och bygger på senare tid främst på en vismut-kvadrupelbehandling (dvs. protonpumpshämmare, vismut, tetracyklin, metronidazol) som empirisk förstahandsbehandling. Azitromycin är inte upptaget i europeiska eller internationella riktlinjer för behandling av *H. pylori*-infektion, och denna har indikation godkänts i två

medlemsstater. Behandlingsscheman som har uppnått en utrotningsfrekvens på minst ≥ 80 procent vid intention-to-treatanalys (ITT) i randomiserade, kontrollerade behandlingsstudier ska användas.

Hittills har den kliniska demonstrationen till stöd för användningen av makrolider vid en sådan indikation endast förlitat sig på klaritromycin, vilket är den unika makroliddelen av behandlingsriktlinjerna för denna indikation. På grund av utformningen av studie SUM-AD-05-97-HR-2, som omfattade behandling med azitromycin i båda armarna och därmed inte jämförde azitromycin med en fastställd standardbehandling utan azitromycin, anses inte denna studie vara tillräcklig för att stödja effekten av azitromycin för utrotning av *H. pylori*. Även om det finns data tillgängliga om den kliniska effekten av azitromycin som en del av ett behandlingsschema för utrotning av *H. pylori*, visar en genomgång av nyare vetenskaplig litteratur att skillnaderna mellan kombinationer, doser och behandlingstider i de publicerade studierna (med en utrotningstakt på mellan 15 och 90 procent) är sådana att en utrotningstakt på ≥ 80 procent av azitromycin som en del av ett behandlingsschema för utrotning av *H. pylori* inte kan anses vara tillräckligt påvisad. Sammantaget finns det inga tillräckliga mikrobiologiska eller kliniska belägg från randomiserade kontrollerade prövningar för att stödja azitromycins effekt vid indikationen "Gastroduodenala infektioner orsakade av *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)".

Mot bakgrund av ovanstående och med tanke på den ökande resistensen mot klaritromycin hos *H. pylori* och den höga korsresistensen mellan makrolider, ansåg CHMP, efter råd från IDWP, att nytta/riskförhållandet för azitromycin var negativt för behandling av *H. pylori*-infektioner.

Förebyggande av exacerbationer av eosinofil och icke-eosinofil astma

Flera kliniska prövningar, inklusive med andra behandlingsscheman, har genomförts till stöd för användningen av azitromycin för denna indikation, med motstridiga resultat. Denna indikation godkändes ursprungligen i mycket få medlemsstater, baserat på en randomiserad och dubbelblind studie som utvärderade detta schema som tillägg för att förebygga exacerbationer av eosinofil och icke-eosinofil astma hos vuxna patienter med symtomatisk astma som redan får behandling med medelhöga och höga doser av inhalerade glukokortikosteroider och en långverkande β -2-agonist. I två nyare systematiska granskningar och metaanalyser av randomiserade kontrollerade prövningar drogs dock slutsatsen att tilläggsbehandling med azitromycin inte var effektiv för att behandla astmaexacerbationer och andra relevanta effektmått.

CHMP drog därför, efter råd från IDWP, slutsatsen att nytta-riskförhållandet för azitromycin för att förebygga exacerbationer av eosinofil och icke-eosinofil astma är negativt.

Övriga ändringar

CHMP ansåg vidare att det behövdes ett antal ytterligare ändringar av produktinformationen för läkemedel som innehåller azitromycin för systemisk användning.

Utöver de ändringar som lyfts fram ovan reviderades avsnittet om dosering och administreringsmetod ytterligare för att ge lämplig och uppdaterad vägledning om användningen av azitromycin för forskrivare. CHMP granskade aktuella tillgängliga data och harmoniserade kontraindikationerna i samband med användning av azitromycin.

CHMP granskade även befintliga data om biverkningar och exponering under graviditet som observerats vid användning av azitromycin och lämnade in revideringar för avsnitt 4.6 och 4.8 i enlighet med PRAC:s råd.

Ytterligare ändringar som ansågs nödvändiga för produktinformationen gällde uppdateringar av interaktioner, information om biverkningar och om förekomsten av resistens mot azitromycin i de organismer som är relevanta för de indikationer för vilka nytta-riskförhållandet anses vara positivt.

Dessutom ströks information som rekommenderade att azitromycin inte får användas för behandling av malaria på grundval av studier på barn (PT/W/0007/pdWS/001) från produktresumén avsnitt 5.1. Med tanke på att azitromycin inte rekommenderas för behandling av malaria enligt någon aktuell behandlingsriktlinje och den låga prövningsaktivitet för utvärdering av azitromycin som används vid malaria drog CHMP slutsatsen att risken för off-label-användning var låg. Informationen om de negativa studieresultaten är därför inte längre relevant för förskrivande läkare.

Bipacksedeln ändrades i enlighet med detta.

Innehavarna av godkännande för försäljning påminns också om sin skyldighet att hålla produktinformationen uppdaterad, vilket inbegriper uppgifter om hjälpämnen med känd effekt samt instruktioner för beredning och administrering, särskilt om pulvret för oral suspension i flaska.

Slutsats

Sammantaget ansåg CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller azitromycin för systemisk användning fortfarande är gynnsamt, förutsatt att de överenskomna ändringarna görs i produktinformationen.

Skäl till yttrandet från CHMP

Skälen är följande:

- Kommittén för humanläkemedel (CHMP) har beaktat förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för azitromycin-innehållande läkemedel för systemisk användning.
- CHMP beaktade samtliga tillgängliga data, bland annat från kliniska studier, farmakokinetiska studier, farmakodynamiska studier, epidemiologiska studier, känslighetstester, vetenskaplig litteratur och rapportering efter utsläppandet på marknaden, som lämnats in skriftligen av innehavarna av godkännande för försäljning, samt resultatet av ett samråd med IDWP (Infectious Disease Working Party) och kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC).
- CHMP drog slutsatsen att indikationerna bör ändras, men att effekten av azitromycin-innehållande läkemedel för systemisk användning fortfarande var större än riskerna, i olika åldersgrupper beroende på indikationer och med särskilda villkor för beredningar vid behandling av
 - akut streptokocktonsillit och faryngit,
 - akut bakteriell sinusit,
 - akut bakteriell otitis media,
 - samhällsförvärvad pneumoni,
 - akuta bakteriella infektioner i hud och hudstrukturer,
 - erythema migrans (tidig lokaliserad borrelia),
 - parodontala abscesser och periodontit,
 - uretrit och cervicit orsakad av *Chlamydia trachomatis*,
 - uretrit och cervicit orsakad av *Neisseria gonorrhoeae*, i kombination med ett annat lämpligt antibakteriellt läkemedel (t.ex. ceftriaxon).
 - kronisk prostatit orsakad av *Chlamydia trachomatis*,

- schanker,
- disseminerad infektion med *Mycobacterium avium*-komplex (DMAC) hos personer som lever med avancerad hivinfektion, i kombination med etambutol,
- akuta exacerbationer av kronisk bronkit,
- bäckeninflammation, i kombination med andra lämpliga antibakteriella läkemedel (t.ex. metronidazol),

och som profylax mot infektion med *Mycobacterium avium*-komplex (MAC) hos personer som lever med hiv med otillräcklig immunåterställning.

- Mot bakgrund av utvecklingen av behandlingsstandarder och oron över selektion för resistens vid långvarig behandling ansåg CHMP att tillgängliga data inte visar på något positivt nytta-riskförhållande för azitromycin-innehållande läkemedel för systemisk användning vid behandling av (måttlig) acne vulgaris och gastroduodenala infektioner orsakade av *Helicobacter pylori*. Nya data väcker dessutom allvarliga tvivel om azitromycins effekt när det gäller att förebygga exacerbationer av eosinofil och icke-eosinofil astma, och CHMP drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet också är negativt vid denna indikation.
- CHMP fann att nya varningar bör införas vad gäller potentialen för resistens i allmänhet, liksom behovet av känslighetstester före behandling av sexuellt överförbara infektioner, och uteslutandet av vissa patogener före behandling av vissa av dessa infektioner. I övrigt harmoniserades särskilda varningar och försiktighetsåtgärder.
- CHMP ansåg att en revidering av doseringsschemat för azitromycin-innehållande läkemedel för systemisk användning var nödvändig för streptokocktonsillit och erythema migrans, medan justeringar infördes för de olika godkända indikationerna och underpopulationerna av patienter. Dessutom betonades behovet av att överväga behandlingsriktlinjer.
- CHMP granskade också befintliga data om biverkningar som observerats vid användning av azitromycin-innehållande läkemedel för systemisk användning och drog slutsatsen att uppdateringar krävs för att återspegla dessa data på ett adekvat sätt.
- Slutligen rekommenderade CHMP uppdateringar av avsnittet om biverkningar och av rekommendationerna för graviditet och amning i produkten för att avspegla tillgängliga kliniska och icke-kliniska data om exponering under graviditet. Interaktionerna samt farmakokinetiska och farmakodynamiska data i produktinformationen behövde också uppdateras.

CHMP:s yttrande

CHMP anser därför att nytta-riskförhållandet för azitromycin-innehållande läkemedel för systemisk användning fortfarande är gynnsamt, förutsatt att de överenskomna ändringarna av produktinformationen görs. CHMP rekommenderar därför en ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av azitromycin-innehållande läkemedel för systemisk användning.