

NEPOSREDNO OBVESTILO ZA ZDRAVSTVENE DELAVCE

Azitromicin: povečana stopnja ponovitev hematoloških malignih obolenj in smrtnosti pri bolnikih po presaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC), ki se zdravijo z azitromicinom

Spoštovani!

V dogovoru z Evropsko agencijo za zdravila (EMA) in Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) vas spodaj navedeni imetniki dovoljenj za promet obveščamo o naslednjem:

Povzetek

- **Klinično preskušanje ALLOZITHRO¹, pri katerem so preučevali dolgoročne učinke azitromicina pri preprečevanju sindroma obliterantnega bronhiolitisa (BOS) pri bolnikih, ki so prestali alogenično presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC) zaradi hematoloških malignih obolenj, je bilo predčasno zaključeno, potem ko so pri bolnikih, ki so jemali azitromicin, opazili povečano tveganje za ponovitev bolezni v primerjavi s placebom.**
- **Čeprav ni jasno, kako bi azitromicin lahko prispeval k višji stopnji ponovitev hematoloških obolenj, je bilo v študiji zaključeno, da dolgotrajna izpostavljenost azitromicinu po PKMC lahko vključuje tveganja, ki presegajo pričakovane koristi.**
- **Azitromicin ni odobren za preventivno zdravljenje BOS pri bolnikih, ki so v postopku PKMC.**

Dodatne informacije glede varnosti

V francoskem kliničnem preskušanju, poimenovanem ALLOZITHRO "Ocena učinkovitosti azitromicina pri preprečevanju sindroma obliterantnega bronhiolitisa po alogenični presaditvi krvotvornih matičnih celic" (N^o EudraCT: 2013-000499), ki ga je sponzorirala francoska univerzitetna ustanova "Assistance Publique des Hopitaux de Paris", vključena v sklop Pariških bolnišnic, so raziskovali, ali lahko zgodnja preventivna uporaba azitromicina izboljša stopnjo preživetja brez prisotnosti zapore dihalnih poti (»airflow decline-free survival«) 2 leti po opravljeni PKMC.

Načrt študije: Ta študija je bila randomizirano, s placebom nadzorovano preskušanje s paralelnimi skupinami, ki so ga izvajali v 19 univerzitetnih centrih za presaditve v Franciji. Vključeni so bili

¹ Bergeron A. et al. Effect of Azithromycin on Airflow Decline-Free Survival After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant: The ALLOZITHRO Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Aug 8;318(6):557-566

bolniki stari 16 let ali več, ki so bili v postopku za PKMC zaradi hematoloških malignih obolenj . Časovno obdobje zbiranja udeležencev za vključitev v študijo je trajalo od februarja 2014 do avgusta 2015. Skupno je bilo naključno razporejenih 480 bolnikov: 243 bolnikov naj bi 3-krat na teden prejelo azitromicin (250 mg) za dobo 2 let, 237 bolnikov pa naj bi dve leti prejelo placebo; preskušanje bi se začelo v času pripravljalnega režima. Imunomodulacijski učinki zdravljenja z azitromicinom so bili ovrednoteni pri uporabi za dolgoročno preprečevanje BOS.

Glavni izidi in ukrepi: Primarni cilj študije učinkovitosti v preskušanju ALLOZITHRO je bila stopnja preživetja brez prisotnosti zapore dihalnih poti 2 leti po randomizaciji. Glavna sekundarna cilja študije sta bila stopnja skupnega preživetja in preprečevanje sindroma obliterantnega bronholitisa po 2 letih.

Rezultati: Terapije (azitromicin/placebo) v okviru preskušanja ALLOZITHRO so bile zaključene 26. decembra 2016, 13 mesecev po zaključku zbiranja udeležencev. Ob pregledu zakritih (t.i. »blinded«) podatkov je neodvisni odbor za spremljanje podatkov o varnosti (DSMB) pri zakritih skupinah ugotovil nepričakovano neravnovesje v številu ponovitev hematoloških obolenj (77 v primerjavi z 48 bolniki; prilagojeno razmerje tveganja [HR] (95 % interval zaupanja [CI]) = 1,6 (1,12–2,4) za azitromicin in placebo). Analizirani so bili podatki razpoložljivi do vključno 26. aprila 2017. Avtorji so prišli do zaključka, da je pri bolnikih, ki so bili v postopku za alogenično PKMC zaradi hematoloških malignih obolenj, zgodnje preventivno jemanje azitromicina povzročilo slabšo stopnjo preživetja brez prisotnosti zapore dihalnih poti (»airflow decline-free survival«) kot pri placebo. Avtorji so opozorili, da so rezultati omejeni zaradi zgodnjega zaključka zdravljenja in drugih dejavnikov. Zaključili so, da potencial za škodljive učinke, povezane s ponovitvijo bolezni, zahteva nadaljnje raziskave.

Analiza vseh pomembnih razpoložljivih podatkov ne kaže, da velja to tveganje tudi za druge populacije bolnikov ali za odobrene indikacije pri kratkoročni in dolgoročni uporabi.

Čeprav natančni možni mehanizem ni bil ugotovljen, in kljub odsotnosti drugih podpornih podatkov, se dokazi iz tega randomiziranega kliničnega preskušanja štejejo za dovolj trdne za domnevo, da je (neodobrena oz. »off label«) dolgoročna izpostavljenost azitromicinu po PKMC lahko povezana s povečanim tveganjem za ponovitev hematoloških malignih obolenj.

Dolgoročna izpostavljenost azitromicinu po PKMC lahko vključuje tveganja, ki presegajo pričakovane koristi. Varnost preventivnega dolgoročnega zdravljenja z azitromicinom je pri tej skupini bolnikov vprašljiva.

Poziv k poročanju o domnevnih neželenih učinkih

Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zadevnimi zdravili, ki vsebujejo zdravilno učinkovino azitromicin, poročate v skladu s Pravilnikom o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 57/14 in 27/17), na način, kot je objavljeno na spletni strani www.jazmp.si.

Izpolnjen obrazec o domnevnem neželenem učinku zdravila pošljite nacionalnemu centru za farmakovigilanco na naslov Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, faks +386 (0)8 2000 510 ali na elektronski naslov h-farmakovigilanca@jazmp.si.

Kontaktne podatke podjetja

Če imate dodatna vprašanja ali želite dodatne informacije, vas prosimo, da se obrnete na:

Podjetje	Ime izdelka	E-pošta	Telefon	Faks
Pliva Ljubljana d.o.o.	Sumamed	safety.slovenia@tevapharm.com	01 589 03 90	/
Krka, d.d., Novo mesto	Azibiot	pharmacovigilance@krka.biz	01 47 51 100	/
Lek farmacevtska družba d.d.	Azitromicin Lek	slovenia.drugsafety@novartis.com	01 300 75 50	/

S spoštovanjem,

Sandra Lamešič, mag. farm.
Vodilna strokovnjakinja za farmakovigilanco
Pliva Ljubljana d.o.o.

Lili Voušek, mag. farm.
Kontaktna oseba za farmakovigilanco
Krka, d. d., Novo mesto

Polonca Šifrer
Vodja oddelka za regulatorne in medicinske zadeve
Lek farmacevtska družba d.d.