

Priama komunikácia zdravotníckym pracovníkom

2. mája 2018

Azitromycín: zvýšená miera relapsov hematologických malignít a mortality u pacientov po transplantácii hematopoetických kmeňových buniek (HSCT) liečených azitromycínom.

Vážená pani doktorka / vážený pán doktor,

V spolupráci s Európskou agentúrou pre lieky (EMA) a Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv (ŠÚKL) by sme Vás radi informovali o nasledovnom:

Zhrnutie:

- **Klinická štúdia ALLOZITHRO¹ skúmala dlhodobé použitie azitromycínu v prevencii syndrómu obliterujúcej bronchiolitídy (BOS) u pacientov, ktorí podstúpili alogénnu transplantáciu krvotvorných kmeňových buniek (Hematopoietic Stem Cell Transplantation - HSCT) v rámci liečby hematologických malignít. Táto štúdia bola predčasne ukončená z dôvodu zvýšeného rizika relapsov u pacientov užívajúcich azitromycín v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo.**
- **Hoci nie je jasné, akým spôsobom môže azitromycín prispievať k pozorovanej zvýšenej miere hematologických relapsov v uvedenej štúdii, predpokladá sa, že dlhodobá expozícia azitromycínu následne po HSCT môže spôsobiť riziká, ktoré prevažujú nad očakávanými benefitmi liečby.**
- **Azitromycín nie je schválený na profylaxiu BOS u pacientov podstupujúcich HSCT.**

Ďalšie informácie o bezpečnostnom riziku

Francúzska klinická štúdia s názvom ALLOZITHRO "Hodnotenie účinnosti azitromycínu v prevencii syndrómu obliterujúcej bronchiolitídy po alogénnej transplantácii hematopoetických kmeňových buniek" (NO EudraCT: 2013-000499-14) sponzorovaná Francúzskym akademickým inštitútom patriacim do združenia parížskych nemocníc, "Assistance Publique des Hopitaux de Paris", skúmala, či profylaktické použitie azitromycínu zlepši prežitie bez poklesu prietoku vzduchu (airflow decline-free survival) po dvoch rokoch po HSCT.

Dizajn štúdie: Jednalo sa o randomizovanú placebom kontrolovanú štúdiu s paralelnými skupinami vykonávanou v 19 akademických transplantačných centrách vo Francúzsku. Do štúdie boli zaradení pacienti vo veku 16 rokov a starší, ktorí podstúpili HSCT z dôvodu hematologickej malignity. Nábor pacientov prebiehal od februára 2014 do augusta 2015.

Celkovo bolo randomizovaných 480 pacientov: 243 pacientov dostávalo azitromycín (250 mg) trikrát týždenne počas dvoch rokov; 237 pacientov dostávalo placebo počas dvoch rokov. Imunomodulačné účinky azitromycínu boli hodnotené počas dlhodobého použitia v prevencii BOS.

Hlavné výsledky a meranie: Primárnym ukazovateľom v štúdií ALLOZITHRO bolo prežívanie bez poklesu prietoku vzduchu po dvoch rokoch po randomizácii. Hlavnými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi boli celkové prežitie a syndróm obliterujúcej bronchiolitídy po dvoch rokoch.

Výsledky: Štúdia ALLOZITHRO (azitromycín / placebo) bola ukončená 26.12.2016, tj. trinásť mesiacov po ukončení náboru pacientov. Pri kontrole zaslepených dát zistila nezávislá komisia pre sledovanie bezpečnostných údajov (DSMB) neočakávaný rozdiel medzi zaslepenými skupinami v počte hematologických relapsov (77 verzus 48 pacientov, upravené HR (pomer rizika; 95% CI) = 1,6 (1,12 - 2,4) pre azitromycín a placebo). Dostupné údaje boli analyzované do 26.4.2017. Autori štúdie dospeli k záveru, že u pacientov podstupujúcich alogénnu HSCT z dôvodu hematologickej malignity vedie skoré profylaktické podávanie azitromycínu k horšiemu parametru prežitia bez poklesu prietoku vzduchu ako u placeba. Autori však upozorňujú, že sú tieto zistenia limitované predčasným ukončením štúdie a tiež ďalšími faktormi. Potenciálne riziko vo vzťahu k recidívam vyžaduje ďalšie skúmanie.

Analýza všetkých dostupných údajov nenaznačuje, že by sa toto riziko týkalo ostatných skupín pacientov alebo schválených indikácií pre krátkodobé i dlhodobé užívanie azitromycínu.

Hoci zatiaľ nie je identifikovaný presný potenciálny mechanizmus a k dispozícii nie sú ani iné podporné údaje, sú dôkazy z tejto randomizovanej klinickej štúdie považované za dostatočne preukázateľné k predpokladu, že dlhodobá (**off-label**) expozícia azitromycínu následne po HSCT môže byť spojená so zvýšeným rizikom relapsov hematologických malignít.

Dlhodobá expozícia azitromycínu následne po HCST môže spôsobiť riziká, ktoré prevýšia očakávané benefity. Bezpečnosť profylaktickej dlhodobej liečby azitromycínom je preto u tejto skupiny pacientov spochybnená.

Povinnosť nahlasovania nežiaducich účinkov

Zdravotnícki pracovníci majú v súlade s národnými požiadavkami hlásiť všetky podozrenia na nežiaduce reakcie súvisiace s používaním liekov obsahujúcich azitromycín na národné centrum pre spontánne hlásenia na adresu:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie;
Kvetná 11; 825 08 Bratislava 26; tel: + 421 2 507 01 206; fax: + 421 2 507 01 237
e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

Kontaktné údaje spoločnosti

Nežiaduce účinky môžete taktiež nahlásiť aj držiteľovi rozhodnutie o registrácii lieku obsahujúceho azitromycín, pozri kontakt nižšie. Ak budete mať ďalšie otázky alebo potrebovať doplňujúce informácie, obráťte sa, prosím, na:

Spoločnosť	Názov lieku	E-mail	Telefón	Fax
KRKA	Azibiot	info.sk@krka.biz	02/57 10 45 01	02/57 10 45 02
MYLAN	Azithromycin Mylan 500 mg	productsafety.sk@mylan.com	02/32 19 91 00	02/32 14 49 72
PharmaSwiss	Zigilex Zigilex OROTAB	DL-PS- PharmacovigilanceSlovakia@valeant.com	02/32 33 49 00	02/32 33 49 20
SANDOZ d.d. – organizačná zložka	Azithromycin Sandoz	vigilancia.sk@novartis.com	02/50 70 61 11	NA
TEVA Pharmaceutical s Slovakia, s.r.o.	Azatriel Azithromycin Actavis Sumamed Sumamed forte	safety.sk@teva.sk	02/57 26 79 11	02/57 26 79 19
ZENTIVA	Azitrox	Cetra-Rep- Slovaque@sanofi.com	02/33 10 01 00	NA

S pozdravom,



Mgr. Jana Černáková
Pharmacovigilance officer
TEVA Pharmaceuticals Slovakia, s.r.o.

¹Referencia:

Bergeron, Anne, et al. "Effect of Azithromycin on Airflow Decline – Free Survival After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant: The ALLOZITHRO Randomized Clinical Trial." *Jama* 318.6 (2017): 557-566.

