



PharmaS



PLIVA

SANDOZ A Novartis
Division

02.05.2018

Pismo zdravstvenim radnicima o povećanoj stopi recidiva hematoloških maligniteta i smrtnosti kod bolesnika podvrgnutih transplataciji hematopoetskih matičnih stanica (HSCT) liječenih azitromicinom

Poštovani,

u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA), nositelji odobrenja Belupo, lijekovi i kozmetika, Jadran – Galenski Laboratorij d.d., Krka-Farma d.o.o., PharmaS d.o.o., Pliva Hrvatska d.o.o. i Sandoz d.o.o. žele Vas informirati o sljedećem:

Sažetak

- **Kliničko ispitivanje ALLOZITHRO¹, kojim se ispitala dugotrajna primjena azitromicina u svrhu sprečavanja sindroma obliterantnog bronhiolitisa (BOS) u bolesnika podvrgnutih alogenoj transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica (HSCT) zbog hematoloških maligniteta, prijevremeno je prekinuto nakon što je uočen povećan rizik od recidiva u bolesnika liječenih azitromicinom u odnosu na one koji su primali placebo.**
- **Iako nije jasno kako je azitromicin mogao doprinijeti uočenoj višoj stopi hematoloških recidiva, u ispitivanju je zaključeno da dugotrajna izloženost azitromicinu nakon HSCT-a može uključivati rizike koji premašuju očekivane koristi.**
- **Azitromicin nije odobren za profilaksu BOS-a u bolesnika podvrgnutih HSCT-u.**

Dodatne informacije

U francuskom kliničkom ispitivanju pod nazivom ALLOZITHRO „Procjena djelotvornosti azitromicina u sprečavanju sindroma obliterantnog bronhiolitisa nakon alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica" (referentni broj u EudraCT bazi: 2013-000499), naručenom od francuske akademske ustanove koja pripada mreži državnih bolnica u Parizu („Assistance Publique des Hopitaux de Paris"), ispitivalo se hoće li rana, profilaktička primjena azitromicina poboljšati preživljenje bez smanjenja protoka zraka 2 godine nakon HSCT-a.

Plan ispitivanja: Ovo ispitivanje bilo je randomizirano, placebo kontrolirano i provedeno na usporednim skupinama proveden u 19 akademskih transplantacijskih centara u Francuskoj. U ispitivanje su uključeni bolesnici u dobi od 16 ili više godina koji su bili podvrgnuti HSCT-u zbog hematološke malignosti. Razdoblje uključivanja bolesnika trajalo je od veljače 2014. do kolovoza 2015. godine. Ukupno je 480 bolesnika bilo randomizirano na sljedeći način: 243 bolesnika trebalo je

¹Bergeron 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

primati azitromicin (250 mg) 3 puta tjedno tijekom 2 godine; 237 bolesnika trebalo je primati placebo tijekom dvije godine, počevši istodobno kada je počeo režim kondicioniranja. Imunomodulirajući učinci terapije azitromicinom procijenjeni su kod primjene azitromicina za dugotrajnu prevenciju BOS-a.

Glavni ishodi i mjere: Primarna mjera ishoda djelotvornosti u ispitivanju ALLOZITHRO bilo je preživljenje bez smanjenja protoka zraka u 2. godini nakon randomizacije. Glavne sekundarne mjere ishoda bile su ukupno preživljenje i BOS u 2. godini.

Rezultati: Liječenja (azitromicinom/placebom) u sklopu istraživanja ALLOZITHRO prekinuta su 26. prosinca 2016., odnosno, trinaest mjeseci od završetka regrutiranja. Nakon pregleda zasljepljenih podataka, neovisni odbor za praćenje podataka i sigurnosti (DSMB) ustanovio je u svim zasljepljenim skupinama neočekivanu neravnotežu u broju hematoloških recidiva (77 u odnosu na 48 bolesnika, podešeni omjer rizika (95% interval pouzdanosti) = 1,6 (1,12-2,4) za azitromicin i placebo). Analizirani su dostupni podaci do 26. travnja 2017. godine. Autori su zaključili da je među bolesnicima koji su trebali biti podvrgnuti alogenoj transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica za hematološku malignost rana primjena azitromicina kao profilakse rezultirala manjom stopom preživljavanja bez smanjenja protoka zraka u usporedbi s placebom. Autori su napomenuli da su rezultati ograničeni prijevremenim prekidom liječenja u sklopu istraživanja, kao i drugim čimbenicima. Autori su zaključili da potencijal za štetu povezanu s recidivom zahtijeva daljnje istraživanje.

Analiza svih relevantnih dostupnih podataka ne ukazuje na to da se ovaj rizik odnosi na druge populacije bolesnika ili na odobrene indikacije kod kratkotrajne i dugotrajne primjene.

Iako točan mogući mehanizam ostaje neutvrđen te unatoč nedostatku drugih podataka, dokazi iz ovog randomiziranog kliničkog ispitivanja smatraju se dovoljno čvrstim za pretpostavku o mogućoj povezanosti dugotrajne izloženosti azitromicinu (izvan odobrene indikacije) nakon HSCT-a s povećanim rizikom od recidiva hematoloških maligniteta.

Dugotrajna izloženost azitromicinu nakon HSCT-a može uključivati rizike koji premašuju očekivane koristi. U pitanje se dovodi sigurnost profilaktičkog dugotrajnog liječenja azitromicinom u ovoj skupini bolesnika.

Poziv na prijavljivanje nuspojava

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prilikom prijavljivanja sumnji na nuspojave koriste *on-line* obrazac za prijavu nuspojava koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (www.halmed.hr). Iako je ovaj obrazac primarno namijenjen pacijentima, primjenjivati ga mogu i zdravstveni radnici čime se pojednostavljuje proces prijavljivanja sumnji na nuspojave. Prilikom slanja prijave putem *on-line* obrasca, u polju „*Dodatni komentari*“ potrebno je navesti kontakt podatke prijavitelja.

Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane Hrvatske liječničke komore i Hrvatske ljekarničke komore kao i prijave putem obrasca poslanog elektroničkom poštom, poštom ili telefaksom.

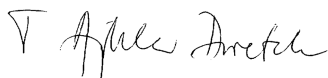
Kontakt podaci nositelja odobrenja

Nositelj odobrenja	Naziv lijeka	Email	Telefon/fax
Belupo, lijekovi i kozmetika d.d.	Azitromicin Belupo	tatjana.ajhler-duretek@belupo.hr , pharmacovigilance@belupo.hr	01/2481-214
Jadran – Galenski Laboratorij d.d.	Makromicin	safety@jgl.hr	051/546 399
KRKA–FARMA d.o.o.	Azibiot	pharmacovigilance.HR@krka.biz	01/6312 100
PharmaS d.o.o.	Azitromicin PharmaS	farmakovigilancija@martifarm.com	01/ 558 8297
PLIVA HRVATSKA d.o.o.	Sumamed, Azimed	safety.croatia@tevapharm.com	01/ 372 4774
Sandoz d.o.o.	Azitromicin Sandoz	prijava.nuspojave@novartis.com	01 6274 220

S poštovanjem,

Mr.sc. Tatjana Ajhler Đuretek, dr. med.

EU odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Belupo, lijekovi i kozmetika d.d.



Karina Vukelić, dr.med.spec.

Odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Jadran – Galenski Laboratorij d.d.



Željka Alar, mr. pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju KRKA – FARMA d.o.o.



Martina Diminić Smetiško, dr.med.dent.

Zamjenica lokalno odgovorne osobe za farmakovigilanciju za PharmaS d.o.o.



Martino Grizelj, dr.med.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za PLIVA Hrvatska d.o.o.



Ana Džoić, mag.biol.mol.; univ.mag.pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Sandoz d.o.o.

