

CAVE!

Informační dopis pro zdravotnické pracovníky

2. května 2018

Azithromycin: zvýšená míra relapsů hematologických malignit a mortality u pacientů po transplantaci hematopoetických kmenových buněk léčených azithromycinem.

Vážená paní doktorko/vážený pane doktore,

Ve spolupráci s Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) a Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) bychom Vás rádi informovali o následujících skutečnostech:

Shrnutí problematiky:

- **Klinická studie ALLOZITHRO¹ zkoumala dlouhodobé použití azithromycinu v prevenci syndromu obliterující bronchiolitidy (BOS) u pacientů, kteří podstoupili allogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (Hematopoietic Stem Cell Transplantation – HSCT) v rámci léčby hematologických malignit. Tato studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšeného rizika relapsů u pacientů užívajících azithromycin v porovnání s pacienty užívajícími placebo.**
- **Přestože není jasné, jakým způsobem může azithromycin přispívat k pozorované zvýšené míře hematologických relapsů v uvedené studii, předpokládá se, že dlouhodobá expozice azithromycinu následně po HSCT může působit rizika, která převažují nad očekávanými benefity léčby.**
- **Azithromycin není schválen k profylaxi BOS u pacientů podstupujících HSCT.**

Další informace o bezpečnostním riziku

Francouzská klinická studie s názvem ALLOZITHRO „Hodnocení účinnosti azithromycinu v prevenci syndromu obliterující bronchiolitidy po allogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk“ (NO EudraCT: 2013-000499) sponzorovaná Francouzským akademickým institutem patřícím do sdružení pařížských nemocnic, „Assistance Publique des Hopitaux de Paris“, zkoumala, zda profylaktické užití azithromycinu zlepší přežití bez poklesu průtoku vzduchu (airflow decline-free survival) po dvou letech po HSCT.

Design studie: Jednalo se o randomizovanou placebem kontrolovanou studii s paralelními skupinami prováděnou v 19 akademických transplantačních centrech ve Francii. Do studie byli zařazeni pacienti ve věku 16 let a starší, kteří podstoupili HSCT z důvodu hematologické malignity. Nábor pacientů probíhal od února 2014 do srpna

2015. Celkem bylo randomizováno 480 pacientů: 243 pacientů užívalo azithromycin (250 mg) třikrát týdně během dvou let; 237 pacientů užívalo placebo během dvou let. Imunomodulační účinky azithromycinu byly hodnoceny během dlouhodobého použití v prevenci BOS.

Hlavní výsledky a měření: Primárním endpointem ve studii ALLOZITHRO bylo přežití bez poklesu průtoku vzduchu po dvou letech po randomizaci. Hlavními sekundárními endpointy byly celkové přežití a syndrom obliterující bronchiolitidy po dvou letech.

Výsledky: Studie ALLOZITHRO (azithromycin/placebo) byla ukončena 26.12.2016, tj. třináct měsíců po ukončení náboru pacientů. Při kontrole zaslepených dat zjistila nezávislá komise pro sledování bezpečnostních údajů (DSMB) neočekávaný rozdíl mezi zaslepenými skupinami v počtu hematologických relapsů (77 versus 48 pacientů, upravené HR (poměr rizik; 95% CI) = 1,6 (1,12 – 2,4) pro azithromycin a placebo). Dostupné údaje byly analyzovány do 26.4.2017. Autoři studie dospěli k závěru, že u pacientů podstupujících allogenní HSCT z důvodu hematologické malignity vede časná profylaktická podávání azithromycinu k horšímu parametru přežití bez poklesu průtoku vzduchu než u placeba. Autoři ovšem upozorňují, že jsou tato zjištění limitována předčasným ukončením studie a také dalšími faktory. Potenciální riziko ve vztahu k relapsům vyžaduje další šetření.

Analýza všech dostupných údajů nenaznačuje, že by se toto riziko týkalo ostatních skupin pacientů nebo schválených indikací pro krátkodobé i dlouhodobé užívání azithromycinu.

Přestože zatím není identifikován přesný potenciální mechanismus a k dispozici nejsou ani jiné podpůrné údaje, jsou důkazy z této randomizované klinické studie považovány za dostatečně průkazné k předpokladu, že dlouhodobá (off-label) expozice azithromycinu následně po HSCT může být spojena se zvýšeným rizikem relapsů hematologických malignit.

Dlouhodobá expozice azithromycinu následně po HSCT může působit rizika, která převýší očekávané benefity. Bezpečnost profylaktické dlouhodobé léčby azithromycinem je proto u této skupiny pacientů zpochybněna.

Hlášení nežádoucích účinků

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné pro hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

Kontaktní údaje na držitele rozhodnutí o registraci

Máte-li nějaké otázky, nebo požadujete-li další informace, použijte prosím následující kontakty:

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Sokolovská 136A, Praha 8

tel.: 251 007 110, fax: 251 007 111, vois@teva.cz, www.teva.cz

Reference:

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.