

2018 m. gegužės 2 d.

Azitromicinas: hematologinių piktybinių susirgimų atkryčio dažnio ir mirštamumo padidėjimas azitromicinu gydytiems pacientams, kuriems atlikta kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija (KKLT)

Gerb. sveikatos priežiūros specialiste,

Sutarus su Europos vaistų agentūra (angl. EMA) ir Valstybine vaistų kontrolės tarnyba prie LR Sveikatos Apsaugos Ministerijos, Teva/ Sicor Biotech UAB visų azitromicino registruotojų vardu nori Jums pateikti šią informaciją:

Santrauka

- **Klinikinis tyrimas ALLOZITHRO¹, kurio metu tirtas ilgalaikis gydymas azitromicinu obliteruojančio bronchiolito sindromo (OBS) profilaktikai po alogeninių kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos (KKLT) dėl hematologinių piktybinių susirgimų, nutrauktas anksčiau laiko dėl padidėjusios atkryčių rizikos, nustatytos azitromiciną vartojusiems pacientams, palyginti su placebo.**
- **Nors azitromicino įtakos pastebėtam hematologinių atkryčių padažnėjimui mechanizmas neaiškus, tyrimo metu padaryta išvada, kad ilgai vartojant azitromiciną po KKLT, rizika gali būti didesnė už tikėtiną naudą.**
- **Azitromicinas neregistruotas OBS profilaktikai pacientams, kuriems atlikta KKLT.**

Susirūpinimą sukėlusios saugumo informacijos pateikimo aplinkybės

Prancūzijoje vykusiame klinikiniam tyrime, pavadintame ALLOZITHRO „Azitromicino veiksmingumo obliteruojančio bronchiolito sindromo profilaktikai po alogeninių kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos vertinimas“ (EudraCT Nr.: 2013-000499), užsakytas Prancūzijos akademinės įstaigos „Assistance publique des hopitaux de Paris“, priklausančios Paryžiaus ligoninėms, tirta, ar ankstyvasis profilaktinis gydymas azitromicinu pagerina išgyvenamumą be oro srauto pablogėjimo 2 metus po KKLT.

Tyrimo struktūra. Tai buvo atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas paralelinių grupių tyrimas, atliktas 19 akademinėse transplantacijos centruose Prancūzijoje. Į jį įtraukti 16 metų arba vyresni pacientai, kuriems dėl hematologinio piktybinio susirgimo atlikta KKLT. Įtraukimo laikotarpis tęsėsi nuo 2014 m. vasario iki 2015 m. rugpjūčio mėn. Iš viso randomizuota 480 pacientų: 243 pacientai 2 metus turėjo 3 kartus per savaitę vartoti azitromiciną (250 mg); 237 pacientai dvejus metus turėjo vartoti placebo, gydymą pradėdant paruošiamojo režimo metu. Imunomoduliacinis azitromicino terapijos poveikis įvertintas vaistą vartojant ilgalaikiai OBS profilaktikai.

Pagrindinės išdavos ir rodikliai. pirminė tyrimo ALLOZITHRO veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be oro srauto pablogėjimo 2 metai po randomizacijos. Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenamumas ir obliteruojančio bronchiolito sindromas po 2 metų.

Rezultatai. ALLOZITHRO tiriamasis gydymas (azitromicinu arba placebo) nutrauktas 2016 m. gruodžio 26 d., t. y. praėjus trylikai mėnesių po įtraukimo į tyrimą pabaigos. Koduotus duomenis peržiūrėjusi nepriklausoma duomenų ir saugumo stebėjimo taryba (angl. *Data and safety monitoring board*, DSMB) nustatė netikėtą hematologinių atkryčių skaičiaus disbalansą tarp koduotų grupių (77 pacientai, palyginti su 48; pritaikytoji azitromicino ir placebo SR (95 % PI) = 1,6 (1,12–2,4)). Išanalizuoti iki 2017 m. balandžio 26 d. turėti duomenys. Autoriai padarė išvadą, kad pacientų, kuriems atlikta alogeninių KKLТ dėl hematologinio piktybinio susirgimo, ankstyvas profilaktinis gydymas azitromicinu susijęs su blogesniu išgyvenamumo be oro srauto pablogėjimo rezultatu negu placebo grupėje. Autoriai pažymėjo, kad dėl ankstyvo tyrimo nutraukimo ir kitų veiksmų radiniai buvo ribotos apimtys. Autoriai padarė išvadą, kad su atkryčiu susijusios žalos galimybė turi būti tiriama toliau.

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.

SUSIRŪPINIMĄ SUKĖLUSIOS SAUGUMO INFORMACIJOS VERTINIMAS

Remiantis visų susijusių prieinamų duomenų analize nemanoma, kad ši rizika kyla ir kitoms pacientų populiacijoms arba vartojant vaisto ilgą arba trumpą laiką patvirtintoms indikacijoms.

Nors tikslus galimas mechanizmas neišaiškintas, o kitų patvirtinančių duomenų nėra, manoma, kad šie atsiktinių imčių klinikiniu tyrimu gauti įrodymai pakankamai svarūs daryti prielaidai, kad ilgalaikis azitromicino (ne pagal indikaciją) vartojimas po KKLТ gali būti susijęs su padidėjusia piktybinių hematologinių susirgimų atkryčių rizika.

Ilgalaikis azitromicino vartojimas po KKLТ gali būti susijęs su rizika, kuri didesnė už tikėtiną naudą. Ilgalaikio profilaktinio gydymo azitromicinu saugumas šiai pacientų grupei abejotinas.

Kvietimas pranešti apie nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, užpildę interneto svetainėje <http://www.vvkt.lt/> esančią formą, ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT 09120 Vilnius), faksu (nemokamu fakso numeriu (8 800) 20 131), elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt), per interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt/>)"

Bendrovių kontaktiniai duomenys

Apie įtariamą nepageidaujamą reakciją taip pat galima pranešti registruotojams pagal išsamią informaciją, nurodytą toliau. Jei turite daugiau klausimų arba reikia papildomos informacijos, kreipkitės:

Bendrovė	Vaisto pavadinimas	E. paštas	Telefonas	Faksas
AB „Grindeks“	Azithromycin Grindeks	info@grindeks.lt	+370 5 2101401	NA
SIA "Ingen Pharma"	Azithromycin Ingen Pharma 500 mg plėvele dengtos tabletės	info@ingenpharma.eu	+371 292 83070	+371 67889534
KRKA	Azibiot	info.lt@krka.biz	+370 5 236 2740	NA

Sandoz	Azithromycin Sandoz 500 mg plėvele dengtos tabletės	Info.lithuania@sandoz.com	+370 5 263 6037	NA
Sanofi	Azitrox	Pharmacovigilance.Lithuania@sanofi.com	+370 5 275 5224	NA
Teva	Azithromycin Teva	info@sicor.lt	+370 5 266 0203	NA
Teva	Sumamed, Sumamed Forte	info@sicor.lt	+370 5 266 0203	NA
Teva	Azithromycin Actavis	info@sicor.lt	+370 5 266 0203	NA

Pagarbiai



Vilma Prialgauskienė
Farmakologinio budrumo specialistė
Teva/Sicor Biotech UAB