



Sadržaj pisma je odobren od strane
Agencije za lijekove i medicinska sredstva (CALIMS)

Podgorica, 14.05.2018.

Pismo zdravstvenim radnicima o povećanoj stopi recidiva hematoloških maligniteta i smrtnosti kod pacijenata podvrgnutih transplantaciji hematopoetskih matičnih ćelija (HSCT) liječenih azitromicinom

Poštovani,

Hemomont d.o.o. , Hemofarm AD Vršac PJ Podgorica i Evropa Lek Pharma d.o.o. Podgorica, kao nosioci dozvole za stavljanje u promet za lijekove koji sadrže azitromicin, u saradnji sa Agencijom za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CALIMS), Vas obavještavaju o sljedećem:

Sažetak

- **Kliničko ispitivanje ALLOZITHRO¹, kojim se ispitivala dugotrajna primjena azitromicina u svrhu prevencije sindroma obliterantnog bronhiolitisa (BOS) kod pacijenata podvrgnutih alogenoj transplantaciji hematopoetskih matičnih ćelija (HSCT) zbog hematoloških maligniteta, prijevremeno je prekinuto nakon što je uočen povećan rizik od recidiva kod pacijenata 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 kod pacijenata podvrgnutih HSCT-u.**

Dodatne informacije

U francuskom kliničkom ispitivanju pod nazivom ALLOZITHRO „*Procjena efikasnosti azitromicina u sprečavanju sindroma obliterantnog bronhiolitisa nakon alogene transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija*“ (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 preživljavanje bez smanjenja protoka vazduha dvije godine nakon HSCT-a.

Plan ispitivanja:

Ovo ispitivanje bilo je randomizirano, placebom kontrolisano i sprovedeno na uporednim grupama u 19 akademskih transplantacijskih centara u Francuskoj. U ispitivanje su bili uključeni pacijenti starosti 16 ili više godina, koji su bili podvrgnuti HSCT-u zbog hematološke malignosti. Razdoblje uključivanja pacijenata trajalo je od februara 2014. do avgusta 2015. godine. Ukupno je 480 pacijenata bilo randomizirano na sljedeći način: 243 pacijenta su trebala da primaju azitromicin (250 mg) 3 puta nedjeljno tokom 2 godine; 237 pacijenata trebali su da primaju placebo tokom dvije godine, počevši

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

istovremeno kada je počeo režim kondicioniranja. Imunomodulirajući efekti terapije azitromicinom procijenjeni su kod primjene azitromicina za dugotrajnu prevenciju BOS-a.

Glavni ishodi i mjere:

Primarna mjera ishoda efikasnosti u ispitivanju ALLOZITHRO bilo je preživljavanje bez smanjenja protoka vazduha u 2. godini nakon randomizacije. Glavne sekundarne mjere ishoda bile su ukupno preživljavanje i BOS u 2. godini.

Rezultati:

Liječenja (azitromicinom/placebom) u sklopu istraživanja ALLOZITHRO prekinuta su 26. decembra 2016., odnosno, 13 mjeseci od završetka regrutovanja. Nakon pregleda slijepih podataka, nezavisni odbor za praćenje podataka i sigurnosti (DSMB) ustanovio je u svim zaslijepljenim grupama neočekivanu neravnotežu u broju hematoloških recidiva (77 u odnosu na 48 pacijenata, podešeni odnos rizika (95% interval pouzdanosti) = 1,6 (1,12-2,4) za azitromicin i placebo). Analizirani su dostupni podaci do 26. aprila 2017. godine. Autori su zaključili da je među pacijentima koji su trebali biti podvrgnuti alogenoj transplantaciji hematopoetskih matičnih ćelija za hematološku malignost rana primjena azitromicina kao profilakse rezultirala manjom stopom preživljavanja bez smanjenja protoka vazduha u poređenju sa placebom. Autori su napomenuli da su rezultati ograničeni prijevremenim prekidom liječenja u sklopu istraživanja, kao i drugim faktorima. Autori su zaključili da potencijal za štetu povezanu s recidivom zahtijeva dalje istraživanje.

Analiza svih relevantnih dostupnih podataka ne ukazuje na to da se ovaj rizik odnosi na druge populacije pacijenata, ili na odobrene indikacije kod kratkotrajne i dugotrajne primjene. Iako tačan mogući mehanizam ostaje neutvrđen, te uprkos nedostatku drugih podataka, dokazi iz ovog randomiziranog kliničkog ispitivanja smatraju se dovoljno čvrstima za pretpostavku o mogućoj povezanosti dugotrajne izloženosti azitromicinu (izvan odobrene indikacije) nakon HSCT-a sa povećanim rizikom od recidiva hematoloških maligniteta.

Dugotrajna izloženost azitromicinu nakon HSCT-a može uključivati rizike koji premašuju očekivane koristi. Bezbjednost profilaktičkog dugotrajnog liječenja azitromicinom kod ove grupe pacijenata se dovodi u pitanje.

Poziv na prijavljivanje neželjenih dejstava

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka prijavite Odjeljenju za farmakovigilancu CALIMS, popunjavanjem obrasca za prijavljivanje neželjenih reakcija na lijekove, koji možete preuzeti sa web portala CALIMS (www.calims.me) i poslati na jedan od sljedećih načina:

Poštom na adresu:

Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore; Bulevar Ivana Crnojevića 64a; 81000 Podgorica

Tel: 020 310 280

Fax: 020 310 581

Elektronskom poštom: nezeljenadejstva@calims.me

Putem IS zdravstvene zaštite: ukoliko Vam je dostupna aplikacija za prijavu neželjenih dejstava.

Putem aplikacije za online prijavu kojoj se pristupa preko web portala CALIMS (www.calims.me).

Kada prijavljujete neželjenu reakciju, molimo Vas da navedete što je moguće više podataka, uključujući podatke o istoriji bolesti, istovremeno primjenjivanim lijekovima i datume ispoljavanja neželjene reakcije i primjene suspektnog lijeka.

Sumnju na neželjeno dejstvo lijekova **Hemomycin, kapsula, tvrda, 250mg, Hemomycin, granule za oralnu suspenziju, 100mg/5ml i 200mg/5ml, Hemomycin, film tableta, 500mg, i Hemomycin, prašak za rastvor za infuziju, 500mg**, zdravstveni radnici mogu prijaviti i zaposlenima u kompaniji Hemofarm AD PJ Podgorica i Hemomont d.o.o. Podgorica, odgovornoj osobi za farmakovigilancu, ili stručnim saradnicima na terenu.

Sumnju na neželjeno dejstvo lijekova **Sumamed®, kapsula, tvrda, 250mg, Sumamed® film tableta, 500 mg, Sumamed®, prašak za oralnu suspenziju 100mg/5ml i Sumamed® Forte, prašak za oralnu suspenziju 200mg/5ml** mogu prijaviti i zaposlenima u kompaniji Evropa Lek Pharma d.o.o. Podgorica, odgovornoj osobi za farmakovigilancu, ili stručnim saradnicima na terenu.

Ukoliko imate pitanja, ili su Vam potrebne dodatne informacije o upotrebi navedenih lijekova, možete kontaktirati Hemofarm AD Vršac PJ Podgorica na broj telefona 020 416 758, ili na e-mail adresu Radmila.Marojević@hemofarm.com i Evropa Lek Pharma d.o.o. Podgorica, na broj telefona 067 212 202, ili na e-mail adresu ana.vucic@elpharma.com.

S poštovanjem,

Radmila Marojević
Odgovorno lice za farmakovigilancu
Hemofarm AD PJ Podgorica
Hemomont D.O.O.

Radmila Marojević
Hemofarm A.D.
POSLOVNA JEDINICA PODGORICA
PODGORICA

Ana Vučić
Odgovorno lice za farmakovigilancu
Evropa Lek Pharma d.o.o. Podgorica

Ana Vučić
