

**Azytromycyna: zwiększona częstość nawrotów nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego i zgonów u leczonych azytromycyną pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych**

Szanowni Państwo,

W porozumieniu z Europejską Agencją Leków (EMA – *European Medicines Agency*) oraz Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych przedstawiciele poniżej wymienionych podmiotów odpowiedzialnych, pragną przekazać następujące informacje:

**Streszczenie**

- **Badanie kliniczne ALLOZITHRO<sup>1</sup>**, w którym oceniano *dlugotrwałe stosowanie azytromycyny w profilaktyce zespołu zarostowego zapalenia oskrzelików (BOS, ang. bronchiolitis obliterans syndrome) u pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, ang. haematopoietic stem cell transplantation) z powodu nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego*, zostało przerwane po stwierdzeniu zwiększonego ryzyka nawrotów tych nowotworów w grupie pacjentów leczonych azytromycyną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.
- **Chociaż nie ustalono, w jaki sposób stosowanie azytromycyny mogłoby przyczynić się do zaobserwowanej w tym badaniu zwiększonej częstości nawrotów nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, stwierdzono, że długotrwała ekspozycja na azytromycynę u pacjentów po HSCT może stwarzać zagrożenia przewyższające oczekiwane korzyści.**
- **Azytromycyna nie jest zarejestrowana do stosowania w profilaktyce zespołu zarostowego zapalenia oskrzelików u pacjentów po HSCT.**

**Informacje na temat omawianej kwestii budzącej obawy o bezpieczeństwo**

W prowadzonym we Francji badaniu klinicznym ALLOZITHRO zatytułowanym „*Ocena skuteczności stosowania azytromycyny w profilaktyce zespołu zarostowego zapalenia oskrzelików po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych*” (Nr EudraCT: 2013-000499) i sponsorowanym przez francuską instytucję akademicką należącą do paryskiej sieci szpitali *Assistance publique des hopitaux de Paris* badano, czy wczesne profilaktyczne stosowanie azytromycyny wydłuży czas przeżycia bez spadku przepływu powietrza w drogach oddechowych 2 lata po HSCT.

**Schemat badania:** Było to randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne prowadzone w grupach równoległych w 19 akademickich ośrodkach transplantologicznych we Francji. Do badania włączono pacjentów w wieku od 16 lat po HSCT z powodu nowotworu złośliwego układu krwiotwórczego. Nabór pacjentów prowadzono od lutego 2014 roku do sierpnia 2015 roku. Łącznie zrandomizowano 480 pacjentów: 243 przydzielono do grupy otrzymującej azytromycynę (250 mg) 3 razy w tygodniu przez 2 lata, a 237 do grupy otrzymującej placebo przez 2 lata, zaczynając od czasu stosowania schematu kondycjonowania. Działanie immunomodulujące azytromycyny oceniano na podstawie jej stosowania w długookresowej profilaktyce zespołu zarostowego zapalenia oskrzelików.

**Główne punkty końcowe i badane zmienne:** Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności w badaniu klinicznym ALLOZITHRO było przeżycie wolne od spadku przepływu powietrza w drogach oddechowych 2 lata po randomizacji. Najważniejszymi drugorzędowymi

punktami końcowymi były całkowite przeżycie i obecność zespołu zarostowego zapalenia oskrzelików po 2 latach.

**Wyniki:** Leczenie w badaniu ALLOZITHRO (azytromycyna/placebo) przerwano 26 grudnia 2016 r., 13 miesięcy po zakończeniu naboru pacjentów. W trakcie analizy zaślepionych danych niezależna komisja ds. monitorowania danych i bezpieczeństwa danych wykryła nieprzewidziane dysproporcje pomiędzy zaślepionymi grupami w liczbie nawrotów nowotworów układu krwiotwórczego (77 pacjentów w grupie otrzymującej azytromycynę i 48 w grupie otrzymującej placebo; skorygowany HR = 1,6; 95% CI: 1,12–2,4). Przeanalizowano wszystkie dostępne dane zgromadzone do 26 kwietnia 2017 r. Autorzy badania stwierdzili, że u pacjentów poddanych allogenicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych z powodu nowotworu układu krwiotwórczego czas przeżycia bez spadku przepływu powietrza w drogach oddechowych jest krótszy u pacjentów otrzymujących profilaktycznie azytromycynę we wczesnym okresie po przeszczepieniu niż u pacjentów otrzymujących placebo. Autorzy podkreślili, że wyniki te są jednak ograniczone z powodu przerwania leczenia prowadzonego w ramach badania oraz z innych powodów, stwierdzając ponadto, że sugerowana w przypadku azytromycyny możliwość wyrządzenia pacjentowi szkody w postaci wywołania nawrotu choroby wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

<sup>1</sup> 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.

## **OCENA KWESTII BUDZĄCEJ OBAWY O BEZPIECZEŃSTWO**

Analiza wszystkich dostępnych danych na ten temat nie wykazała, aby ryzyko to występowało w innych populacjach pacjentów lub w przypadku krótko- i długotrwałego stosowania tego leku w zarejestrowanych wskazaniach.

Chociaż nie udało się na razie ustalić dokładnego potencjalnego mechanizmu prowadzącego do pojawienia się opisanych wyżej działań niepożądanych i brak innych danych potwierdzających, dowody uzyskane we wspomnianym badaniu klinicznym są na tyle mocne, aby można było uznać, że długotrwała ekspozycja na azytromycynę u pacjentów po HSCT (w zastosowaniach pozarejestacyjnych) może przyczyniać się do zwiększonego ryzyka nawrotu nowotworu złośliwego układu krwiotwórczego.

Długotrwała ekspozycja na azytromycynę u pacjentów po HSCT może stwarzać ryzyko przewyższające oczekiwane korzyści. Można w związku z tym poddać w wątpliwość bezpieczeństwo długotrwałego profilaktycznego stosowania azytromycyny w tej grupie pacjentów.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Wszelkie przypadki podejrzenia wystąpienia działania niepożądanego należy zgłaszać zgodnie z zasadami monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych do:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

**Dane kontaktowe firm**

Podejrzewane działania niepożądane można również zgłaszać przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego, korzystając z poniższych danych. W przypadku dalszych pytań lub potrzeby uzyskania dodatkowych informacji prosimy o kontakt:

Nazwa produktu leczniczego	Podmiot odpowiedzialny	Dane kontaktowe
Zetamax, 2 g, granulat o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej	Pfizer Europe MA EEIG	<u>Informacja Medyczna</u> Pfizer Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17 B 02-676 Warszawa Tel.: + 48 22 335 61 00 e-mail: <a href="mailto:medical.info.pl@pfizer.com">medical.info.pl@pfizer.com</a> <u>zgłaszanie działań niepożądanych:</u> e-mail: <a href="mailto:POL.AEReporting@pfizer.com">POL.AEReporting@pfizer.com</a> tel.: +48 22 335 63 26 faks: 00800112-4454
Azibiot, 20mg/ml, 40 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej  Azibiot, 500 mg, tabletki powlekane	Krka, d.d., Novo mesto  Krka Polska Sp. z o.o.	Krka-Polska Sp. z o.o. ul. Równoległa 5 02-235 Warszawa <u>zgłaszanie działań niepożądanych:</u> e-mail: <a href="mailto:Pharmacovigilance.PL@krka.biz">Pharmacovigilance.PL@krka.biz</a> tel.: +48 22 573 75 00 faks: +48 22 573 75 64
Azigen, 250 mg, 500 mg, tabletki powlekane	Generics [UK] Ltd.	Mylan Healthcare Sp. z o.o. ul. Postępu 21B 02-676 Warszawa <u>zgłaszanie działań niepożądanych:</u> e-mail: <a href="mailto:PV.Poland@mylan.com">PV.Poland@mylan.com</a> tel.: +48 22 546 64 00 faks: +48 22 644 68 35
Azimycin, 100 mg/5 ml, 200 mg/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej  Azimycin, 125 mg, 250 mg, 500 mg, tabletki powlekane	Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A.	Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” S.A. ul. Aleksandra Fleminga 2 03-176 Warszawa <u>zgłaszanie działań niepożądanych:</u> e-mail: <a href="mailto:Pharmacovigilance@polfa-tarchomin.com.pl">Pharmacovigilance@polfa-tarchomin.com.pl</a> tel.: +48 22 510 90 25 faks: +48 22 510 90 25
Azithromycin Aurovitas, 250 mg, 500 mg, tabletki powlekane	Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.	Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o. ul. Sokratesa 13D/27 01-909 Warszawa <u>zgłaszanie działań niepożądanych:</u> e-mail: <a href="mailto:pv@aurovitas.pl">pv@aurovitas.pl</a> tel.: +48 22 299 71 60
Azithromycin Genoptim, 250 mg, 500 mg, tabletki powlekane	Synoptis Pharma Sp. z o.o.	Synoptis Pharma Sp. z o.o. ul. Krakowiaków 65 02-255 Warszawa <u>zgłaszanie działań niepożądanych:</u> e-mail: <a href="mailto:infodn@synoptispharma.pl">infodn@synoptispharma.pl</a>

		tel.: +48 22 321 62 40
<p>Azithromycin Teva, 250 mg, 500 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej</p> <p>Oranex, 100 mg/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej</p> <p>Sumamed, 100 mg/5 ml, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej</p> <p>Sumamed, 250 mg, kapsułki twarde</p> <p>Sumamed, 250 mg, 500 mg, 1000 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej</p> <p>Sumamed, 125 mg, 500 mg, tabletki powlekane</p> <p>Sumamed forte, 200 mg/5 ml, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej</p>	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	<p>Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Osmańska 12 02-823 Warszawa</p> <p><u>zgłaszanie działań niepożądanych:</u> e-mail: <a href="mailto:safety.poland@teva.pl">safety.poland@teva.pl</a> tel.: +48 22 345 94 21 faks: +48 22 345 93 01</p>
<p>AzitraLEK, 100 mg/5 ml, 200 mg/5ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej</p> <p>AzitraLEK 250, 250 mg, tabletki powlekane</p> <p>AzitraLEK 500, 500 mg, tabletki powlekane</p>	Sandoz GmbH	<p>Sandoz Polska Sp. z o.o. ul. Domaniewska 50C 02-672 Warszawa</p> <p><u>zgłaszanie działań niepożądanych:</u> e-mail: <a href="mailto:zdarzenia.niepozadane@novartis.com">zdarzenia.niepozadane@novartis.com</a> tel.: +48 22 375 48 80 faks: +48 22 375 47 50</p>
<p>Azitrox 500, 500 mg, tabletki powlekane</p> <p>Azitrox Z, 200 mg/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej</p>	Zentiva, k.s.	<p>Sanofi-Aventis Sp. z o.o. ul. Bonifraterska 17 00-203 Warszawa</p> <p><u>zgłaszanie działań niepożądanych:</u> <a href="http://www.sanofi.pl">www.sanofi.pl</a> tel.: +48 22 280 00 00 faks: +48 22 280 06 03</p>
<p>Azix, 500 mg, tabletki powlekane</p>	ETHIFARM Sp. z o.o. Spółka Komandytowa	<p>SciencePharma ul. Chełmska 30/34 00-725 Warszawa</p> <p><u>zgłaszanie działań niepożądanych:</u> e-mail: <a href="mailto:ethifarm@sciencepharma.pl">ethifarm@sciencepharma.pl</a> tel.: +48 600 85 15 39 tel. 24h: 604 44 66 58</p>

		faks: +48 841 16 71
Azycyna, 200 mg/5 ml, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej  Azycyna, 250 mg, 500 mg, tabletki powlekane	Adamed Sp. z o.o.  Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.	Adamed Sp. z o.o., Pieńków 149 05-152 Czosnów <u>zgłaszanie działań niepożądanych:</u> e-mail: pv@adamed.com.pl tel.: +48 22 732 77 07 faks: +48 22 732 77 61
Azypronal, 500 mg, tabletki powlekane	Vitama S.A.	Vitama S.A. ul. Bonifraterska 17 00-203 Warszawa <u>zgłaszanie działań niepożądanych:</u> e-mail: phv@vitama.pl tel.: +48 22 22 18 110 faks: +48 22 654 77 70 wew. 116
Azytact, 250 mg, 500 mg, tabletki powlekane	TACTICA Pharmaceuticals Sp. z o.o.	TACTICA Pharmaceuticals Sp. z o.o. ul. Generała Bohdana Zielińskiego 22 30-320 Kraków <u>zgłaszanie działań niepożądanych:</u> e-mail: phv@tactica.pl tel.: +48 12 422 04 72 lub tel. automatycznej sekretarki: +48 12 333 79 55 faks: +48 12 422 08 52
Bactrazol, 500 mg, tabletki powlekane	123ratio Sp. z o.o.	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Osmańska 12 02-823 Warszawa <u>zgłaszanie działań niepożądanych:</u> e-mail: safety.poland@teva.pl tel.: +48 22 345 94 21 faks: +48 22 345 93 01
Canbiox, 500 mg, tabletki powlekane	Apotex Europe B.V.	Apotex Polska Sp. z o.o. ul. Ostrobramska 95 04-118 Warszawa <u>zgłaszanie działań niepożądanych:</u> e-mail: med_info@apotex.pl lub drugsafety@apotex.com tel.: +48 22 311 20 00 faks: +48 22 311 20 99
Macromax, 500 mg, tabletki powlekane  Macromax, 20 mg, 100 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej	PharmaSwiss Česká republika s.r.o.	Valeant Pharma Poland Sp. z o.o. ul. Przemysłowa 2 35-959 Rzeszów <u>zgłaszanie działań niepożądanych:</u> e-mail: dzialania.niepozadane@valeant.com tel.: +48 724 182 068 faks: +48 44 789 00 36
Nobaxin, 250 mg, 500 mg, tabletki powlekane	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.

	AM Sp. z o.o.	Aleja Jana Pawła II 80 00-175 Warszawa <u>zgłaszanie działań niepożądanych:</u> e-mail: <a href="mailto:pharmacovigilance@lekam.pl">pharmacovigilance@lekam.pl</a> tel.: +48 22 46 44 570 faks: +48 22 46 44 572
--	---------------	---

Treść niniejszego komunikatu dostępna jest również na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

PREZIS  
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,  
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
  
Grzegorz Cessak