

## **Azitromicina: rată crescută a recidivelor malignităților hematologice și a mortalității la pacienții cu transplant de celule stem hematopoietice (TCSH) tratați cu azitromicină**

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

De comun acord cu Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) și Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, compania Teva dorește să vă informeze cu privire la următoarele:

### **Rezumat**

- **Un studiu clinic ALLOZITHRO<sup>1</sup> care a investigat administrarea pe termen lung a azitromicinei pentru prevenirea sindromului bronșiolitei obliterante la pacienții supuși unui transplant alogenic de celule stem hematopoietice (TCSH) pentru malignități hematologice a fost încheiat prematur după ce a fost observat un risc crescut de recidive la pacienții cărora li se administra azitromicină, comparativ cu placebo.**
- **Deși nu este clar în ce mod ar fi putut azitromicina să contribuie la rata mai mare observată de recidive hematologice, în cadrul studiului, s-a concluzionat că expunerea pe termen lung la azitromicină după TCSH ar putea prezenta riscuri care depășesc beneficiile anticipate.**
- **Azitromicina nu este autorizată pentru profilaxia sindromului bronșiolitei obliterante la pacienții supuși unui TCSH.**

### **Informații referitoare la problema de siguranță**

Studiul clinic francez intitulat ALLOZITHRO „*Evaluarea eficacității azitromicinei pentru prevenirea sindromului bronșiolitei obliterante după transplantul alogenic de celule stem hematopoietice*” (Nr. EudraCT: 2013-000499) sponsorizat de instituția academică franceză aparținând de Spitalele din Paris, „Assistance publique des hopitaux de Paris”, a investigat dacă azitromicina administrată precoce profilactic ar putea să îmbunătățească supraviețuirea fără scăderea fluxului de aer, la 2 ani după TCSH.

*Design-ul studiului:* acest studiu a fost un studiu clinic randomizat, cu grupuri paralele, controlat cu placebo, efectuat în 19 centre academice de transplant din Franța. Pacienții înrolați erau în

---

<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.

vârsta de 16 ani sau peste și au fost supuși unui TCSH din cauza malignităților hematologice. Perioada de înrolare a fost din februarie 2014 până în august 2015. În total au fost randomizați 480 de pacienți: 243 de pacienți trebuiau să primească azitromicină (250 mg) de 3 ori pe săptămână timp de 2 ani; 237 de pacienți trebuiau să primească placebo timp de doi ani, începând din momentul regimului de condiționare. Efectele imunomodulatoare ale tratamentului cu azitromicină au fost evaluate atunci când a fost utilizat pentru prevenirea pe termen lung a sindromului bronșiolitei obliterante.

*Principalele rezultate și măsuri:* criteriul final principal de evaluare a eficacității al studiului ALLOZITHRO a fost supraviețuirea fără scăderea fluxului de aer la 2 ani după randomizare. Criterii finale secundare au fost supraviețuirea globală și sindromul bronșiolitei obliterante la 2 ani.

*Rezultate:* tratamentele din cadrul studiului ALLOZITHRO (azitromicină/placebo) au fost oprite la 26 decembrie 2016, adică la treisprezece luni după finalizarea recrutării. Pe baza analizei datelor „în orb”, comisia independentă de monitorizare a datelor și siguranței (DSMB) a detectat un dezechilibru neașteptat în cadrul grupurilor „în orb” în ceea ce privește numărul recidivelor hematologice (77 față de 48 de pacienți; RR ajustată (Î 95%) = 1,6 (1,12-2,4) pentru azitromicină și placebo). Au fost analizate datele disponibile până la 26 aprilie 2017. Autorii au concluzionat că în rândul pacienților care au fost supuși unui TCSH alogenic pentru malignități hematologice, administrarea precoce de azitromicină ca tratament profilactic a dus la o supraviețuire fără scăderea fluxului de aer mai slabă decât a făcut-o placebo. Autorii au precizat că aceste constatări au fost limitate de încheierea prematură a tratamentului de studiu și de alți factori. Autorii au concluzionat că potențialul de vătămare legat de recidivă necesită investigații suplimentare.

## **Evaluarea problemelor legate de siguranță**

Analiza tuturor datelor relevante disponibile nu sugerează că acest risc se aplică altor grupe de pacienți sau indicațiilor aprobate pentru utilizarea pe termen scurt și lung.

Deși un mecanism potențial exact rămâne neidentificat și în ciuda absenței altor date auxiliare, dovezile din acest studiu clinic randomizat sunt considerate suficient de puternice pentru a presupune că expunerea la azitromicină pe termen lung (în afara indicațiilor aprobate) ulterior efectuării TCSH poate fi asociată cu un risc crescut de recidive ale malignităților hematologice.

Expunerea pe termen lung la azitromicină după TCSH poate include riscuri care depășesc beneficiile anticipate. Siguranța tratamentului profilactic cu azitromicină utilizată pe termen lung la această grupă de pacienți este pusă la îndoială.

## **Apel la raportarea de reacții adverse**

Este important să raportați orice reacție adversă asociată cu administrarea orală a azitromicinei, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale ([www.anm.ro](http://www.anm.ro)), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

**Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale**

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 021 317 11 02

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

[www.anm.ro](http://www.anm.ro)

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

**Teva Pharmaceuticals S.R.L.**

Calea 13 Septembrie nr 90, etaj 9, sector 5, București

Tel: 021 230 65 24

Fax: 021 230 65 23

e-mail: [safety.romania@teva-romania.ro](mailto:safety.romania@teva-romania.ro)

**Coordonatele de contact ale reprezentanței locale a Deținătorului de autorizație de punere pe piață**

Pentru întrebări referitoare la aceste informații sau alte informații suplimentare, vă rugăm să folosiți următoarele date de contact:

Compania	Numele produsului	E-mail	Telefon	Fax
Teva Pharmaceuticals S.R.L.	Sumamed	<a href="mailto:safety.romania@teva-romania.ro">safety.romania@teva-romania.ro</a>	021 230 65 24	021 230 65 23

Cu stimă,

Ana-Maria Cucu  
Assoc. Dir. External Affairs Division

Cristina Corina Pirvulescu  
Local Safety Officer