

Ohutusalaane teabekiri

02. mai 2018

Asitromütsiin: hematoloogiliste pahaloomuliste kasvajate retsidiivide ja suremuse esinemissageduse suurenemine asitromütsiiniga ravitud patsientidel, kellele siirdatakse vereloome tüvirakke

Lugupeetud tervishoiutöötaja

Kooskõlas Euroopa Ravimiameti (EMA), Ravimiametiga ja Teva Pharma B.V.-ga soovime teid teavitada järgmisest.

Kokkuvõte

- **Kliiniline uuring ALLOZITHRO¹, kus uuriti *asitromütsiini pikaajalist kasutamist oblitereeriva bronhioliidi sündroomi ennetamiseks patsientidel, kellele siirdati hematoloogiliste pahaloomuliste kasvajate raviks allogeenseid vereloome tüvirakke, peatati enneaegselt pärast seda, kui asitromütsiiniga ravitute rühmas täheldati retsidiivide tekkeriski suurenemist võrreldes platseeborühmaga.***
- **Ehkki asitromütsiini roll täheldatud hematoloogiliste retsidiivide esinemissageduse suurenemises ei ole selge, jõuti selle uuringu raames järeldusele, et pikaajaline asitromütsiini kasutamine pärast vereloome tüvirakkude siirdamist võib hõlmata riske, mis ületavad oodatava kasu.**
- **Asitromütsiini ei ole lubatud kasutada oblitereeriva bronhioliidi sündroomi profülaktikaks patsientidel, kellele siirdatakse vereloome tüvirakke.**

Taustteave ohutusprobleemi kohta

Prantsusmaal tehtud kliinilises uuringus ALLOZITHRO „*Asitromütsiini efektiivsuse hindamine oblitereeriva bronhioliidi sündroomi ennetamisel allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise järgselt*” (EudraCT nr: 2013-000499), mille sponsoriks oli Pariisi riiklikule haiglasüsteemile kuuluv Prantsusmaa akadeemiline institutsioon *Assistance publique des hopitaux de Paris*, püüti välja selgitada, kas varajane profülaktika asitromütsiiniga parandab hingamisfunktsiooni nõrgenemiseta elulemust kahe aasta möödumisel vereloome tüvirakkude siirdamisest.

Uuringu ülesehitus: randomiseeritud platseebokontrolliga paralleelrühmadega uuring, mis viidi läbi 19 akadeemilises siirdamiskeskuses Prantsusmaal. Uuringusse kaasati 16-aastased või vanemad patsiendid, kelle hematoloogilist pahaloomulist kasvajat raviti vereloome tüvirakkude siirdamisega. Uuringusse registreerimine algas 2014. aasta veebruaris ja lõppes 2015. aasta augustis. Kokku randomiseeriti 480 patsienti: 243 patsiendile määrati kaheks aastaks asitromütsiini

(250 mg) kolm korda nädalas, 237 patsienti said kahe aasta jooksul platseebot; ravi algas ettevalmistava raviskeemi ajal. Hinnati asitromütsiini immunomoduleerivat toimet pikaajalisel kasutamisel oblitereeriva bronhioliidi sündroomi ennetamiseks.

Peamised tulemusnäitajad ja meetmed: uuringu ALLOZITHRO esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli hingamisfunktsiooni nõrgenemiseta elulemus kahe aasta möödumisel randomiseerimisest. Peamised teisesed tulemusnäitajad olid üldine elulemus ja oblitereeriva bronhioliidi sündroomi esinemine kahe aasta möödumisel.

Tulemused: ALLOZITHRO uuringuravi (asitromütsiin/platseebo) peatati 26. detsembril 2016, st kolmteist kuud pärast uuringusse kaasamise lõpetamist. Pärast pimemenetletud andmete ülevaatus tuvastas sõltumatu andme- ja ohutusseire komitee kõigis pimendatud rühmades ootamatu kõrvalekalde hematoloogiliste retsidiivide arvus (77 juhtu asitromütsiinirühmas ja 48 juhtu platseeborühmas, kohandatud riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall) = 1,6 (1,12...2,4)). Analüüsiti kõiki 2017 a 26. aprilli seisuga saadaolevaid andmeid. Autorid järeldasid, et patsientidel, kellele siirdati hematoloogiliste pahaloomuliste kasvajate raviks vereloome tüvirakke, andis asitromütsiini varajane profülaktiline manustamine võrreldes platseeboga halvema hingamisfunktsiooni nõrgenemiseta elulemuse. Autorid täheldasid, et tulemuste tõlgendamine oli uuringuravi enneaegse lõpetamise ja muude tegurite tõttu piiratud. Autorid järeldasid, et retsidiividega seotud võimalikku kahju tuleb põhjalikumalt uurida.

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.

OHUTUSPROBLEEMI HINDAMINE

Kõigi saadaolevate asjakohaste andmete põhjalik analüüs ei anna alust arvata, et see risk võiks kohalduda teistele patsiendirühmadele või nii lühi- kui ka pikaajalisele kasutamisele heakskiidetud näidustustel.

Vaatamata sellele, et täpne potentsiaalne mehhanism on jätkuvalt tuvastamata ja muud toetavad andmed puuduvad, peetakse sellest randomiseeritud kliinilisest uuringust saadud tõendeid piisavaks, et eeldada, et vereloome tüvirakkude siirdamise järgne pikaajaline asitromütsiinravi (väljaspool heakskiidetud näidustust) võib olla seotud hematoloogiliste pahaloomuliste kasvajate retsidiivide tekkeriski suurenemisega.

Asitromütsiini pikaajaline kasutamine pärast vereloome tüvirakkude siirdamist võib hõlmata riske, mis ületavad oodatava kasu. Asitromütsiini pikaajalise profülaktilise kasutamise ohutus selles patsiendirühmas on küsitav.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Mis tahes tõsise kõrvaltoime korral teavitage Ravimiametit www.ravimiamet.ee kaudu.

Ettevõtte kontaktandmed

Teise võimalusena võib kõrvaltoimetest teavitada müügiloo hoidjaid, kelle kontaktandmed on toodud allpool. Kui teil on täiendavaid küsimusi või soovite lisateavet, võtke ühendust:

Ettevõtte	Ravimi nimi	E-post	Telefoninumber	Faksinumber
Grindeks Eesti filiaal	AZITHROMYCIN GRINDEKS	karmo@tft.ee	6 120 205	6 120 331
Krka	Azithromycin Krka	julia.koit@krka.biz	667 1654	-
Sandoz	Azithromycin Sandoz	drugsafety.estonia@novartis.com	665 2400	-
Teva	Sumamed, Sumamed Forte	tevaestonia@teva.ee	661 0801	-
Teva	Azithromycin Actavis	tevaestonia@teva.ee	661 0801	-
Zentiva	Azitrox 500 mg	estonia@sanofi.com	627 34 88	-

Lugupidamisega

Vilma Prialgauskiene
ravimiohutuse spetsialist
Teva Baltics/Sicor Biotech UAB