



Reykjavík, 2. maí 2018

**Azithromycin: aukin tíðni bakslags illkynja blóðsjúkdóma og dánartíðni hjá sjúklingum sem fá azithromycin eftir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (HSCT)**

Ágæti heilbrigðisstarfsmaður,

Í samráði við Lyfjastofnun Evrópu (European Medicines Agency, EMA) og Lyfjastofnun vill Pfizer tilkynna þér um eftirfarandi:

**Samantekt**

- Klínískri rannsókn ALLOZITHRO<sup>1</sup> til að rannsaka *langtíma notkun azithromycins til að fyrirbyggja berkjungastífluheilkenni (bronchiolitis obliterans syndrome, BOS) hjá sjúklingum sem gengust undir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (HSCT) við illkynja blóðsjúkdómi* var hætt snemma eftir að fram kom aukin áhætta á bakslagi hjá sjúklingum sem notuðu azithromycin samanborið við lyfleysu.
- Enda þótt ekki sé ljóst hvernig azithromycin kynni að hafa átt þátt í framkominni hækkaðri tíðni bakslags blóðsjúkdóma í rannsókninni, er niðurstaðan að notkun azithromycins til lengri tíma eftir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (HSCT) geti valdið áhættu sem er meiri en væntanlegur ávinningur.
- Azithromycin er ekki heimilað til fyrirbyggjandi notkunar við berkjungastífluheilkenni (BOS) hjá sjúklingum sem gangast undir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (HSCT).

**Aðdragandi öryggisviðvörðunar**

Í franskri, klínískri rannsókn sem ber heitið ALLOZITHRO „Mat á verkun azithromycins til að koma í veg fyrir berkjungastífluheilkenni eftir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu“ (EudraCT nr.: 2013-000499) sem var styrkt af franskri háskólastofnum sem er hluti af sjúkrahúsum Parísarborgar, „Assistance publique des hopitaux de Paris“, var rannsakað hvort snemmbúin fyrirbyggjandi meðferð með azithromycini gæti bætt lífun án versunar loftflæðis 2 árum eftir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (HSCT).

**Tilhögun rannsókna:** Rannsóknin var slembivalin samanburðarrannsókn með lyfleysu á samhlíða hópum sem fór fram á 19 háskólasjúkrahúsum í Frakklandi. Skráðir sjúklingar voru 16 ára og eldri sem fengu blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu vegna illkynja blóðsjúkdóms.

Skráningartímabilið var frá febrúar 2014 til ágúst 2015. Alls voru 480 sjúklingar slembivaldir: 243 sjúklingar áttu að fá azithromycin (250 mg) þrisvar sinnum í viku í 2 ár; 237 sjúklingar áttu að fá lyfleysu í tvö ár. Meðferðin hófst þegar undirbúningslyfjagjöfin átti sér stað. Metin voru ónæmismótandi áhrif azithromycin meðferðar þegar það er notað til lengri tíma til að koma í veg fyrir berkjungastífluheilkenni (BOS).

**Helstu útkomur og aðgerðir:** Aðallokaviðmið verkunar í ALLOZITHRO rannsókninni var lifun án versnunar loftflæðis 2 árum eftir slembival. Helstu aukalokaviðmið voru heildarlifun og berkjungastífluheilkenni eftir 2 ár.

**Niðurstöður:** ALLOZITHRO rannsóknarmeðferðum (azithromycin/lyfleysa) var hætt 26. desember 2016, þ.e. þrettán mánuðum eftir að skráningu til þátttöku var lokið. Við skoðun blindaðra gagna fann óháða nefndin um gögn og öryggi (DSMB) óvænt ójafnvægi alvarlegra aukaverkana í öllum blinduðum hópum varðandi fjölda bakslaga blóðsjúkdóma (77 á móti 48 sjúklingum; aðlagð hættuhlutfall (HR) (95%CI) = 1,6 (1,12-2,4) fyrir azithromycin og lyfleysu). Fyrirliggjandi gögn til og með 26. apríl 2017 voru greind. Höfundar greinarinnar komust að þeirri niðurstöðu að meðal sjúklinga sem gengust undir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu vegna illkynja blóðsjúkdóma olli snemmbúin gjöf azithromycins lakari lifun án versnandi loftflæðis heldur en lyfleysa. Höfundarnir tóku sérstaklega fram að niðurstöðurnar takmörkuðust af því að rannsókninni var hætt fyrir en áætlað var ásamt öðrum þáttum. Höfundarnir komust að þeirri niðurstöðu að möguleikinn á skaða í tengslum við bakslag þarfnaðist frekari rannsókn.

<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.

## **MAT Á ÖRYGGISVIÐVÖRUN**

Greining á öllum viðkomandi fyrirliggjandi gögnum benda ekki til þess að þessi áhætta eigi við um aðra sjúklingahópa eða um samþykktar ábendingar fyrir notkun til skemmri eða lengri tíma.

Þrátt fyrir að ekki hafi verið borin kennsl á nákvæmlega hugsanlega verkun og þrátt fyrir að ekki liggi fyrir aðrar upplýsingar til stuðnings, eru vísbendingar úr þessari klínísku rannsókn með slembivali taldar nægilega sterkar til þess að gera ráð fyrir því að notkun azithromycins til lengri tíma önnur en samkvæmt meðferðarábendingum eftir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu gæti tengst aukinni hættu á bakslagi á illkynja blóðsjúkdómum.

Notkun azithromycins til lengri tíma eftir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu getur haft í för með sér áhættu sem er meiri en væntanlegur ávinningur. Efasemdir eru um öryggi fyrirbyggjandi notkunar azithromycins til lengri tíma hjá þessum sjúklingahópi.

## Tilkynning aukaverkana

Vinsamlega tilkynnið áfram allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is)

Einnig er hægt að tilkynna ætlaðar aukaverkanir til markaðsleyfishafa með því að nota upplýsingarnar hér fyrir neðan. Ef spurningar vakna eða þörf er á frekari upplýsingum skal hafa samband við:

Fyrirtæki	Heiti lyfs	Netfang	Sími
Pfizer ApS	Zitromax <sup>®</sup>	EUMEDINFO@pfizer.com	+45 4420 1100
Actavis Group PCT ehf.	Azithromycin Actavis	lyfjagat@actavis.com	550 3300
Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH	Azithromycin Eberth	yrsa.thorsteinsdottir@alvogen.com	534 4038
STADA Arzneimittel GmbH	Azithromycin STADA	lyfis@lyfis.is	534 3500

Viðtakendur þessa bréfs eru hvattir til að láta aðra heilbrigðisstarfsmenn vita um bréfið eftir því sem við á.

Virðingarfyllst,



Troels Reiche  
Country Medical Director

Pfizer ApS