

## Comunicación dirigida a profesionales sanitarios

### **Azitromicina: aumento de la tasa de recaídas de neoplasias hematológicas y mortalidad en pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas**

Mayo, 2018

Estimado profesional sanitario:

De acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), los laboratorios farmacéuticos titulares de la autorización de comercialización de los medicamentos que contienen azitromicina desean informarle sobre lo siguiente:

#### **Resumen**

- **El ensayo clínico ALLOZITHRO<sup>1</sup>, que investigaba el uso prolongado de azitromicina para prevenir el síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO) en pacientes que habían sido sometidos a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH) debido a una neoplasia hematológica, ha sido interrumpido prematuramente tras observarse un aumento del riesgo de recaídas en pacientes que recibían azitromicina en comparación con aquellos que recibían placebo.**
- **Aunque no ha podido identificarse con exactitud en este estudio el mecanismo por el que la azitromicina contribuyó al incremento del riesgo de sufrir recaídas de neoplasias hematológicas, se considera que la exposición prolongada a azitromicina después de un TCMH puede incluir riesgos que superan los beneficios .**
- **La azitromicina no está autorizada para la profilaxis del SBO en pacientes sometidos a TCMH.**

#### **Antecedentes sobre este asunto de seguridad**

El ensayo clínico francés ALLOZITHRO «*Evaluation of the efficacy of azithromycin to prevent bronchiolitis obliterans syndrome after allogenic hematopoietic stem cell transplantation*» (N.º EudraCT: 2013-000499) patrocinado por la institución académica francesa perteneciente a los Hospitales de París, «Assistance publique des hôpitaux de Paris», fue diseñado para evaluar si la administración profiláctica temprana de azitromicina mejoraba la supervivencia libre de disminución de la función respiratoria (flujo de aire) 2 años después de la realización de un TCMH.

- **Diseño del estudio:** ensayo aleatorizado, controlado con placebo con grupos en paralelo, realizado en 19 centros académicos de trasplante en Francia, en el que se incluyeron pacientes  $\geq 16$  años sometidos a TCMH tras haber sufrido una neoplasia hematológica. El período de reclutamiento abarcaba desde febrero de 2014 hasta agosto de 2015. Fueron aleatorizados un total de 480 pacientes: 243 debían recibir azitromicina (250 mg) 3 veces por semana durante 2 años; 237 debían recibir placebo durante dos años, comenzando en el momento del régimen de acondicionamiento. Se evaluaron los efectos inmunomoduladores del tratamiento con azitromicina para la prevención a largo plazo del SBO.
- **Objetivos principales del estudio:** El objetivo primario de eficacia fue la supervivencia sin disminución del flujo de aire a los 2 años de la aleatorización. Los principales objetivos secundarios fueron la supervivencia global y el síndrome de bronquiolitis obliterante a los 2 años.
- **Resultados del estudio:** la administración del tratamiento (azitromicina/placebo) finalizó el 26

de diciembre de 2016, es decir, a los trece meses de haber completado el reclutamiento. Tras revisar los datos de forma enmascarada (se analizaron los datos disponibles a fecha 26 de abril de 2017) el comité de supervisión de seguridad de los datos (DSMB) detectó un desequilibrio en el número de recaídas hematológicas (77 frente a 48 pacientes; HR [IC del 95 %] = 1,6 [1,12 - 2,4] para azitromicina y placebo). Los autores concluyeron que, entre los pacientes sometidos a TCMH alogénico tras neoplasias hematológicas, la administración temprana de azitromicina como profilaxis empeoró la supervivencia sin disminución del flujo de aire en relación a placebo. Los autores determinaron que los resultados del estudio se veían limitados, entre otros factores, por la finalización prematura del mismo y concluyeron que el daño potencial asociado a la recaída requería de investigación adicional.

### ***Evaluación sobre seguridad***

El análisis de los datos disponibles no sugiere que este riesgo sea aplicable, ni a otras poblaciones de pacientes, ni a las indicaciones aprobadas en el uso a corto o largo plazo de azitromicina.

Aunque no ha podido identificarse el mecanismo exacto, y a pesar de la ausencia de otros datos que las corroboren, los resultados de este ensayo clínico se consideran lo suficientemente sólidos como para asumir que la exposición prolongada a azitromicina después de un TCMH (uso fuera de indicación) puede estar relacionada con un mayor riesgo de recaída de neoplasias hematológicas.

Los riesgos de la exposición prolongada a azitromicina después de un TCMH pueden ser superiores a los beneficios esperados para el medicamento. Se cuestiona la seguridad del tratamiento profiláctico con azitromicina a largo plazo en esta población de pacientes.

### ***Notificación de sospechas de reacciones adversas***

Recuerde que debe notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada al uso de azitromicina al Sistema Español de Farmacovigilancia a través del Centro Autonómico correspondiente mediante el sistema de Tarjeta Amarilla o bien a través del formulario electrónico disponible en la página web de la AEMPS en el siguiente enlace: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es).

Adicionalmente, puede notificarlas al Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio titular de la autorización correspondiente a través de los datos de contacto abajo incluidos.

### ***Datos de contacto de las compañías***

En caso de duda o de requerir información adicional sobre el contenido de esta comunicación puede ponerse en contacto con el laboratorio titular correspondiente a través de los datos de contacto que figuran a continuación.

Cordialmente,

EMPRESA	PERSONA DE CONTACTO	NOMBRE DEL MEDICAMENTO	CORREO ELECTRÓNICO / TELÉFONO
<b>Pfizer GEP, S.L</b>	<i>Dr. Juan Álvarez Director Médico</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Zitromax 500 mg comprimidos recubiertos con película</li> <li>•Zitromax 250 mg cápsulas duras</li> <li>•Zitromax 250 mg polvo para suspensión oral en sobre</li> <li>•Zitromax 500 mg polvo para suspensión oral en sobre</li> <li>•Zitromax 1000 mg polvo para suspensión oral en sobre</li> <li>•Zitromax 200 mg/5ml mg polvo para suspensión oral en frasco</li> <li>•Zitromax 500 mg polvo para solución para perfusión</li> </ul>	<a href="mailto:ESPAEReporting@pfizer.com">ESPAEReporting@pfizer.com</a> <a href="mailto:EUMedInfo@pfizer.com">EUMedInfo@pfizer.com</a> Tlfn (+34) 91 490 99 00
<b>Almus Farmaceutica, S.A.</b>	<i>Dña. Ana María Mateo Responsable Nacional de Farmacovigilancia</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Azitromicina Almus 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG</li> </ul>	<a href="mailto:amateob@almusfarmaceutica.es">amateob@almusfarmaceutica.es</a> Tlfn (+34) 93 739 72 47
<b>Apotex España, S.L..</b>	<i>Sofía Somoza Regulatory Affairs &amp; Technical Director</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Azitromicina Apotex 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG</li> </ul>	<a href="mailto:ssomozag@apotex.com">ssomozag@apotex.com</a> Tlfn (+34) 91 825 0023
<b>Arafarma Group, S.A.</b>	<i>Carlos Picornell Darder Responsable de Farmacovigilancia/EU-QPPV</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•ARATRO 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral en frasco EFG</li> <li>•ARATRO 500 mg polvo para suspensión oral en sobre EFG</li> <li>•ARATRO 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG</li> </ul>	<a href="mailto:dt@arafarma.com">dt@arafarma.com</a> Tlfn (+34) 949 22 56 22
<b>Aristo Pharma Iberia, S.L.</b>	<i>Begoña Galicia Arranz Qualified Person for Pharmacovigilance (QPPV)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Azitromicina Aristo 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG</li> <li>•Azitromicina Pharmagenus 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG</li> </ul>	<a href="mailto:pharmacovigilance@aristo-iberia.com">pharmacovigilance@aristo-iberia.com</a> Tlfn (+34) 91 655 86 29 Tlfn (+34) 628 250 558
<b>Aurovitas Spain, S.A.U. &amp; Laboratorios Aurobindo, S.L.U.</b>	<i>Mercedes Cerezo Capilla Local responsible person for pharmacovigilance</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Azitromicina Aurovitas 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG</li> <li>•Azitromicina Aurovitas Spain 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG</li> <li>•Azitromicina Aurobindo 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG</li> </ul>	<a href="mailto:Mercedes.cerezo@aurobindo.com">Mercedes.cerezo@aurobindo.com</a> Tlfn (+34) 916308645

EMPRESA	PERSONA DE CONTACTO	NOMBRE DEL MEDICAMENTO	CORREO ELECTRÓNICO /TELÉFONO
<b>Dermogen Farma, S.A.</b>	<i>Carlos Calandria Responsable de Farmacovigilancia</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Azitromicina Benel 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral en frasco EFG</li> <li>•Azitromicina Benel 250 mg polvo para suspensión oral en sobre EFG</li> <li>•Azitromicina Benel 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG</li> <li>•Azitromicina Benel 500 mg polvo para suspensión oral en sobre EFG</li> </ul>	<a href="mailto:farmacovigilancia@farmalider.com">farmacovigilancia@farmalider.com</a> Tlfn (+34) 91 661 23 35
<b>Ges Genericos Españoles Laboratorio, S.A.</b>	<i>Carmen Cortina Directora Médica&amp; EU-QPPV</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Azitromicina G.E.S. 500 mg Polvo para solución para perfusión EFG</li> </ul>	<a href="mailto:farmacovigilancia@genfarma.es">farmacovigilancia@genfarma.es</a> Tlfn (+34) 638 925 366
<b>Industria Química y Farmaceutica Vir, S.A.</b>	<i>Marta Beca QPPV Industria Química y Farmacéutica VIR, S.A.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Azitromicina vir 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG</li> </ul>	<a href="mailto:marta.beca@vir.es">marta.beca@vir.es</a> Tlfn (+34) 91 486 29 90
<b>Kern Pharma, S.L.</b>	<i>Eva Badia Head of Pharmacovigilance / EU-QPPV</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Azitromicina Kern Pharma 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral EFG</li> <li>•Azitromicina Kern Pharma 250 mg polvo para suspensión oral en sobre EFG</li> <li>•Azitromicina Kern Pharma 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG</li> <li>•Azitromicina Kern Pharma 500 mg polvo para suspensión oral en sobre EFG</li> </ul>	<a href="mailto:farmacovigilancia@kernpharma.com">farmacovigilancia@kernpharma.com</a> Tlfn (+34) 93 700 2525
<b>Korhispana S.L.</b>	<i>Laura Flórez Head of Pharmacovigilance / EU-QPPV</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Azitromicina Korhispana 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG (azitromicina dihidrato)</li> </ul>	<a href="mailto:drug.safety@qualitecfarma.com">drug.safety@qualitecfarma.com</a> Tlfn (+34) 91 3728 399
<b>Krka Farmaceutica, S.L.</b>	<i>Lucía San Miguel Amelivia Local responsible person for pharmacovigilance</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Azitromicina Krka 200 Mg/5 MI Polvo Para Suspensión Oral EFG</li> <li>•Azitromicina Krka 250 Mg Comprimidos Recubiertos Con Película EFG</li> <li>•Azitromicina Krka 500 Mg Comprimidos Recubiertos Con Película EFG</li> </ul>	<a href="mailto:Regulatory.ES@krka.biz">Regulatory.ES@krka.biz</a> Tlfn (+34) 91 1610 381
<b>Laboratorios Thea, S.A.</b>	<i>Mireia Nadal Responsable Local de Farmacovigilancia</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•AZYDROP 15 mg/g colirio en solución en envase unidosis</li> </ul>	<a href="mailto:farmacovigilancia@theapharma.com">farmacovigilancia@theapharma.com</a> Tlfn (+34) 93 476 68 10

EMPRESA	PERSONA DE CONTACTO	NOMBRE DEL MEDICAMENTO	CORREO ELECTRÓNICO / TELÉFONO
<b>Laboratorio Stada, S.L.</b>	<i>Daniel Magdaleno Urrutia Responsable de Farmacovigilancia</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Azitromicina STADA 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG</li> <li>•Azitromicina STADA 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral en frasco EFG</li> </ul>	<a href="mailto:farmacovigilancia@stada.es">farmacovigilancia@stada.es</a> Tlfn (+34) 93 473 88 89
<b>Laboratorios Alter, S.A.</b>	<i>Mª Antonia Glez Morales Jefe Departamento Médico y QPPV</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Azitromicina alter 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG</li> <li>•Azitromicina alter 500 mg granulado para suspensión oral EFG</li> </ul>	<a href="mailto:magonzalezm@alter.es">magonzalezm@alter.es</a> Tlfn (+34) 91 343 33 21
<b>Laboratorios Bluepharma S.L</b>	<i>Rosa Pardina Clar Directora Técnica</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Azitromicina Bluepharma 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG</li> </ul>	<a href="mailto:rosa.pardina@bluepharmagroup.com">rosa.pardina@bluepharmagroup.com</a> Tlfn (+34) 931 820 333
<b>Laboratorios Cinfa, S.A.</b>	<i>Olga Mariscal Fernández European Qualified Person for Pharmacovigilance</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Azitromicina Cinfa 500mg comprimidos recubiertos con película EFG</li> <li>•Azitromicina Cinfa 500mg polvo para suspensión oral EFG</li> </ul>	<a href="mailto:farmacovigilancia@cinfa.com">farmacovigilancia@cinfa.com</a> Tlfn (+34) 902 115 882
<b>Laboratorios Combix, S.L.U.</b>	<i>Ana I. Solórzano Casado Responsable de Farmacovigilancia/ EU QPPV</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Azitromicina Combix 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG</li> </ul>	<a href="mailto:farmacovigilancia@combix.es">farmacovigilancia@combix.es</a> Tlfn (+34) 91 490 4251
<b>Laboratorios Normon, S.A.</b>	<i>Carlos Govantes Responsable de Farmacovigilancia</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Azitromicina NORMON 500 mg polvo para suspensión oral en sobre EFG</li> <li>•Azitromicina NORMON 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG</li> <li>•Azitromicina NORMON 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral en frasco EFG</li> </ul>	<a href="mailto:farmacovigilancia@normon.com">farmacovigilancia@normon.com</a> Tlfn (+34) 91 806 52 40
<b>Laboratorios Ranbaxy, S.L.</b>	<i>Rosa Orihuela Responsable local de Farmacovigilancia</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Azitromicina Ranbaxy 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG</li> </ul>	<a href="mailto:rosa.orihuela@sunpharma.com">rosa.orihuela@sunpharma.com</a> Tlfn (+34) 93 342 78 90
<b>Mabo-Farma, S.A.</b>	<i>Álvaro Torner Responsable de Farmacovigilancia (QPPV)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Azitromicina MABO 500 mg polvo para suspensión oral en sobre EFG</li> <li>•Azitromicina MABO 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG</li> </ul>	<a href="mailto:drugsafety@mabofarma.com">drugsafety@mabofarma.com</a> <a href="mailto:a.torner@mabofarma.com">a.torner@mabofarma.com</a> Tlfn (+34) 91 037 64 85 Tlfn (+34) 695 20 56 00

EMPRESA	PERSONA DE CONTACTO	NOMBRE DEL MEDICAMENTO	CORREO ELECTRÓNICO / TELÉFONO
<b>Mylan Pharmaceuticals, S.L.</b>	<i>Mariona Lería Gelabert Local Pharmacovigilance Contact Person And Medical Department Head</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Azitromicina Mylan 500 Mg Polvo para suspensión oral en sobre EFG</li> <li>•Azitromicina Mylan 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG</li> <li>•Azitromicina Mylan 200 mg/5 MI polvo para suspensión oral EFG</li> </ul>	<a href="mailto:Phvg.Spain@Mylan.Com">Phvg.Spain@Mylan.Com</a> Tlfn (+34) 91 3939 157
<b>Pensa Pharma, S.A.U.</b>	<i>Neus Gascón Roche Directora de Seguridad de Medicamentos y Farmacovigilancia</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Azitromicina Pensa 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG</li> <li>•Azitromicina Pensa 500 mg granulado para suspensión oral EFG</li> </ul>	<a href="mailto:pharmacovigilance@esteve.es">pharmacovigilance@esteve.es</a> 34 93 446 63 24
<b>Qualigen, S.L</b>	<i>Carmen Arques Martinez QPPV</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Azitromicina Qualigen 200 mg/ 5 ml polvo para suspensión oral EFG</li> <li>•Azitromicina Qualigen 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG</li> </ul>	<a href="mailto:carques@azierta.eu">carques@azierta.eu</a> <a href="mailto:pvlesvi@azierta.eu">pvlesvi@azierta.eu</a> Tlfn (+34) 665030369
<b>Ratiopharm España, S.A.</b>	<i>Regina Romero Director Pharmacovigilance, Cluster Spain &amp; Portugal</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Azitromicina ratio 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral en frasco EFG</li> <li>•Azitromicina ratio 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG</li> <li>•Azitromicina ratiopharm 250 mg comprimidos dispersables</li> <li>•Azitromicina ratiopharm 500 mg comprimidos dispersables EFG</li> <li>•Azitromicina ratiopharm 250 mg polvo para suspensión oral en sobre EFG</li> <li>•Azitromicina ratiopharm 500 mg polvo para suspensión oral en sobre EFG</li> </ul>	<a href="mailto:safety.spain@tevaeu.com">safety.spain@tevaeu.com</a> Tlfn (+34) 91 535 91 80
<b>Sandoz Farmaceutica, S.A.</b>	<i>Alberto Duque Oliart (Responsable de Farmacovigilancia) Country Patient Safety Head</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Azitromicina Sandoz 250 mg polvo para suspensión oral en sobre EFG</li> <li>•Azitromicina Sandoz 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG</li> <li>•Azitromicina Sandoz 500 mg polvo para suspensión oral en sobre EFG</li> <li>•Azitromicina Sandoz 200 mg/ 5 ml polvo para suspensión EFG</li> </ul>	<a href="mailto:spain.safety@novartis.com">spain.safety@novartis.com</a> Tlfn (+34) 900 35 30 36
<b>Tarbis Farma, S.L.</b>	<i>Albert Garcia Responsable de Farmacovigilancia I/EU-QPPV</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Azitromicina Tarbis 40 mg/ ml polvo para suspensión oral en frasco EFG</li> <li>•Azitromicina Tarbis 250 mg polvo para suspensión oral en sobre EFG</li> <li>•Azitromicina Tarbis 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG</li> <li>•Azitromicina Tarbis 500 mg polvo para suspensión oral en sobre EFG</li> </ul>	<a href="mailto:pharmacovigilance@ferrer.com">pharmacovigilance@ferrer.com</a> Tlfn (+34) 93 600 37 00

EMPRESA	PERSONA DE CONTACTO	NOMBRE DEL MEDICAMENTO	CORREO ELECTRÓNICO / TELÉFONO
<b>Tecnimed España Industria Farmaceutica, S.A.</b>	<i>Augusto Filipe Director Médico / EU-QPPV</i>	•Azitromicina TecniGen 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG.	<a href="mailto:dmed.fv@tecnimede.pt">dmed.fv@tecnimede.pt</a> Tlfn.: (+351) 210 414119
<b>Teva pharma S.L.U.</b>	<i>Regina Romero Director Pharmacovigilance, Cluster Spain &amp; Portugal</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Azitromicina Teva 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral EFG</li> <li>Azitromicina Teva 250 mg comprimidos EFG</li> <li>Azitromicina Teva 250 mg comprimidos dispersables</li> <li>•Azitromicina Teva 250 mg polvo para suspensión oral en sobres EFG</li> <li>•Azitromicina Teva 500 mg comprimidos EFG</li> <li>•Azitromicina Teva 500 mg comprimidos dispersables EFG</li> <li>•Azitromicina Teva 500 mg polvo para suspensión oral en sobres EFG</li> </ul>	<a href="mailto:safety.spain@tevaeu.com">safety.spain@tevaeu.com</a> Tlfn (+34) 91 535 91 80

<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.