

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Azacitidin STADA Arzneimittel 25 mg/ml prašek za suspenzijo za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

100 mg viala:

Ena viala vsebuje 100 mg azacitidina. Po rekonstituciji vsebuje 1 ml suspenzije 25 mg azacitidina.

150 mg viala:

Ena viala vsebuje 150 mg azacitidina. Po rekonstituciji vsebuje 1 ml suspenzije 25 mg azacitidina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za suspenzijo za injiciranje
Bel liofiliziran prašek ali prašek v obliki pogače.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Azacitidin STADA Arzneimittel je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov, ki niso primerni za presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC; HSCT - Haematopoietic Stem Cell Transplantation) s/z:

- mielodisplastičnimi sindromi (MDS - MyeloDysplastic Syndromes) opredeljenimi z vmesno stopnjo 2 ali veliko stopnjo tveganja po Mednarodnem prognostičnem sistemu ocenjevanja (IPSS - International Prognostic Scoring System),
- kronično mielomonocitno levkemijo (KMML; CMML - Chronic MyeloMonocytic Leukaemia) z 10-29 % blastnih celic kostnega mozga brez mieloproliferativne bolezni,
- akutno mieloično levkemijo (AML - Acute Myeloid Leukaemia) z 20-30 % blastnih celic in displazijo več celičnih linij po razvrstitvi Svetovne zdravstvene organizacije (SZO; WHO - World Health Organisation),
- AML z > 30 % blastnih celic v kostnem mozgu po razvrstitvi SZO.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z azacitidinom mora uvesti in spremljati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo kemoterapevtskih zdravil. Bolnikom je treba pred začetkom kemoterapije dati antiemetike proti navzei in bruhanju.

Odmerjanje

Priporočen začetni odmerek za prvi cikel zdravljenja je za vse bolnike, ne glede na izhodiščne hematološke laboratorijske vrednosti, 75 mg/m² površine telesa (BSA - Body Surface Area), injicirano

subkutano enkrat na dan 7 dni, ki jim sledi 21-dnevno obdobje mirovanja (brez dajanja zdravila) (28-dnevni cikel zdravljenja).

Priporočeno je, da se bolnike zdravi vsaj 6 ciklov. Zdravljenje je treba nadaljevati tako dolgo, dokler bolniku koristi ali dokler bolezen ne napreduje.

Pri bolnikih je treba spremljati hematološki odziv/toksičnost in toksičnost za ledvice (glejte poglavje 4.4); morda bo treba začetek naslednjega cikla prestaviti (zakasniti) ali odmerek zmanjšati, kot je opisano spodaj.

Zdravila Azacitidin STADA Arzneimittel se ne sme prosto zamenjevati s peroralnim azacitidinom. Zaradi razlik v izpostavljenosti se priporočila glede velikosti odmerka in razporeda odmerjanja za peroralni azacitidin razlikujejo od tistih za azacitidin za injiciranje. Zdravstvenim delavcem se priporoča, da preverijo ime zdravila, odmerek in način uporabe.

Laboratorijske preiskave

Pred začetkom zdravljenja in pred vsakim ciklom zdravljenja je treba izvesti preiskave delovanja jeter in določiti vrednosti serumskega kreatinina in serumskega hidrogenkarbonata. Kompletno krvno sliko je treba pridobiti pred začetkom zdravljenja in po potrebi za spremljanje odziva in toksičnosti, najmanj pa pred vsakim ciklom zdravljenja.

Prilagoditev odmerka zaradi hematološke toksičnosti

Hematološka toksičnost je opredeljena kot najnižje število celic (najnižja točka) v zadevnem ciklu, če je število trombocitov $\leq 50,0 \times 10^9/l$ in/ali je absolutno število nevtrofilcev (ANC – Absolute Neutrophil Count) $\leq 1 \times 10^9/l$.

Obnovitev (vrnitev na normalne vrednosti) je opredeljena kot porast celične linije/celičnih linij, pri katerih so opazili hematološko toksičnost, za vsaj polovico absolutne razlike med številom v najnižji točki in izhodiščnim številom plus število v najnižji točki (tj. število krvnih celic ob obnovitvi \geq število v najnižji točki + $(0,5 \times [$ izhodiščno število – število v najnižji točki])).

Bolniki, pri katerih pred prvim zdravljenjem izhodiščno število krvnih celic ni zmanjšano (tj. število levkocitov (WBC – White Blood Cells) $\geq 3,0 \times 10^9/l$ in ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$, ter trombocitov $\geq 75,0 \times 10^9/l$)

Če se po zdravljenju z azacitidinom opazi hematološka toksičnost, je treba naslednji cikel zdravljenja prestaviti do obnovitve števila trombocitov in ANC. Če pride do obnovitve v 14 dneh, ni treba prilagajati odmerka. Če pa v 14 dneh ne pride do obnovitve, je treba odmerek zmanjšati v skladu z naslednjo tabelo. Po spremembi odmerka mora dolžina cikla ponovno znašati 28 dni.

Število v najnižji točki na cikel		Odmerek v naslednjem ciklu, če ni obnovitve* v 14 dneh (%)
ANC ($\times 10^9/l$)	Trombociti ($\times 10^9/l$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50 %
$> 1,0$	$> 50,0$	100 %

*Obnovitev = število \geq število v najnižji točki + $(0,5 \times [$ izhodiščno število – število v najnižji točki])

Bolniki, pri katerih je pred prvim zdravljenjem zmanjšano izhodiščno število krvnih celic (tj. število levkocitov $< 3,0 \times 10^9/l$ ali ANC $< 1,5 \times 10^9/l$ ali trombocitov $< 75,0 \times 10^9/l$)

Po zdravljenju z azacitidinom se naslednjega cikla ne sme prestaviti in prilagajati odmerka, če je zmanjšanje števila levkocitov ali ANC ali trombocitov ≤ 50 % od stanja pred zdravljenjem ali pa če je zmanjšanje večje kot 50 %, vendar s sočasnim izboljšanjem v diferenciaciji katerekoli celične linije.

Če je zmanjšanje števila levkocitov ali ANC ali trombocitov večje od 50 % od stanja pred zdravljenjem in ni izboljšanja v diferenciaciji celične linije, je treba naslednji cikel zdravljenja z azacitidinom prestaviti do obnovitve števila trombocitov in ANC. Če pride do obnovitve v 14 dneh, ni treba prilagajati odmerka. Če v 14 dneh ne pride do obnovitve, je treba določiti celularnost kostnega

mozga. Če je celularnost kostnega mozga > 50 %, ni treba prilagajati odmerka. Če je celularnost kostnega mozga ≤ 50 %, je treba zdravljenje preložiti in odmerek zmanjšati v skladu z naslednjo tabelo:

Celularnost kostnega mozga	Odmerek v naslednjem ciklu, če ni obnovitve v 14 dneh po ciklu (%)	
	Obnovitev* ≤ 21 dni	Obnovitev* > 21 dni
15-50 %	100 %	50 %
< 15 %	100 %	33 %

*Obnovitev = število ≥ število v najnižji točki + (0,5 x [izhodiščno število – število v najnižji točki])

Po spremembi odmerka mora dolžina naslednjega cikla ponovno znašati 28 dni.

Posebne populacije

Starejši

Ni priporočil o posebnih prilagajanjih odmerka za starejše ljudi. Ker je pri starejših bolnikih večja verjetnost zmanjšane ledvične funkcije, je morda koristno spremljati delovanje ledvic.

Bolniki z ledvično okvaro

Azacitidin lahko dajemo bolnikom z ledvično okvaro brez začetne prilagoditve odmerka (glejte poglavje 5.2). Če pride do nepojasnjene zmanjšanja ravni serumskega hidrogenkarbonata na manj kot 20 mmol/l, je treba odmerek v naslednjem ciklu zmanjšati za 50 %. Če pride do nepojasnjenih zvišanj serumskega kreatinina ali dušika sečnine v krvi (BUN - Blood Urea Nitrogen) za ≥ 2-krat nad izhodiščnimi vrednostmi in nad zgornjo mejo normalne vrednosti (ULN - Upper Limit of Normal), je treba naslednji cikel preložiti, dokler se vrednosti ne vrnejo na normalne ali izhodiščne, odmerek pa je treba v naslednjem ciklu zdravljenja zmanjšati za 50 % (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z jetrno okvaro

Formalnih študij pri bolnikih z jetrno okvaro niso izvedli (glejte poglavje 4.4). Bolnike s hudo okvaro jeter je treba skrbno spremljati glede morebitnega pojava neželenih dogodkov. Pri bolnikih z jetrno okvaro posebne prilagoditve začetnega odmerka pred začetkom zdravljenja niso priporočljive; kasnejše prilagoditve odmerka naj temeljijo na hematoloških laboratorijskih vrednostih. Azacitidin je kontraindiciran pri bolnikih z napredujočo obliko malignih jetrnih tumorjev (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost azacitidina pri otrocih, starih od 0 do 17 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče podati.

Način uporabe

Rekonstituirano zdravilo Azacitidin STADA Arzneimittel je treba injicirati subkutano (pod kožo) (iglo vstavite pod kotom 45-90°) z iglo velikosti 25 G v nadlaket, stegno ali trebuh.

Mesta injiciranja je treba menjavati. Nove injekcije je treba dati vsaj 2,5 cm od prejšnjega mesta injiciranja in nikoli na predel, ki je občutljiv, poškodovan (s podplutbo), pordel ali otrdel.

Po rekonstituciji suspenzije ne smete filtrirati. Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Napredujoča oblika malignih jetrnih tumorjev (glejte poglavje 4.4).

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hematološka toksičnost

Zdravljenje z azacitidinom je povezano z anemijo, nevtropenijo in trombocitopenijo, še zlasti v prvih 2 ciklih (glejte poglavje 4.8). Celotno krvno sliko je po potrebi treba pridobiti za spremljanje odziva in toksičnosti, toda vsaj pred vsakim ciklom zdravljenja. Po dajanju priporočenega odmerka v prvem ciklu je treba odmerke za naslednje cikle zmanjšati ali uporabo prestaviti na podlagi števila krvnih celic v najnižji točki in hematološkega odziva (glejte poglavje 4.2). Bolnike je treba opozoriti, da morajo takoj poročati primere zvišane telesne temperature. Bolnike in zdravnike je treba tudi opozoriti, da naj bodo pozorni na znake in simptome krvavitve.

Okvara jeter

Formalnih študij pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli. Med zdravljenjem z azacitidinom so poročali o progresivni jetrni komi in smrti bolnikov, ki so imeli obširno tumorsko breme zaradi metastatske bolezni, še zlasti pri bolnikih z izhodiščnim serumskim albuminom < 30 g/l. Azacitidin je kontraindiciran pri bolnikih z napredovalo obliko malignih jetrnih tumorjev (glejte poglavje 4.3).

Okvara ledvic

Poročali so o ledvičnih nepravilnostih, ki segajo od zvišanega serumskega kreatinina do ledvične odpovedi in smrti, pri bolnikih, zdravljenih z intravensko danim azacitidinom v kombinaciji z drugimi kemoterapevtskimi zdravili. Poleg tega se je pri 5 osebah s kronično mieloično levkemijo (KML; CML - Chronic Myelogenous Leukaemia), ki so jih zdravili z azacitidinom in etopozidom, razvila renalna tubulna acidoza, opredeljena kot znižanje serumskega hidrogenkarbonata na < 20 mmol/l v povezavi z alkalnim urinom in hipokaliemijo (serumski kalij < 3 mmol/l). Če pride do nepojasnjene znižanja serumskega hidrogenkarbonata (< 20 mmol/l) ali zvišanja serumskega kreatinina ali BUN, je treba odmerke zmanjšati ali uporabo preložiti (glejte poglavje 4.2).

Bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma obvestijo svojega zdravstvenega delavca o oliguriji in anuriji.

Čeprav niso opazili klinično pomembnih razlik v pogostnosti neželenih učinkov pri osebah z normalno ledvično funkcijo v primerjavi s tistimi z okvaro ledvic, je treba bolnike z okvaro ledvic skrbno spremljati glede morebitnega pojava toksičnosti, saj se azacitidin in/ali njegovi presnovki primarno izločajo skozi ledvice (glejte poglavje 4.2).

Laboratorijske preiskave

Pred začetkom zdravljenja in pred vsakim ciklom zdravljenja je treba izvesti teste za oceno delovanja jeter in določiti vrednosti serumskega kreatinina in serumskega hidrogenkarbonata. Celotno krvno sliko je treba pridobiti pred začetkom zdravljenja in po potrebi za spremljanje odziva in toksičnosti, najmanj pa pred vsakim ciklom zdravljenja, glejte tudi poglavje 4.8.

Bolezni srca in pljuč

Bolniki z anamnezo hudega kongestivnega srčnega popuščanja, klinično nestabilne bolezni srca ali bolezni pljuč so bili iz ključnih registracijskih študij (AZA PH GL 2003 CL 001 in AZA-AML-001) izločeni, zato varnost in učinkovitost azacitidina pri teh bolnikih nista bili dokazani. Novejši podatki iz klinične študije pri bolnikih z znano anamnezo kardiovaskularnih ali pljučnih bolezni so pokazali značilno povišano incidenco srčnih dogodkov pri uporabi azacitidina (glejte poglavje 4.8). Zato je pri predpisovanju azacitidina tem bolnikom priporočljiva previdnost. Razmisliti je treba o kardiopulmonarni oceni pred zdravljenjem in med njim.

Nekrotizirajoči fasciitis

Pri bolnikih, zdravljenih z azacitidinom, so poročali o nekrotizirajočem fasciitisu, vključno s smrtnimi primeri. Pri bolnikih, pri katerih se razvije nekrotizirajoči fasciitis, je treba zdravljenje z azacitidinom ukiniti in takoj začeti ustrezno zdravljenje.

Sindrom tumorske lize

Bolniki s tveganjem za pojav sindroma tumorske lize so bolniki, ki imajo pred zdravljenjem veliko tumorsko breme. Te bolnike je treba skrbno spremljati in pri njih uvesti ustrezne previdnostne ukrepe.

Sindrom diferenciacije

Pri bolnikih, ki so prejeli azacitidin za injiciranje, so poročali o primerih sindroma diferenciacije (imenovanem tudi sindrom retinojske kisline). Sindrom diferenciacije je lahko smrten; simptomi in klinične ugotovitve vključujejo dihalno stisko, pljučne infiltrate, zvišano telesno temperaturo, izpuščaj, pljučni edem, periferni edem, hitro pridobivanje telesne mase, plevralne izlive, perikardialne izlive, hipotenzijo in motnje delovanja ledvic (glejte poglavje 4.8). Ob prvem pojavu simptomov ali znakov sindroma diferenciacije, je treba razmisliti o i.v. zdravljenju z velikimi odmerki kortikosteroidov in spremljanju hemodinamike. Razmisliti je treba o začasni prekinitvi zdravljenja z azacitidinom za injiciranje, dokler simptomi ne izzvenijo, ob ponovni uvedbi zdravljenja pa je potrebna previdnost.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Podatki *in vitro* kažejo, da presnove azacitidina ne posredujejo izoenzimi citokroma P450 (CYPs), UDP-glukuronoziltransferaze (UGTs), sulfotransferaze (SULTs) in glutation S-transferaze (GSTs); zato ni verjetno, da bi prišlo do interakcij, povezanih s temi presnovnimi encimi *in vivo*.

Klinično pomembni zaviralni ali spodbujevalni učinki azacitidina na encime citokroma P450 niso verjetni (glejte poglavje 5.2).

Formalnih kliničnih študij medsebojnega delovanja zdravil z azacitidinom niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi / Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati zanesljivo kontracepcijo med zdravljenjem in še najmanj 6 mesecev po zdravljenju. Moške je treba opozoriti, da naj v času zdravljenja ne zaplodijo otroka in da morajo med zdravljenjem in še najmanj 3 mesece po njem uporabljati zanesljivo kontracepcijo.

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi azacitidina pri nosečnicah. Študije na miših so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Na podlagi rezultatov študij na živalih in njegovega mehanizma delovanja se azacitidina ne sme uporabljati med nosečnostjo, še zlasti ne v prvem trimesečju, razen če je to nujno potrebno. V vsakem posameznem primeru je treba pretehtati prednosti zdravljenja glede na možna tveganja za plod.

Dojenje

Ni znano, če se azacitidin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Zaradi možnih resnih neželenih učinkov pri dojenih otrocih je dojenje med zdravljenjem z azacitidinom kontraindicirano.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu azacitidina na plodnost pri ljudeh. Pri živalih so dokumentirane neželene reakcije pri uporabi azacitidina na plodnost samcev (glejte poglavje 5.3). Bolnikom moškega spola je treba pred začetkom zdravljenja svetovati, da naj gredo na posvet o shranitvi semenske tekočine.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Azacitidin ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri uporabi azacitidina so poročali o utrujenosti. Zato je pri vožnji ali upravljanju strojev priporočljiva previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Odrasla populacija z MDS, KMML in AML (20-30 % blastnih celic v kostnem mozgu)

Neželeni učinki, ki so morda ali verjetno povezani z uporabo azacitidina, so se pojavili pri 97 % bolnikov.

Najbolj pogosta resna neželena učinka, opažena v ključni študiji (AZA PH GL 2003 CL 001), sta bila febrilna nevtropenija (8,0 %) in anemija (2,3 %), o katerima so poročali tudi v podpornih študijah (CALGB 9221 in CALGB 8921). Drugi resni neželeni učinki v teh 3 študijah so zajemali okužbe, na primer nevtropenično sepso (0,8 %) in pljučnico (2,5 %) (nekateri s smrtnim izidom), trombocitopenijo (3,5 %), preobčutljivostne reakcije (0,25 %) in hemoragične dogodke (npr. možganska krvavitev [0,5 %], gastrointestinalna krvavitev [0,8 %] in intrakranialna krvavitev [0,5 %]).

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali v zvezi z zdravljenjem z azacitidinom, so bile hematološke reakcije (71,4 %), vključno s trombocitopenijo, nevtropenijo in levkopenijo (običajno 3.-4. stopnje), prebavni dogodki (60,6 %), vključno z navzeo, bruhanjem (običajno 1.-2. stopnje), ali reakcije na mestu injiciranja (77,1 %; običajno 1.-2. stopnje).

Odrasla populacija, stara 65 let ali več, z AML z > 30 % blastnih celic v kostnem mozgu

Najpogostejši resni neželeni učinki (≥ 10 %), ki so jih opazili v študiji AZA-AML-001 v skupini zdravljenja z azacitidinom, so vključevali febrilno nevtropenijo (25,0 %), pljučnico (20,3 %) in pireksijo (10,6 %). Drugi resni neželeni učinki v skupini zdravljenja z azacitidinom, o katerih so poročali manj pogosto, so vključevali sepso (5,1 %), anemijo (4,2 %), nevtropenično sepso (3,0 %), okužbe sečil (3,0 %), trombocitopenijo (2,5 %), nevtropenijo (2,1 %), celulitis (2,1 %), omotico (2,1 %) in dispnejo (2,1 %).

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali (≥ 30 %) pri zdravljenju z azacitidinom, so bili gastrointestinalni dogodki, vključno z zaprtjem (41,9 %), navzeo (39,8 %) in drisko (36,9 %; običajno 1.-2. stopnje), splošne težave in spremembe na mestu aplikacije, vključno s pireksijo (37,7 %; običajno 1.-2. stopnje) in hematološki dogodki, vključno s febrilno nevtropenijo (32,2 %) in nevtropenijo (30,1 %; običajno 3.-4. stopnje).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Preglednica 1, spodaj, vključuje neželene učinke, povezane z zdravljenjem z azacitidinom, pridobljene iz glavnih kliničnih študij MDS in AML in iz obdobja spremljanja zdravila na tržišču.

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Neželeni učinki so predstavljeni v spodnji preglednici v skladu z največjo pogostnostjo, ki so jo opazili v kateri koli od glavnih kliničnih študij.

Preglednica 1: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih z MDS ali AML, zdravljenih z azacitidinom (klinične študije in poročanja v obdobju trženja zdravila)

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	pljučnica* (vključno z bakterijsko, virusno in glivično), nazofaringitis	sepsa* (vključno z bakterijsko, virusno in glivično), nevtropenična sepsa*, okužbe dihalnih poti (vključujejo zgornja dihala in bronhitis), okužba sečil, celulitis, divertikulitis, glivična okužba ust, sinuzitis, faringitis, rinitis, herpes simpleks, okužba kože			nekrotizirajoči fasciitis*
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)					sindrom diferenciacije*. ^a
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	febrilna nevtropenija*, nevtropenija, levkopenija, trombocitopenija, anemija	pancitopenija*, odpoved kostnega mozga			
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostne reakcije		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija, zmanjšan apetit, hipokaliemija	dehidracija		sindrom tumorske lize	
Psihiatrične motnje	nespečnost	stanje zmedenosti, tesnoba			
Bolezni živčevja	omotica, glavobol	intrakranialna krvavitev*, sinkopa, somnolenca, letargija			
Očesne bolezni		očesna krvavitev, krvavitev očesne veznice			
Srčne bolezni		perikardialni izliv	perikarditis		
Žilne bolezni		hipotenzija*, hipertenzija, ortostatska hipotenzija, hematoma			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja, epistaksa	pleuralni izliv, dispneja ob naporu, faringolaringealna bolečina		intersticijska pljučna bolezen	
Bolezni prebavil	diareja, bruhanje, zaprtje, navzea, bolečine v trebuhu (vključuje nelagodje v zgornjem delu prebavil in trebuhu)	krvavitev v prebavilih* (vključuje krvavitve v ustih), hemoroidna krvavitev, stomatitis, krvavitev dlesni, dispepsija			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			odpoved jeter*, progresivna jetrna koma		

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja	petehije, pruritus (vključuje generalizirani pruritus), izpuščaji, ekhimoza	purpura, alopecija, urtikarija, eritem, makularni izpuščaji	akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza, gangrenozna pioderma		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgijske bolečine v mišicah in kosteh (vključuje bolečine v hrbtu, kosteh in udih)	mišični spazmi, mialgija			
Bolezni sečil		odpoved ledvic*, hematurija, povišanje ravni serumskega kreatinina	renalna tubulna acidoza		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija*, utrujenost, astenija, bolečine v prsnem košu, eritem na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja (nedoločena)	modrice, hematomi, induracija, osep, srbečica, vnetje, razbarvanje, vozli in krvavitve (na mestu injiciranja); splošno slabo počutje, mrzlica, krvavitve na mestu kateteriziranja		nekroza injekcijskega mesta (na mestu injiciranja)	
Preiskave	zmanjšanje telesne mase				

* = redko so poročali o smrtnih primerih

^a = glejte poglavje 4.4

Opis izbranih neželenih učinkov

Hematološki neželeni učinki

Hematološki neželeni učinki, o katerih so najpogosteje ($\geq 10\%$) poročali v zvezi z zdravljenjem z azacitidinom, vključujejo anemijo, trombocitopenijo, nevtropenijo, febrilno nevtropenijo in levkopenijo ter so bili običajno 3. ali 4. stopnje. Tveganje, da se ti dogodki pojavijo, je večje v prvih 2 ciklih, nato se pri bolnikih, pri katerih se krvotvorna funkcija ponovno vzpostavi, pojavijo manj pogosto. Večino hematoloških neželenih učinkov so obvladovali z rutinskim spremljanjem celotne krvne slike in preložitvijo zdravljenja z azacitidinom v naslednjem ciklu, s profilaktičnim dajanjem antibiotikov in/ali podporo ravnih dejavnikov (npr. G-CSF (granulocitne kolonije stimulirajoči faktor)) za nevtropenijo in s transfuzijami za anemijo ali trombocitopenijo, kot je bilo potrebno.

Okužbe

Mielosupresija lahko povzroči nevtropenijo in poveča tveganje za okužbe. Pri bolnikih, ki so prejeli azacitidin, so poročali o resnih neželenih učinkih, kot sta sepsa, vključno z nevtropenično sepsa, in pljučnica, nekaterih s smrtnim izidom. Okužbe je mogoče obvladovati z uporabo protimikrobnih zdravil in s podporo ravnih dejavnikov (npr. G-CSF) za nevtropenijo.

Krvavitve

Krvavitve se lahko pojavijo pri bolnikih, ki prejemajo azacitidin. Poročali so o resnih neželenih učinkih, kot sta krvavitve v prebavilih in intrakranialna krvavitve. Bolnike je treba spremljati glede morebitnega pojava znakov in simptomov krvavitve, še zlasti tiste, ki imajo predhodno obstoječo ali z zdravljenjem povezano trombocitopenijo.

Preobčutljivost

Pri bolnikih, ki so se zdravili z azacitidinom, so poročali o hudih preobčutljivostnih reakcijah. V primeru reakcije, podobne anafilaktični, je treba zdravljenje z azacitidinom takoj ukiniti in uvesti

ustrezno simptomatsko zdravljenje.

S kožo in podkožjem povezani neželeni učinki

Večina neželenih učinkov, povezanih s kožo in podkožjem, se je nanašala na mesto injiciranja. Noben od teh neželenih učinkov ni bil vzrok za prekinitve zdravljenja z azacitidinom ali zmanjšanje odmerka azacitidina v ključnih študijah. Večina neželenih učinkov se je pojavila v prvih 2 ciklih zdravljenja in se je v naslednjih ciklih manjšala. Neželeni učinki, povezani s podkožjem, kot so osip/vnetje/srbenje na mestu injiciranja, izpuščaj, eritem in lezije kože, je morda treba zdraviti s sočasnim jemanjem zdravil, kot so antihistaminiki, kortikosteroidi in nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila (NSAID). Te kožne reakcije je treba razlikovati od okužb mehkih tkiv, ki se včasih pojavijo na mestu injiciranja. Po prihodu zdravila na trg so v povezavi z azacitidinom poročali o okužbah mehkih tkiv, vključno s celulitisom in nekrotizirajočim fasciitisom, kar se je v redkih primerih končalo s smrtjo. Za klinično obravnavo neželenih učinkov, povezanih z okužbami, glejte poglavje 4.8 Okužbe.

S prebavili povezani neželeni učinki

Najbolj pogosti neželeni učinki, povezani s prebavili, o katerih so poročali v zvezi z zdravljenjem z azacitidinom, so vključevali zaprtje, diarejo, navzeo in bruhanje. Ti neželeni učinki so bili zdravljeni simptomatsko z antiemetiki za navzeo in bruhanje, z antidiaroiiki za diarejo ter z odvajali in/ali mehčalci blata pri zaprtju.

Z ledvicami povezani neželeni učinki

Pri bolnikih, zdravljenih z azacitidinom, so poročali o ledvičnih nenormalnostih, ki so segale od zvišanih vrednosti serumskega kreatinina in hematurije do renalne tubulne acidoze, odpovedi ledvic in smrti (glejte poglavje 4.4).

Z jetri povezani neželeni učinki

Pri bolnikih z obširnimi tumorskim bremenom zaradi metastatske bolezni so med zdravljenjem z azacitidinom poročali o odpovedi jeter, progresivni jetrni komi in smrti (glejte poglavje 4.4).

Srčni dogodki

Podatki iz klinične študije, v katero so lahko vključili bolnike z znano anamnezo kardiovaskularnih ali pljučnih bolezni, so pokazali zvečanje pojavnosti srčnih dogodkov pri bolnikih z na novo diagnosticirano AML, zdravljenih z azacitidinom (glejte poglavje 4.4).

Starejša populacija

Na voljo je malo podatkov o varnosti azacitidina pri bolnikih, starih ≥ 85 let (pri 14 [5,9 %] bolnikih, starih ≥ 85 let, zdravljenih v študiji AZA-AML-001).

Pediatrična populacija

V študiji AZA-JMML-001 so pri 28 pediatričnih bolnikih (starost od 1 meseca do manj kot 18 let) z azacitidinom zdravili MDS ($n = 10$) ali juvenilno mielomonocitno levkemijo (JMML - Juvenile MyeloMonocytic Leukaemia) ($n = 18$) (glejte poglavje 5.1).

Pri vseh 28 bolnikih je prišlo do vsaj 1 neželenega dogodka, pri 17 (60,7 %) pa je prišlo do vsaj 1 z zdravljenjem povezanega dogodka. Najpogostejši poročani neželeni dogodki v celotni pediatrični populaciji so bili pireksija, hematološki dogodki, ki so vključevali anemijo, trombocitopenijo in febrilno nevtropenijo, ter s prebavili povezani dogodki, ki so vključevali zaprtje in bruhanje.

Pri treh (3) osebah je prišlo do dogodkov, povezanih z zdravljenjem, zaradi katerih je prišlo do ukinitve jemanja zdravila (pireksija, napredovanje bolezni in bolečine v trebuhu).

V študiji AZA-AML-004 so pri 7 pediatričnih bolnikih (starih od 2 do 12 let) z azacitidinom zdravili AML z molekularnim relapsom po prvi popolni remisiji [CR1] (glejte poglavje 5.1).

Pri vseh 7 bolnikih je prišlo do vsaj 1 neželenega dogodka, povezanega z zdravljenjem. Najpogosteje

poročani neželeni dogodki so bili nevtropenija, navzea, levkopenija, trombocitopenija, diareja in zvišane ravni alanin aminotransferaze (ALT). Dva bolnika sta doživela z zdravljenjem povezan dogodek, ki je povzročil prekinitev odmerjanja (febrilna nevtropenija, nevtropenija).

Pri majhnem številu pediatričnih bolnikov, ki so jih med klinično študijo zdravili z azacitidinom, niso zaznali novih varnostnih signalov. Skupni varnostni profil se je ujema z varnostnim profilom za odraslo populacijo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Med kliničnimi študijami so poročali o enem primeru prevelikega odmerjanja azacitidina. Po prejemu enkratnega intravenskega odmerka približno 290 mg/m², kar je skoraj 4-kratni priporočeni začetni odmerek, je bolnik dobil diarejo, občutil je navzeo ter je bruhal.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika spremljati z ustreznimi pregledi krvne slike in mu po potrebi nuditi podporno zdravljenje. Posebnega antidota za preveliko odmerjanje azacitidina ni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), analogi pirimidinskih baz; oznaka ATC: L01BC07

Mehanizem delovanja

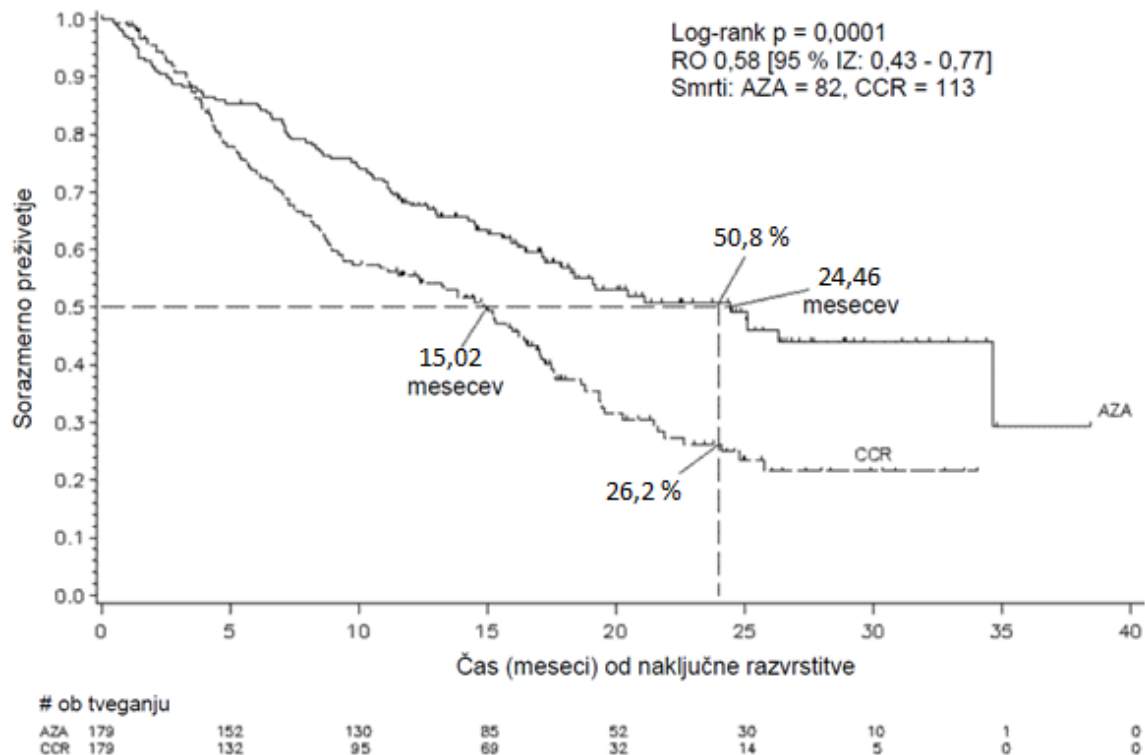
Predvideva se, da izvirajo antineoplastični učinki azacitidina iz več mehanizmov, vključno s citotoksičnostjo na nenormalne krvotvorne celice v kostnem mozgu in hipometilacijo DNA. Citotoksični učinki azacitidina morda izvirajo iz več mehanizmov, vključno z zaviranjem sinteze DNA, RNA in beljakovin, vgradnjo v RNA in DNA in aktiviranjem poti poškodovanja DNA. Neoproliferativne celice so relativno neobčutljive na azacitidin. Vgradnja azacitidina v DNA povzroči deaktiviranje metiltransferaz DNA, kar vodi do hipometilacije DNA. Hipometilacija DNA aberantnih metiliranih genov, ki sodelujejo pri reguliranju normalnega celičnega cikla, diferenciaciji in poti celične smrti, lahko povzroči ponovno izražanje genov in obnovo funkcij supresije raka v rakavih celicah. Relativne pomembnosti hipometilacije DNA v primerjavi s citotoksičnostjo ali drugimi delovanji azacitidina na klinični izid niso dokazali.

Klinična učinkovitost in varnost

Odrasla populacija (MDS, KMML in AML [20-30 % blastnih celic v kostnem mozgu])

Učinkovitost in varnost azacitidina sta bili preučeni v mednarodni, multicentrični, kontrolirani, odprti, randomizirani primerjalni študiji faze III z vzporednimi skupinami (AZA PH GL 2003 CL 001) pri odraslih bolnikih z: MDS opredeljenimi z vmesno stopnjo 2 ali veliko stopnjo tveganja po Mednarodnem prognostičnem sistemu ocenjevanja (IPSS – International Prognostic Scoring System), refraktorno anemijo s presežkom blastov (RAEB - Refractory Anaemia with Excess Blasts), refraktorno anemijo s presežkom blastov v transformaciji (RAEB-T - Refractory Anaemia with Excess Blasts in Transformation) in modificirano kronično mielomonocitno levkemijo (mKMML) po francosko-ameriško-britanskem (FAB – French American British) razvrstitvenem sistemu. Bolniki z RAEB-T (21-30 % blastov) se sedaj obravnavajo kot bolniki z AML po sedanjem razvrstitvenem sistemu SZO. Azacitidin z najboljšo podporno oskrbo (BSC – Best Supportive Care) (n = 179) je bil primerjan z običajnimi režimi oskrbe (CCR - Conventional Care Regimens). CCR so obsegali samo BSC (n = 105), majhen odmerek citarabina in BSC (n = 49) ali standardno indukcijsko kemoterapijo in BSC (n = 25). Zdravniki so bolnike pred naključno razvrstitvijo razporedili v eno od teh treh skupin CCR. Bolniki so bili zdravljeni na predhodno izbrani način, če niso bili naključno razvrščeni v skupino, ki je prejela azacitidin. Kot del vključitvenih kriterijev so morali imeti bolniki stanje zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 do 2. Bolniki s sekundarnimi MDS so bili izključeni iz študije. Primarni končni cilj študije je bil ugotoviti celokupno preživetje. Bolniki so azacitidin prejeli kot subkutani odmerek 75 mg/m² na dan 7 dni, ki mu je sledilo 21-dnevno obdobje brez dajanja zdravila (28-dnevni cikel zdravljenja), z mediano 9 ciklov (razpon = 1-39) in povprečjem 10,2 ciklov. V populaciji bolnikov, ki so jih nameravali zdraviti (ITT – Intent To Treat), je bila mediana starosti 69 let (razpon od 38 do 88 let).

V analizi skupine 358 bolnikov ITT (179 azacitidin in 179 CCR), je bilo zdravljenje z azacitidinom povezano z mediano preživetja 24,46 mesecev v primerjavi s 15,02 meseca v skupinah, zdravljenih s CCR, kar predstavlja 9,4 meseca razlike, s stratificirano log-rank p-vrednostjo 0,0001. Razmerje ogroženosti (RO; HR - Hazard Ratio) za ta učinek zdravljenja je bilo 0,58 (95 % IZ: 0,43; 0,77). Dvoletna stopnja preživetja je bila 50,8 % pri bolnikih, zdravljenih z azacitidinom, v primerjavi s 26,2 % pri bolnikih v skupini s CCR (p < 0,0001).



LEGENDA: AZA = azacitidin; CCR = običajni režimi zdravljenja; IZ = interval zaupanja; RO = razmerje ogroženosti

Izboljšanje preživetja z azacitidinom je bilo dosledno, ne glede na izbrano skupino CCR (samo BSC, majhen odmerek citarabina plus BSC ali standardna indukcijska kemoterapija plus BSC) v kontrolni skupini.

Pri analiziranju citogenetskih podskupin IPSS so bili izsledki v smislu mediane celokupnega preživetja v vseh skupinah podobni (dobra, srednja, slaba citogenetika, vključno z monosomijo 7).

V analizah starostnih podskupin so v vseh skupinah opazili podaljšanje mediane celokupnega preživetja (< 65 let, ≥ 65 let in ≥ 75 let).

Zdravljenje z azacitidinom je bilo povezano z mediano časa do smrti ali pretvorbo v AML 13,0 mesecev v primerjavi s 7,6 meseci za bolnike, zdravljeni s CCR, kar predstavlja izboljšanje za 5,4 mesece s stratificirano log-rank p-vrednostjo 0,0025.

Zdravljenje z azacitidinom je bilo povezano tudi z zmanjšanjem citopenij in z njimi povezanih simptomov. Zdravljenje z azacitidinom je povzročilo manjšo potrebo po transfuzijah eritrocitov (RBCs – Red Blood Cells) in trombocitov. Pri bolnikih v skupini z azacitidinom, ki so bili na izhodišču odvisni od transfuzije eritrocitov, jih je 45,0 % postalo neodvisnih od transfuzije eritrocitov med obdobjem zdravljenja, v primerjavi z 11,4 % bolnikov v kombiniranih skupinah CCR (statistično značilna ($p < 0,0001$) razlika 33,6 % (95 % IZ: 22,4; 44,6)). Pri bolnikih, ki so bili na izhodišču odvisni od transfuzije eritrocitov in so nato postali od nje neodvisni, je bila mediana trajanja neodvisnosti od transfuzije eritrocitov 13 mesecev v skupini z azacitidinom.

Odziv je ocenil raziskovalec ali neodvisni odbor za pregled (IRC - Independent Review Committee). Celokupni odziv (popolna remisija [CR- Complete Remission] + delna remisija [PR - Partial Remission]), ki ga je ugotovil raziskovalec, je bil 29 % v skupini z azacitidinom in 12 % v kombinirani skupini CCR ($p = 0,0001$). Celokupni odziv (CR + PR), ki ga je ugotovil IRC v študiji AZA PH GL 2003 CL 001, je bil 7 % (12/179) v skupini zdravljeni z azacitidinom v primerjavi z 1 % (2/179) v kombinirani skupini CCR ($p = 0,0113$). Razlike med ocenami odziva IRC in raziskovalca so bile posledica kriterijev Mednarodne delovne skupine (IWG - International Working Group), ki so zahtevali izboljšanje vrednosti periferne krvi in vzdrževanje teh izboljšanj vsaj 56 dni. Tudi pri bolnikih, kjer ni bil dosežen popolni/delni odziv po zdravljenju z azacitidinom, je bilo dokazano izboljšanje preživetja. Hematološko izboljšanje (bistveno ali manjše), določeno po IRC, je bilo doseženo pri 49 % bolnikov, ki so prejeli azacitidin, v primerjavi z 29 % bolnikov, ki so bili zdravljeni v kombinirani skupini CCR ($p < 0,0001$).

Pri bolnikih z eno ali več citogenetskih nepravilnosti ob izhodišču je bil odstotek bolnikov z bistvenim citogenetskim odzivom podoben v skupini z azacitidinom in v kombinirani skupini CCR. Manjši citogenetski odziv je bil statistično značilno ($p = 0,0015$) večji v skupini z azacitidinom (34 %) v primerjavi s kombinirano skupino CCR (10 %).

Odrasla populacija, stara 65 let ali več, z AML z > 30 % blastnih celic v kostnem mozgu
Rezultati, predstavljeni v nadaljevanju, predstavljajo populacijo, namenjeno za zdravljenje, ki so jo proučili v študiji AZA-AML-001 (glejte poglavje 4.1 za odobreno indikacijo).

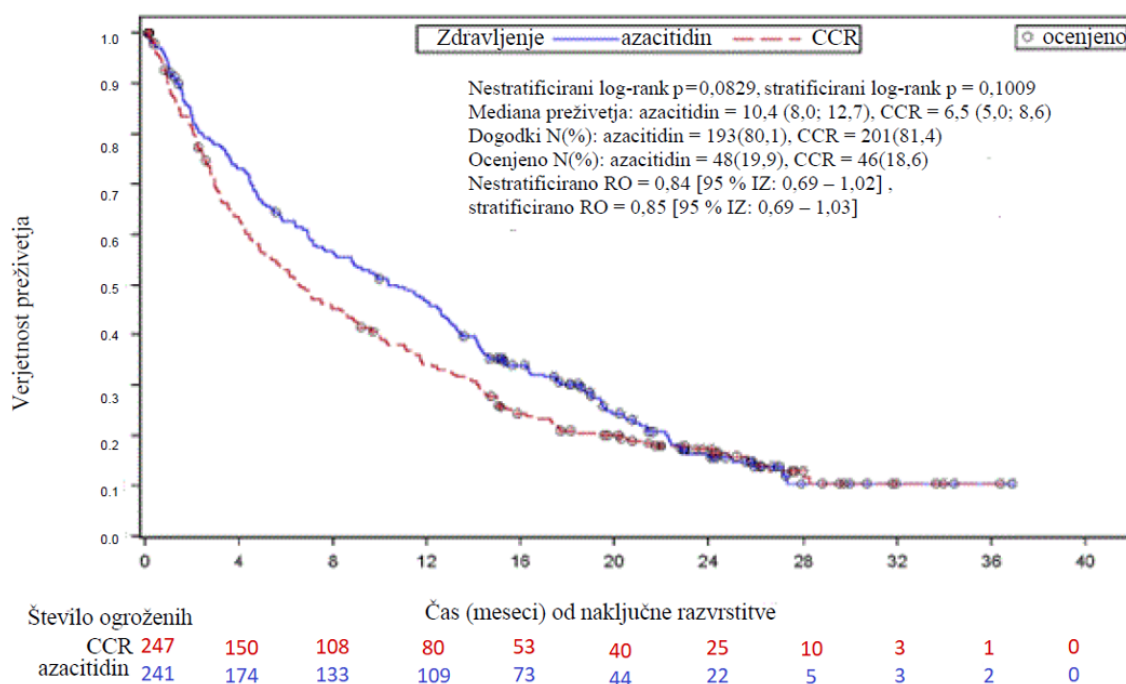
Učinkovitost in varnost azacitidina so proučevali v mednarodni, multicentrični, kontrolirani, odprti študiji faze III s paralelnimi skupinami pri bolnikih, starih 65 let ali več, z novo diagnosticirano *de novo* ali sekundarno AML z > 30 % blastnih celic v kostnem mozgu po klasifikaciji SZO, ki niso bili primerni za PKMC. Azacitidin skupaj z BSC ($n = 241$) so primerjali s CCR. CCR so sestavljali samo BSC ($n = 45$), citarabin v majhnem odmerku skupaj z BSC ($n = 158$) ali standardna intenzivna kemoterapija s citarabinom in antraciklinskim antibiotikom skupaj z BSC ($n = 44$). Bolnike je pred naključno razvrstitvijo vnaprej izbral njihov zdravnik v eno od treh skupin CCR. Bolniki so prejeli vnaprej izbrano shemo zdravljenja, če niso bili naključno razvrščeni v skupino z azacitidinom. Kot del vključitvenih meril so morali bolniki imeti stanje zmogljivosti po ECOG 0-2 in citogenetske

nepravilnosti s srednjim ali velikim tveganjem. Primarni končni cilj študije je bilo celokupno preživetje.

Azacitidin so dajali v subkutanem (s.c.) odmerku 75 mg/m²/dan 7 dni, sledilo je obdobje brez dajanja zdravila, ki je trajalo 21 dni (28-dnevni cikel zdravljenja), mediana števila ciklov je bila 6 (razpon: od 1 do 28), pri bolnikih, ki so prejeli samo BSC, je bila mediana števila ciklov 3 (razpon: od 1 do 20); pri bolnikih, ki so prejeli citarabin v majhnem odmerku, je bila mediana števila ciklov 4 (razpon od 1 do 25); pri bolnikih, ki so prejeli standardno intenzivno kemoterapijo, pa je bila mediana števila ciklov 2 (razpon: od 1 do 3, indukcijski cikel plus 1 ali 2 konsolidacijska cikla).

Posamezni izhodiščni parametri so bili med skupino, zdravljeno z azacitidinom, in skupino s CCR primerljivi. Mediana starosti preskušancev je bila 75,0 let (razpon: od 64 do 91 let), 75,2 % jih je bilo kavkazijskega porekla, 59,0 % je bilo moških. V izhodišču jih je bilo 60,7 % razvrščenih kot AML, ki ni podrobneje opredeljena, 32,4 % kot AML s spremembami, povezanimi z mielodisplazijo, 4,1 % kot mieloidne neoplazme, povezane z zdravljenjem, in 2,9 % kot AML z recidivnimi genetskimi nepravilnostmi po razvrstitvi SZO.

V analizi ITT 488 bolnikov (241 azacitidin in 247 CCR) je bilo zdravljenje z azacitidinom povezano z mediano preživetja 10,4 meseca v primerjavi s 6,5 meseca pri tistih, ki so prejeli zdravljenje CCR, kar je razlika 3,8 meseca, s stratificirano log-rank vrednostjo p 0,1009 (dvostransko). Razmerje ogroženosti za učinek zdravljenja je bilo 0,85 (95 % IZ = 0,69; 1,03). Pogostnosti enoletnega preživetja sta bili 46,5 % pri bolnikih, ki so prejeli azacitidin, v primerjavi s 34,3 % pri bolnikih, ki so prejeli CCR.



Coxov PH model, prilagojen za vnaprej določene izhodiščne prognostične dejavnike, je definiral RO za azacitidin v primerjavi s CCR, ki je bilo 0,80 (95 % IZ = 0,66; 0,99; p = 0,0355).

Poleg tega, čeprav študija ni bila zasnovana tako, da bi dokazala statistično signifikantno razliko pri primerjavi azacitidina z vnaprej izbranimi skupinami, zdravljenimi s CCR, je bilo preživetje bolnikov, zdravljenih z azacitidinom, daljše, ko so jih primerjali z opcijama zdravljenja CCR, samo BSC ali citarabin v majhnem odmerku skupaj z BSC - podobno pa je bilo, če so jih primerjali s standardno intenzivno kemoterapijo skupaj z BSC.

V vseh vnaprej določenih podskupinah (po starosti [< 75 let in ≥ 75 let), spolu, rasi, stanju zmogljivosti po ECOG [0 ali 1 in 2], izhodiščnem citogenetskem tveganju [srednje in veliko], zemljepisnem območju, razvrstitvi AML po klasifikaciji SZO [vključno z AML s spremembami, povezanimi z mielodisplazijo], izhodiščnim številom levkocitov [$\leq 5 \times 10^9/l$ in $> 5 \times 10^9/l$], izhodiščnimi blastnimi celicami v kostnem mozgu [$\leq 50\%$ in $> 50\%$] in prejšnjo anamnezo MDS) se je pokazala tendenca v korist celokupnemu preživetju (OS – Overall Survival) v prid azacitidinu. Pri nekaj vnaprej določenih podskupinah je razmerje ogroženosti (RO) celokupnega preživetja (OS) doseglo statistično signifikantnost, vključno z bolniki z velikim citogenetskim tveganjem, bolniki z AML s spremembami, povezanimi z mielodisplazijo, bolniki, mlajšimi od 75 let, bolnicami ženskega spola in bolniki bele rase.

Hematološke in citogenetske odzive so ocenjevali raziskovalec in IRC s podobnimi rezultati. Stopnja celokupnega odziva (popolna remisija [CR] + popolna remisija z nepopolnim (i – incomplete) okrevaljem krvne slike [CRi]), ki jo je ugotovil IRC, je bila v skupini z azacitidinom 27,8 %, v skupini s kombiniranim CCR pa 25,1 % ($p = 0,5384$). Pri bolnikih, ki so dosegli CR ali CRi, je bila mediana trajanja remisije 10,4 meseca (95 % IZ = 7,2; 15,2) pri preskušanih z azacitidinom in 12,3 meseca (95 % IZ = 9,0; 17,0) pri preskušanih s CCR. Korist za preživetje so dokazali tudi pri bolnikih, ki niso dosegli popolnega odziva na azacitidin v primerjavi s CCR.

Zdravljenje z azacitidinom je izboljšalo periferno krvno sliko in zmanjšalo potrebo po transfuzijah eritrocitov in trombocitov. Bolnik je veljal za odvisnega od transfuzij eritrocitov ali trombocitov v izhodišču, če je imel eno ali več transfuzij eritrocitov oziroma trombocitov v 56 dneh (8 tednih) ob randomizaciji ali pred njo. Bolnik je veljal za neodvisnega od transfuzij eritrocitov ali trombocitov med obdobjem zdravljenja, če ni imel nobene transfuzije eritrocitov oziroma trombocitov v obdobju katerih koli zaporednih 56 dni med obdobjem poročanja.

Od bolnikov v skupini z azacitidinom, ki so bili v izhodišču odvisni od transfuzij eritrocitov, jih je 38,5 % (95 % IZ = 31,1; 46,2) v obdobju zdravljenja postalo neodvisnih od transfuzij eritrocitov, v primerjavi s 27,6 % (95 % IZ = 20,9; 35,1) bolnikov v skupinah s kombiniranimi CCR. Pri bolnikih, ki so bili v izhodišču odvisni od transfuzij eritrocitov in so ob zdravljenju dosegli neodvisnost od transfuzij, je bila mediana trajanja neodvisnosti od transfuzij eritrocitov v skupini z azacitidinom 13,9 meseca, v skupini s CCR pa neodvisnosti niso dosegli.

Od bolnikov v skupini z azacitidinom, ki so bili v izhodišču odvisni od transfuzij trombocitov, jih je 40,6 % (95 % IZ = 30,9; 50,8) v obdobju zdravljenja postalo neodvisnih od transfuzij trombocitov, v primerjavi z 29,3 % (95 % IZ = 19,7; 40,4) bolnikov v skupinah s kombiniranimi CCR. Pri bolnikih, ki so bili v izhodišču odvisni od transfuzij trombocitov in so ob zdravljenju dosegli neodvisnost od transfuzij, je bila mediana trajanja neodvisnosti od transfuzij trombocitov v skupini z azacitidinom 10,8 meseca, v skupini s CCR pa 19,2 meseca.

Z zdravjem povezano kakovost življenja (HRQoL - Health-Related Quality of Life) so ocenjevali z osnovnim vprašalnikom o kakovosti življenja Evropske organizacije za raziskovanje in zdravljenje raka (EORTC QLQ-C30 - European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire). Podatke HRQoL je bilo mogoče analizirati po določenih podskupinah celotne študijske populacije. Čeprav so v analizi nekatere omejitve, podatki, ki so na voljo, kažejo, da pri bolnikih med zdravljenjem z azacitidinom ne pride do pomembnega poslabšanja kakovosti življenja.

Pediatrična populacija

Študija AZA-JMML-001 je bila mednarodna, multicentrična, odprta študija faze II za ocenjevanje farmakokinetike, farmakodinamike, varnosti in učinkovitosti azacitidina pred PKMC pri pediatričnih bolnikih z novo diagnosticirano napredovalo MDS ali JMML. Primarni cilj klinične študije je bil oceniti učinek azacitidina na stopnjo odziva v 3. ciklu na 28. dan.

Bolniki (MDS, n = 10, JMML, n = 18, od 3 mesecev do 15 let, 71 % moških) so bili zdravljeni intravensko z azacitidinom v odmerku 75 mg/m² na dan od 1. do 7. dne 28-dnevnega cikla, kar je trajalo vsaj 3 cikle in največ 6 ciklov.

Vključevanje v krak študije za MDS se je končalo po 10 bolnikih z MDS zaradi pomanjkanja učinkovitosti: pri teh 10 bolnikih niso opazili nobenih potrjenih odzivov.

V krak študije za JMML so vključili 18 bolnikov (somatske mutacije: 13 PTPN11, 3 NRAS, 1 KRAS, in 1 klinična diagnoza nevrofibromatoze tipa 1 [NF-1]). Šestnajst bolnikov je končalo 3 cikle zdravljenja, 5 od njih pa je končalo 6 ciklov. Do kliničnega odziva v 3. ciklu na 28. dan je prišlo pri vsega skupaj 11 bolnikih z JMML, od teh 11 oseb pa jih je imelo 9 (50 %) potrjen klinični odziv (3 osebe s cCR (confirmed Complete Remission) in 6 oseb s cPR (confirmed Partial Remission)). V kohorti bolnikov z JMML, ki so se zdravili z azacitidinom, je imelo 7 bolnikov (43,8 %) trajen odziv trombocitov (število $\geq 100 \times 10^9/l$), 7 (43,8 %) bolnikov pa je potrebovalo transfuzije pri PKMC. Pri 17 od 18 bolnikov je sledila presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC).

Zaradi zasnove študije (majhno število bolnikov in različni prispevajoči dejavniki) iz te klinične študije ni mogoče zaključiti, ali je azacitidin pred PKMC izboljšal rezultat preživetja bolnikov z JMML.

Študija AZA-AML-004 je bila multicentrična odprta študija faze II, pri pediatričnih bolnikih in mladih odraslih z AML in molekularnim relapsom po CR1, za ocenjevanje varnosti, farmakodinamike in učinkovitosti zdravljenja z azacitidinom v primerjavi z obravnavo brez uporabe zdravil za zdravljenja raka.

Sedem bolnikov (mediana starosti 6,7 leta [razpon od 2 do 12 let]; 71,4 % moških) je bilo zdravljenih intravensko z azacitidinom v odmerku 100 mg/m² na dan od 1. do 7. dne vsakega 28-dnevnega cikla, kar je trajalo največ 3 cikle.

Pet bolnikov je imelo oceno minimalne rezidualne bolezni (MRD) na 84. dan, 4 bolniki so dosegli molekularno stabilizacijo (n = 3) ali molekularno izboljšanje (n = 1), 1 bolnik pa je imel klinični relaps. Pri 6 od 7 bolnikov (90 % [95 % IZ = 0,4; 1,0]), zdravljenih z azacitidinom, je bila opravljena PKMC.

Zaradi majhnega vzorca števila udeležencev, učinkovitosti azacitidina pri pediatričnih bolnikih z AML ni bilo mogoče dokazati.

Za informacije o varnosti glejte poglavje 4.8.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po subkutanem dajanju enkratnega odmerka 75 mg/m² se je azacitidin hitro absorbiral z največjimi plazemskimi koncentracijami 750 ng/ml \pm 403 ng/ml, ki so se pojavile 0,5 ure po injiciranju (prva točka vzorčenja). Absolutna biološka razpoložljivost azacitidina, danega subkutano, v primerjavi z intravensko danim azacitidinom (enkratni odmerki po 75 mg/m²) je bila približno 89 %, na osnovi izpostavljenosti/površine pod krivuljo (AUC - Area Under the Curve).

Površina pod krivuljo in največja koncentracija v plazmi (C_{max}) pri subkutanem dajanju azacitidina sta bili v razponu odmerkov od 25 mg/m² do 100 mg/m² približno proporcionalni.

Porazdelitev

Po intravenskem dajanju je bil srednji volumen porazdelitve 76 l \pm 26 l in sistemski očistek 147 l/h \pm 47 l/h.

Biotransformacija

Podatki *in vitro* kažejo, da presnove azacitidina ne posredujejo izoencimi citokroma P450 (CYPs), UDP-glukuronoziltransferaze (UGTs), sulfotransferaze (SULTs) in glutation S-transferaze (GSTs).

Azacitidin se spontano hidrolizira in deaminira s citidin deaminazo. V S9 frakcijah človeških jeter je bilo nastajanje presnovkov neodvisno od NADPH, kar pomeni, da presnova azacitidina ne poteka z izoencimi citokroma P450. *In vitro* študija z gojenimi humanimi hepatociti kaže, da pri koncentraciji 1,0 μM do 100 μM (tj. do približno 30-krat večje kot klinično dosegljive koncentracije) azacitidin ne inducira CYP 1A2, 2C19, 3A4 ali 3A5. V študijah za ocenitev zaviranja vrste izoencimov P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4) azacitidin do 100 μM ni povzročil zaviranja. Zato ni verjetno, da bi azacitidin induciral ali zaviral encim CYP pri klinično dosegljivih koncentracijah v plazmi.

Izločanje

Azacitidin se hitro očisti iz plazme s srednjim razpolovnim časom izločanja ($t_{1/2}$) po subkutanem dajanju 41 minut \pm 8 minut. Po 7-dnevnem subkutanem dajanju 75 mg/m² azacitidina enkrat na dan ne pride do kopičenja. Glavna pot izločanja azacitidina in/ali njegovih presnovkov je izločanje z urinom. Po intravenskem in subkutanem dajanju ¹⁴C-azacitidina so zaznali 85 % oziroma 50 % radioaktivnosti v urinu in le < 1 % v blatu.

Posebne populacije

Učinkov okvare jeter (glejte poglavje 4.2), spola, starosti ali rase na farmakokinetiko azacitidina niso formalno preučili.

Pediatrična populacija

V študiji AZA-JMML-001 so farmakokinetično analizo določili s pomočjo 10 pediatričnih bolnikov z MSD in 18 pediatričnih bolnikov z JMML na 7. dan prvega cikla (glejte poglavje 5.1). Mediana starosti (razpon) je bila 13,3 (1,9–15) let za bolnike z MDS in 2,1 (0,2–6,9) let za bolnike z JMML.

Po intravenskem dajanju odmerka 75 mg/m² je azacitidin hitro dosegel C_{max} v 0,083 ure pri bolnikih z MDS in JMML. Geometrično srednji vrednosti C_{max} sta bili 1797,5 ng/ml in 1066,3 ng/ml, geometrično srednji $\text{AUC}_{0-\infty}$ pa sta bili 606,9 ng·h/ml in 240,2 ng·h/ml za bolnike z MSD in JMML v danem vrstnem redu. Geometrično srednja volumna porazdelitve pri bolnikih z MDS in JMML sta bila 103,9 l in 61,1 l v danem vrstnem redu. Zdelo se je, da je bila skupna plazemska izpostavljenost azacitidinu večja pri osebah z MDS, vendar pa so med bolniki opazili zmerno do veliko variabilnost za AUC in C_{max} .

Geometrično srednji $t_{1/2}$ za MDS je bil 0,4 ure, geometrični srednji očistek pa 166,4 l/h. Za JMML je bil geometrično srednji $t_{1/2}$ 0,3 ure, geometrični srednji očistek pa 148,3 l/h.

Farmakokinetične podatke iz študije AZA-JMML-001 so zbrali skupaj in primerjali s farmakokinetičnimi podatki, pridobljenimi od 6 odraslih oseb z MDS, ki so jim dali 75 mg/m² azacitidina intravensko v študiji AZA-2002-BA-002. Srednji vrednosti C_{max} in AUC_{0-t} azacitidina sta bili podobni pri odraslih in pediatričnih bolnikih po intravenskem dajanju (2750 ng/ml v primerjavi z 2841 ng/ml oz. 1025 ng·h/ml v primerjavi z 882,1 ng·h/ml, v danem vrstnem redu).

V študiji AZA-AML-004 so farmakokinetično analizo določili s pomočjo 6 od 7 pediatričnih bolnikov, ki so imeli vsaj eno merljivo farmakokinetično koncentracijo po odmerku (glejte poglavje 5.1). Mediana starosti (razpon) bolnikov z AML je bila 6,7 (2–12) let.

Po večkratnem dajanju odmerka 100 mg/m² sta bili na 7. dan prvega cikla geometrično srednja C_{max} 1557 ng/ml in geometrično srednja $\text{AUC}_{0-\tau}$ 899,6 ng·h/ml, z veliko variabilnostjo med bolniki (CV % (koeficient variabilnosti) 201,6 % oziroma 87,8 %). Azacitidin je hitro dosegel C_{max} z mediano časa 0,090 ure po intravenskem dajanju, ki je upadla z geometrično srednjim $t_{1/2}$ 0,380 ure. Geometrično srednji očistek je bil 127,2 l/h, geometrično srednji volumen porazdelitve pa 70,2 l.

Farmakokinetična izpostavljenost (azacitidinu) pri otrocih z AML z molekularnim recidivom po CR1 je bila primerljiva z izpostavljenostjo iz združenih podatkov 10 otrok z MDS in 18 otrok z JMML ter primerljiva tudi z izpostavljenostjo azacitidinu pri odraslih z MDS.

Ledvična okvara

Okvara ledvic po enkratnem in večkratnem subkutanem dajanju nima večjega vpliva na farmakokinetično izpostavljenost azacitidinu. Po subkutanem dajanju enkratnega odmerka 75 mg/m² so se srednje vrednosti izpostavljenosti (AUC in C_{max}) oseb z blago, zmerno oz. hudo okvaro ledvic zvečale za 11-21 %, 15-27 % oziroma 41-66 % v primerjavi z osebami z normalno ledvično funkcijo. Vendar pa je bila izpostavljenost znotraj istega splošnega razpona izpostavljenosti, ki so jih opazili pri osebami z normalno ledvično funkcijo. Azacitidin lahko bolnikom z okvaro ledvic dajemo brez začetne prilagoditve odmerka pod pogojem, da te bolnike spremljamo glede morebitnega pojava toksičnosti, saj se azacitidin in/ali njegovi presnovki primarno izločajo skozi ledvice.

Farmakogenomika

Učinka znanih polimorfizmov citidin deaminaze na presnovo azacitidina niso formalno preučevali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Azacitidin inducira mutacije genov in kromosomske aberacije pri celičnih sistemih bakterij in sesalcev *in vitro*. Potencialno karcinogenost azacitidina so ocenili pri miših in podganah. Azacitidin je induciral tumorje krvotvornega sistema pri mišjih samicah, če je bil apliciran 52 tednov intraperitonealno trikrat na teden. Opazili so povečano pojavnost tumorjev v limforetikularnem sistemu, pljučih, mlečnih žlezah in na koži miši, ki so 50 tednov dobivale azacitidin, apliciran intraperitonealno. Študija tumorogenosti pri podganah je razkrila povečano pojavnost testikularnih tumorjev.

Študije zgodnje embriotoksičnosti pri miših so pokazale 44 % pogostnost smrti zarodka v maternici (povečana resorpcija) po enkratnem intraperitonealnem injiciranju azacitidina med organogenezo. Pri miših, ki so dobivale azacitidin med ali pred zapiranjem trdega neba, so opazili razvojne nepravilnosti v možganih. Pri podganah azacitidin ni povzročil nobenih neželenih reakcij, če je bil dan pred vsaditvijo zarodka, če pa je bil dan med organogenezo, je bil izrazito embriotoksičen. Nepravilnosti plodu med organogenezo pri podganah so zajemale: anomalije osrednjega živčnega sistema (eksencefalija/encefalokela), anomalije okončin (mikromelija, čolničasto stopalo (*talipes*), sindaktilija, oligodaktilija) in druge (mikroftalmija, mikrognatija, gastroshiza, edem in nepravilnosti reber).

Rezultat dajanja azacitidina mišjim samcem pred parjenjem z nezdravljenimi mišjimi samicami je bil zmanjšana plodnost in smrt mladičev med nadaljnjim embrionalnim in postnatalnim razvojem. Posledica zdravljenja mišjih samcev je bila zmanjšanje teže mod in epididimisov, zmanjšanje števila spermijev, zmanjšana stopnja brejosti podgan, povečanje števila nenormalnih zarodkov in povečana izguba zarodkov pri parjenih samicah (glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala s praškom:

3 leta

Po rekonstituciji:

Pri rekonstituciji zdravila Azacitidin STADA Arzneimittel z vodo za injekcije, ki ni bila v hladilniku, je rekonstituirano zdravilo kemijsko in fizikalno stabilno 45 minut pri 25 °C in 8 ur pri 2 °C do 8 °C.

Rok uporabnosti rekonstituiranega zdravila se lahko podaljša, če se za rekonstitucijo uporabi voda za injekcije, ki je bila v hladilniku (od 2 °C do 8 °C). Pri rekonstituciji zdravila Azacitidin STADA Arzneimittel z vodo za injekcije, ki je bila v hladilniku (od 2 °C do 8 °C), je rekonstituirano zdravilo kemijsko in fizikalno stabilno 32 ur pri 2 °C do 8 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba rekonstituirano zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, so čas in pogoji shranjevanja zdravila pred uporabo odgovornost uporabnika in ne smejo presegati 8 ur pri 2 °C do 8 °C, če je bilo zdravilo rekonstituirano z vodo za injekcije, ki ni bila v hladilniku, ali ne več kot 32 ur, če je bilo zdravilo rekonstituirano z vodo za injekcije, ki je bila v hladilniku (od 2 °C do 8 °C).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprte vial

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Rekonstituirana suspenzija

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Brezbarvna steklena viala s sivim zamaškom iz butilne gume in plastičnim pokrovčkom (bel za vrsto pakiranja 100 mg in oranžen za vrsto pakiranja 150 mg) ter aluminijasto zaporko.

Vrsta pakiranj:

1 viala – 100 mg

1 viala – 150 mg

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priporočila za varno ravnanje z zdravilom

Azacitidin je citotoksično zdravilo, zato je pri rokovanju s suspenzijo azacitidina in med njeno pripravo potrebna previdnost, kot pri drugih potencialno toksičnih spojinah. Upoštevati je treba postopke za pravilno ravnanje z zdravili za zdravljenje raka in njihovo odstranjevanje.

Če pride rekonstituirani azacitidin v stik s kožo, jo takoj in temeljito sperite z milom in vodo. Če pride zdravilo v stik s sluznicami, jih temeljito sperite z vodo.

Noseče osebe ne sme rokovati s tem zdravilom.

Postopek rekonstitucije

Zdravilo Azacitidin STADA Arzneimittel je treba rekonstituirati z vodo za injekcije. Rok uporabnosti rekonstituiranega zdravila lahko podaljšate z rekonstitucijo z ohlajeno (2 °C do 8 °C) vodo za injekcije. Podrobnosti o shranjevanju rekonstituiranega zdravila so navedene v poglavju 6.3.

1. Pripraviti je treba naslednje pripomočke:
vialo (viale) azacitidina, vialo (viale) vode za injekcije, nesterilne kirurške rokavice, alkoholne krpice, injekcijsko brizgo (brizge) z iglo (iglami).

2. V brizgo potegnite ustrezno količino vode za injekcije (glejte spodnjo tabelo), pri čemer se prepričajte, da iz brizge iztisnete vse morebiti prisotne zračne mehurčke.

Vsebnost vial	Volumen vode za injekcije	Končna koncentracija
100 mg	4 ml	25 mg/ml
150 mg	6 ml	25 mg/ml

3. Iglo brizge, ki vsebuje vodo za injekcije, vstavite skozi gumijast pokrovček vial z azacitidinom in v vialo injicirajte vodo za injekcije.
4. Po odstranitvi brizge in igle vialo močno pretresite, dokler ne nastane enotna motna suspenzija. Po rekonstituciji bo vsak ml suspenzije vseboval 25 mg azacitidina (100 mg/4 ml ali 150 mg/6 ml). Rekonstituirano zdravilo je homogena, motna suspenzija, ki ne vsebuje aglomeratov. Zdravilo zavrzite, če vsebuje večje delce ali aglomerate. Ne filtrirajte rekonstituirane suspenzije, ker bi s tem lahko odstranili učinkovino. Upoštevati morate, da so filtri nameščeni v nekaterih adapterjih, konicah in zaprtih sistemih, zato se taki sistemi ne smejo uporabljati za dajanje zdravila po rekonstituciji.
5. Gumijasti pokrovček očistite in v vialo vstavite novo brizgo z iglo. Nato vialo obrnite navzdol tako, da je konica igle pod ravno tekočino. Bat potegnite nazaj, da izvlečete dovolj zdravila za pravilni odmerek, ob tem pa se prepričajte, da v brizgi ni ujetega zraka. Nato brizgo z iglo izvlecite iz vial in iglo odstranite.
6. Novo subkutano iglo (priporočena velikost 25 G) čvrsto pritrdite na brizgo. Iz igle pred injiciranjem ne smete iztisniti suspenzije, da zmanjšate pojavnost reakcij na mestu injiciranja.
7. Za pripravo odmerka 150 mg s 6 ml vode za injekcije (150 mg = 6 ml) je treba uporabiti vialo, ki vsebujejo 150 mg azacitidina. Zaradi zadrževanja v viali in igli morda iz vial ne boste mogli izvleči vse suspenzije.
8. Vsebino odmerne brizge tik pred dajanjem zdravila ponovno suspendirajte. Brizgo, napolnjeno z rekonstituirano suspenzijo, pustite do 30 minut pred uporabo, da doseže temperaturo približno 20 °C - 25 °C. Če poteče več kot 30 minut, morate suspenzijo ustrezno zavreči in pripraviti nov odmerek. Za ponovno suspendiranje močno kotalite brizgo med dlanmi, da nastane enotna, motna suspenzija. Zdravilo zavrzite, če vsebuje večje delce ali aglomerate.

Izračun individualnega odmerka

Celotni odmerek glede na površino telesa (BSA - Body Surface Area) se izračuna tako:

$$\text{Celotni odmerek (mg)} = \text{odmerek (mg/m}^2\text{)} \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

Naslednja preglednica je prikazana samo kot primer izračuna za pripravo individualnih odmerkov azacitidina na podlagi povprečne vrednosti BSA, ki je 1,8 m².

Odmerek mg/m ² (% priporočene začetnega odmerka)	Celotni odmerek na podlagi vrednosti BSA 1,8 m ²	Število potrebnih vial		Celotni volumen rekonstituirane suspenzije
		100 mg viala	150 mg viala	
75 mg/m ² (100 %)	135 mg	2 viali	1 viala	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50 %)	67,5 mg	1 viala	1 viala	2,7 ml
25 mg/m ² (33 %)	45 mg	1 viala	1 viala	1,8 ml

Odmerke, večje od 4 ml, je treba enakomerno razdeliti z uporabo ločenih brizg in injicirati na dve ločeni mesti.

Mesta injiciranja menjajte. Nove injekcije morate dati vsaj 2,5 cm od prejšnjega mesta injiciranja in nikoli na predel, ki je občutljiv, poškodovan, pordel ali otrdel.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/22/02944/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. 10. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27. 1. 2023