

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Azacitidin Pharmascience 25 mg/ml prašak za suspenziju za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

100 mg bočica:

Svaka bočica sadrži 100 mg azacitidina. Nakon rekonstitucije svaki ml suspenzije sadrži 25 mg azacitidina.

150 mg bočica:

Svaka bočica sadrži 150 mg azacitidina. Nakon rekonstitucije svaki ml suspenzije sadrži 25 mg azacitidina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za suspenziju za injekciju. Bijeli liofilizirani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Azacitidin je indiciran za liječenje odraslih bolesnika koji nisu zadovoljavali kriterije za transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica (THMS), koji boluju od:

- mijelodisplastičnih sindroma (MDS) srednjeg 2 i visokog rizika prema međunarodnom prognostičkom numeričkom sustavu rangiranja (engl. *International Prognostic Scoring System*, IPSS),
- kronične mijelomonocitne leukemije (KMML) s 10–29 % blasta u koštanoj srži bez mijeloproliferativnog poremećaja,
- akutne mijeloične leukemije (AML) s 20–30 % blasta i displazijom više loza, prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO),
- AML-a s > 30 % blasta u koštanoj srži prema klasifikaciji SZO-a.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje azacitidinom treba započeti i nadzirati liječnik iskusan u primjeni kemoterapijskih lijekova. Bolesnicima u premedikaciji treba dati antiemetike zbog mučnine i povraćanja.

Doziranje

Preporučena početna doza za prvi ciklus liječenja za sve je bolesnike, bez obzira na početne hematološke laboratorijske vrijednosti, 75 mg/m² površine tijela, a injicira se supkutano, jednom dnevno tijekom 7 dana, nakon čega slijedi stanica od 21 dana (28-dnevni ciklus liječenja).

Preporučuje se bolesnike liječiti u najmanje 6 ciklusa. Liječenje treba nastaviti sve dok bolesnik i dalje ima koristi ili do pojave znakova progresije bolesti.

Kod bolesnika treba pratiti hematološki odgovor/toksičnost i bubrežne toksičnosti (vidjeti dio 4.4); možda će biti nužna odgoda početka sljedećeg ciklusa ili smanjenje doze kao što je opisano u nastavku.

Azacididin Pharmascience se ne smije primjenjivati naizmjenice s oralnim azacididinom. Zbog razlika u izloženosti, dozi i rasporedu doziranja preporuke za oralni azacididin razlikuju se od onih za injektabilni azacididin. Preporučuje se da zdravstveni radnici provjere naziv lijeka, dozu i put primjene.

Laboratorijske pretrage

Prije početka liječenja i prije svakog ciklusa liječenja treba odrediti pokazatelje jetrene funkcije, kreatinin u serumu i bikarbonate u serumu. Da bi se nadzirao odgovor i toksičnost, nužno je kompletnu krvnu sliku napraviti prije početka terapije i prema potrebi, ali barem prije svakog ciklusa liječenja.

Prilagodba doza zbog hematološke toksičnosti

Hematološka toksičnost definirana je kao najniža vrijednost dosegnuta u određenom ciklusu ako su trombociti $\leq 50,0 \times 10^9/l$ i/ili ako je apsolutni broj neutrofila (ABN) $\leq 1 \times 10^9/l$.

Oporavak je definiran kao porast staničnih linija kod kojih je uočena hematološka toksičnost, i to najmanje za polovinu apsolutne razlike najniže i početne vrijednosti, uvećanu za najnižu vrijednost (tj. krvna slika u oporavku \geq najniža vrijednost + $(0,5 \times [\text{početna vrijednost} - \text{najniža vrijednost}]$).

Bolesnici bez smanjenih početnih vrijednosti krvne slike (tj. bijele krvne stanice $\geq 3,0 \times 10^9/l$ i ABN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i trombociti $\geq 75,0 \times 10^9/l$) prije prvog liječenja

Ako se nakon liječenja azacididinom opazi hematološka toksičnost, sljedeći ciklus liječenja treba odgoditi sve dok se ne oporave vrijednosti trombocita i ABN-a. Ako je oporavak postignut unutar 14 dana, prilagodba doze nije potrebna. Međutim, ako oporavak nije postignut unutar 14 dana, dozu treba smanjiti prema sljedećoj tablici. Nakon prilagodbi doza, trajanje ciklusa treba opet biti 28 dana.

Najniže vrijednosti u ciklusu		Doza u sljedećem ciklusu, ako oporavak* nije postignut unutar 14 dana (%)
ABN ($\times 10^9/l$)	Trombociti ($\times 10^9/l$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50 %
$> 1,0$	$> 50,0$	100 %

*Oporavak = vrijednosti \geq najniža vrijednost + $(0,5 \times [\text{početna vrijednost} - \text{najniža vrijednost}]$)

Bolesnici sa smanjenim početnim vrijednostima krvne slike (tj. bijele krvne stanice $< 3,0 \times 10^9/l$ ili ABN $< 1,5 \times 10^9/l$ ili trombociti $< 75,0 \times 10^9/l$) prije prvog liječenja

Sljedeći ciklus ne treba odgađati niti dozu prilagođavati ako je nakon liječenja azacididinom smanjenje vrijednosti bijelih krvnih stanica ili ABN-a ili trombocita u odnosu na vrijednosti prije početka liječenja ≤ 50 % ili veće od 50 %, ali uz poboljšanje diferencijacije bilo koje stanične linije.

Ako je smanjenje vrijednosti bijelih krvnih stanica ili ABN-a ili trombocita veće od 50 % u odnosu na vrijednosti prije početka liječenja, i bez poboljšanja u diferencijaciji stanične linije, sljedeći ciklus liječenja azacididinom treba odgoditi sve dok se vrijednosti trombocita i ABN-a ne oporave. Ako je oporavak postignut unutar 14 dana, nije potrebna prilagodba doze. Međutim, ako oporavak nije postignut unutar 14 dana, treba odrediti celularnost koštane srži. Prilagodba doze nije potrebna ako je celularnost koštane srži > 50 %. Ako je celularnost koštane srži ≤ 50 %, liječenje treba odgoditi i dozu smanjiti prema sljedećoj tablici:

Celularnost koštane srži	Doza u sljedećem ciklusu, ako oporavak nije postignut unutar 14 dana (%)	
	Oporavak* ≤ 21 dana	Oporavak* > 21 dana
15–50 %	100 %	50 %
< 15 %	100 %	33 %

*Oporavak = vrijednosti \geq najniža vrijednost + $(0,5 \times [\text{početna vrijednost} - \text{najniža vrijednost}]$)

Nakon izmjena doze, trajanje sljedećeg ciklusa ponovno treba biti 28 dana.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Ne preporučuju se posebne prilagodbe doza za starije osobe. Budući da je u starijih bolesnika veća vjerojatnost smanjene bubrežne funkcije, korisno bi bilo nadzirati bubrežnu funkciju.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Azacitidin se može primjenjivati bolesnicima s oštećenjem bubrega bez prilagodbe početne doze (vidjeti dio 5.2). Ako dođe do neobjašnjenog smanjenja razine bikarbonata u serumu ispod 20 mmol/l, u sljedećem ciklusu dozu treba smanjiti za 50 %. Ako dođe do neobjašnjenog povećanja serumskog kreatinina ili dušika iz ureje u krvi (BUN) na vrijednosti ≥ 2 puta veće od početne vrijednosti i iznad gornje granice normale (GGN), sljedeći ciklus treba odgoditi sve dok se vrijednosti ne vrate na normalnu ili početnu vrijednost, a dozu u sljedećem ciklusu liječenja treba smanjiti za 50 % (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s oštećenjem jetre

Nisu provedena službena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.4). Bolesnike s teškim oštećenjem jetre treba pažljivo nadzirati zbog štetnih događaja. U bolesnika s oštećenjem jetre prije početka liječenja nisu preporučene posebne izmjene početne doze; naknadne izmjene doza treba temeljiti na hematološkim laboratorijskim pokazateljima. Azacitidin je kontraindiciran u bolesnika s uznapredovalim malignim tumorima jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost azacitidina u djece u dobi od 0 do 17 godina nisu još ustanovljene. Zasad dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, no nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Rekonstituirani azacitidin treba injicirati supkutano u nadlakticu, bedro ili abdomen. Mjesta injiciranja treba mijenjati. Nove injekcije treba primijeniti najmanje 2,5 cm od prethodnog mjesta i nikad na osjetljivim mjestima, mjestima na kojima su nastale modrice, crvenilo ili otvrdnuće.

Nakon rekonstitucije suspenzija se ne smije filtrirati. Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Uznapredovali maligni tumori jetre (vidjeti dio 4.4).

Dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hematološka toksičnost

Liječenje azacitidinom povezano je s anemijom, neutropenijom i trombocitopenijom, osobito tijekom prva 2 ciklusa (vidjeti dio 4.8). Kompletnu krvnu sliku treba napraviti kad je to potrebno da bi se pratio odgovor i toksičnost, ali najmanje prije svakog ciklusa liječenja. Nakon primjene preporučene doze za prvi ciklus, dozu za sljedeće cikluse treba smanjiti ili odgoditi njezinu primjenu na temelju najnižih vrijednosti i hematološkog odgovora (vidjeti dio 4.2). Bolesnike treba uputiti da što prije prijave epizode vrućice. Bolesnicima i liječnicima također se savjetuje da obrate pozornost na znakove i simptome krvarenja.

Oštećenje jetre

Nisu provedena službena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem jetre. Prijavljena je pojava progresivne hepatičke kome i smrti tijekom liječenja azacitidinom u bolesnika s opsežnim metastatskim tumorom, osobito u bolesnika s početnim vrijednostima serumskog albumina < 30 g/l. Azacitidin je kontraindiciran u bolesnika s uznapredovalim malignim tumorima jetre (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje bubrega

Prijavljene su bubrežne abnormalnosti u rasponu od povišenog serumskog kreatinina do zatajenja bubrega i smrti u bolesnika liječenih intravenskim azacitidinom u kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima. Usto, u 5 se bolesnika s kroničnom mijeloičnom leukemijom (KML) liječenih azacitidinom i etopozidom razvila bubrežna tubularna acidoza, definirana kao pad serumskih bikarbonata do < 20 mmol/l u kombinaciji s lužnatim urinom i hipokalemijom (serumski kalij < 3 mmol/l). Ako dođe do neobjašnjenog smanjenja serumskih bikarbonata (< 20 mmol/l) ili povišenja serumskog kreatinina ili BUN-a, potrebno je smanjiti dozu ili odgoditi njezinu primjenu (vidjeti dio 4.2).

Bolesnicima treba savjetovati da zdravstvenom radniku odmah prijave oliguriju i anuriju.

Premda nisu uočene klinički značajne razlike u učestalosti nuspojava između ispitanika s normalnom funkcijom bubrega i onih s oštećenjem bubrega, bolesnike s oštećenjem bubrega treba pažljivo pratiti zbog toksičnosti jer se azacitidin i/ili njegovi metaboliti primarno izlučuju putem bubrega (vidjeti dio 4.2).

Laboratorijske pretrage

Prije početka liječenja i prije svakog ciklusa liječenja treba odrediti pokazatelje jetrene funkcije, kreatinin u serumu i bikarbonate u serumu. Da bi se nadzirao odgovor i toksičnost, nužno je kompletnu krvnu sliku napraviti prije početka terapije i prema potrebi, ali barem prije svakog ciklusa liječenja, vidjeti također dio 4.8.

Srčane i plućne bolesti

Bolesnici s anamnezom teškoga kongestivnog zatajenja srca, klinički nestabilne bolesti srca ili bolesti pluća bili su isključeni iz pivotalnih registracijskih ispitivanja (AZA PH GL 2003 CL 001 i AZA-AML-001), stoga sigurnost i djelotvornost azacitidina u takvih bolesnika nije ustanovljena. Noviji podaci iz kliničkog ispitivanja u bolesnika s kardiovaskularnom ili plućnom bolešću u povijesti bolesti pokazali su značajno povišenu incidenciju srčanih događaja uz azacitidin (vidjeti dio 4.8). Stoga se savjetuje oprez kad se azacitidin propisuje ovim bolesnicima. Potrebno je razmotriti kardiopulmonalnu procjenu prije i tijekom liječenja.

Nekrotizirajući fasciitis

Nekrotizirajući fasciitis, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, zabilježen je u bolesnika liječenih azacitidinom. U bolesnika koji razviju nekrotizirajući fasciitis, terapiju azacitidinom treba prekinuti i brzo započeti odgovarajuće liječenje.

Sindrom lize tumora

Bolesnici s rizikom od sindroma lize tumora su oni koji imaju veliko opterećenje tumorskom masom prije liječenja. Te bolesnike treba pomno nadzirati i poduzimati odgovarajuće mjere opreza.

Sindrom diferencijacije

U bolesnika koji su primali azacitidin u injekciji zabilježeni su slučajevi sindroma diferencijacije (poznatog i kao sindrom retinoične kiseline). Sindrom diferencijacije može imati smrtni ishod, a simptomi i klinički nalazi uključuju respiratorni distres, plućne infiltrate, vrućicu, osip, plućni edem, periferni edem, brzo dobivanje na težini, pleuralne izljeve, perikardijalne izljeve, hipotenziju i bubrežnu disfunkciju (vidjeti dio 4.8). Pri prvoj pojavi simptoma ili znakova koji upućuju na sindrom diferencijacije treba razmotriti liječenje visokim dozama i.v. kortikosteroida i hemodinamski nadzor. Potrebno je razmotriti privremeni prestanak primjene azacitidina u injekciji dok se simptomi ne povuku, a ako se nastavi s primjenom lijeka, savjetuje se oprez.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Na temelju podataka *in vitro*, čini se da metabolizam azacitidina nije posredovan izoenzimima citokroma P450 (CYP), UDP-glukuronil transferazama (UGT), sulfotransferazama (SULT) i glutation transferazama (GST); stoga se smatra da interakcije povezane s tim metabolizirajućim enzimima *in*

vivo nisu vjerojatne.

Klinički značajni inhibicijski ili indukcijski učinci azacitidina na enzime citokroma P450 nisu vjerojatni (vidjeti dio 5.2).

Nisu provedena službena klinička ispitivanja interakcija s azacitidinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene u reproduktivnoj dobi moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju za vrijeme liječenja i još najmanje 6 mjeseci nakon liječenja. Muškarce treba upozoriti da ne bi smjeli začeti dijete tijekom liječenja te da za vrijeme liječenja i još najmanje 3 mjeseca nakon njega moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni azacitidina u trudnica. Ispitivanja na miševima pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude je nepoznat. Na temelju rezultata ispitivanja na životinjama i mehanizma djelovanja, azacitidin se ne bi smio primjenjivati tijekom trudnoće, osobito tijekom prvog tromjesečja, osim ako je to prijeko potrebno. Prednosti liječenja treba usporediti s mogućim rizikom za fetus u svakom pojedinačnom slučaju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se azacitidin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Dojenje je kontraindicirano tijekom liječenja azacitidinom zbog mogućih ozbiljnih nuspojava u dojenčeta.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju azacitidina na plodnost u ljudi. Zabilježeni su štetni učinci primjene azacitidina na plodnost mužjaka u životinja (vidjeti dio 5.3). Prije početka liječenja bolesnike treba upozoriti da potraže savjet o pohrani sjemena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Azacitidin malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Uz primjenu azacitidina zabilježen je umor. Stoga se preporučuje oprez pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Odrasla populacija s MDS-om, KMML-om i AML-om (20–30 % blasta u koštanoj srži)

Nuspojave za koje se smatra da su možda ili vjerojatno povezane s primjenom azacitidina pojavile su se u 97 % bolesnika.

Najčešće ozbiljne nuspojave zabilježene u pivotalnom ispitivanju (AZA PH GL 2003 CL 001) uključivale su febrilnu neutropeniju (8,0 %) i anemiju (2,3 %), koje su također bile prijavljene u potpornim ispitivanjima (CALGB 9221 i CALGB 8921). Druge ozbiljne nuspojave iz ta 3 ispitivanja uključivale su infekcije kao što su neutropenijska sepsa (0,8 %) i pneumonija (2,5 %) (neke sa smrtnim ishodom), trombocitopeniju (3,5 %), reakcije preosjetljivosti (0,25 %) i hemoragijske događaje (npr. moždano krvarenje [0,5 %], gastrointestinalno krvarenje [0,8 %] i intrakranijalno krvarenje [0,5 %]).

Najčešće prijavljene nuspojave kod liječenja azacitidinom bile su hematološke reakcije (71,4 %), uključujući trombocitopeniju, neutropeniju i leukopeniju (najčešće 3.–4. stupnja), gastrointestinalne smetnje (60,6 %) uključujući mučninu, povraćanje (najčešće 1.–2. stupnja) ili reakcije na mjestu

primjene (77,1 %; najčešće 1.–2. stupnja).

Odrasla populacija u dobi od 65 ili više godina s AML-om s > 30 % blasta u koštanoj srži

Najčešće ozbiljne nuspojave ($\geq 10\%$) zabilježene u ispitivanju AZA-AML-001 u skupini liječenoj azacitidinom uključivale su febrilnu neutropeniju (25,0 %), pneumoniju (20,3 %) i pireksiju (10,6 %). Druge manje često zabilježene ozbiljne nuspojave u skupini liječenoj azacitidinom uključivale su sepsu (5,1 %), anemiju (4,2 %), neutropenijsku sepsu (3,0 %), infekciju mokraćnog sustava (3,0 %), trombocitopeniju (2,5 %), neutropeniju (2,1 %), celulitis (2,1 %), omaglicu (2,1 %) i dispneju (2,1 %).

Najčešće zabilježene ($\geq 30\%$) nuspojave uz liječenje azacitidinom bile su gastrointestinalni događaji, uključujući konstipaciju (41,9 %), mučninu (39,8 %) i proljev (36,9 %; obično 1.–2. stupnja), opće poremećaje i reakcije na mjestu primjene uključujući pireksiju (37,7 %; obično 1.–2. stupnja) i hematološke događaje, koji su uključivali febrilnu neutropeniju (32,2 %) i neutropeniju (30,1 %; obično 3.–4. stupnja).

Tablični prikaz nuspojava

Tablica 1 u nastavku sadrži nuspojave povezane s liječenjem azacitidinom, dobivene iz glavnih kliničkih ispitivanja MDS-a i AML-a i postmarketinškog praćenja.

Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene od težih prema manje teškima. Nuspojave su prikazane u sljedećoj tablici prema najvišoj učestalosti opaženoj u bilo kojem od glavnih kliničkih ispitivanja.

Tablica 1: Nuspojave zabilježene u bolesnika s MDS-om ili AML-om liječenih azacitidinom (klinička ispitivanja i iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet)

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije	pneumonija* (uključujući bakterijsku, virusnu i gljivičnu), nazofaringitis	sepsa* (uključujući bakterijsku, virusnu i gljivičnu), neutropenična sepsa*, infekcija dišnih puteva (uključuje gornje dišne puteve i bronhitis), infekcija mokraćnih puteva, celulitis, divertikulitis, oralna gljivična infekcija, sinusitis, faringitis, rinitis, herpes simplex, kožna infekcija			nekrotizirajući fasciitis*
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)					sindrom diferencijacije* ^a
Poremećaji krvi i limfnog	febrilna neutropenija*	pancitopenija*, zatajenje koštane			

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
sustava	neutropenija, leukopenija, trombocitopenija, anemija	srži			
Poremećaji imunološkog sustava			reakcije preosjetljivosti		
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija, smanjeni apetit, hipokalemija	dehidracija		sindrom lize tumora	
Psihijatrijski poremećaji	nesanica	konfuzno stanje, anksioznost			
Poremećaji živčanog sustava	omaglica, glavobolja	intrakranijalno krvarenje*, sinkopa, somnolencija, letargija			
Poremećaji oka		krvarenje u oku, krvarenje konjunktive			
Srčani poremećaji		perikardijalni izljev	perikarditis		
Krvožilni poremećaji		hipotenzija*, hipertenzija, ortostatska hipotenzija, hematoma			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	dispneja, epistaksa	pleuralni izljev, dispneja u naporu, faringolaringealna bol		intersticijska bolest pluća	
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje, povraćanje, konstipacija, mučnina, bol u abdomenu (uključuje nelagodu u gornjem dijelu i abdominalnu nelagodu)	gastrointestinalno krvarenje* (uključuje krvarenje u ustima), krvarenje iz hemoroida, stomatitis, krvarenje iz gingiva, dispepsija			
Poremećaji jetre i žuči			zatajenje jetre*, progresivna hepatička koma		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	petehije, svrbež (uključuje generalizirani), osip, ekhimoze	purpura, alopecija, urtikarija, eritem, makularni osip	akutna febrilna neutrofilna dermatitoza, gangrenozna pioderma		Kožni vaskulitis
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog	artralgija, mišićno-koštana bol (uključuje bol u leđima, kostima i udovima)	grčevi u mišićima, bol u mišićima			

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
tkiva					
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		zatajenje bubrega*, hematurija, povišen serumski kreatinin	bubrežna tubularna acidoza		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija*, umor, astenija, bol u prsištu, eritem na mjestu primjene, bol na mjestu primjene, reakcija na mjestu primjene (nespecifična)	modrica, hematoma, otvrdnuće, osip, svrbež, upala, diskoloracija, čvorić i krvarenje (na mjestu primjene), malaksalost, zimica, krvarenje na mjestu katetera		nekroza na mjestu primjene (na mjestu injekcije)	
Pretrage	smanjenje težine				

* = rijetko su prijavljeni smrtni slučajevi.

^a = vidjeti dio 4.4

Opis odabranih nuspojava

Hematološke nuspojave

Najčešće prijavljene ($\geq 10\%$) hematološke nuspojave povezane s liječenjem azacitidinom uključuju anemiju, trombocitopeniju, neutropeniju, febrilnu neutropeniju i leukopeniju, te su obično bile 3. i 4. stupnja. Veći je rizik za pojavu navedenih nuspojava tijekom prva 2 ciklusa, nakon čega se javljaju s manjom učestalošću uz oporavak hematološke funkcije. Većina hematoloških nuspojava rješava se rutinskim praćenjem kompletne krvne slike i odgađanjem sljedećeg ciklusa primjene azacitidina, prema potrebi profilaktičkom primjenom antibiotika i/ili stimulirajućeg čimbenika rasta (npr. G-CSF) kod neutropenije te transfuzije kod anemije ili trombocitopenije.

Infekcije

Mijelosupresija može dovesti do neutropenije i povećanog rizika od infekcije. U bolesnika koji su primali azacitidin prijavljene su ozbiljne nuspojave poput sepse, uključujući neutropeničnu sepsu i pneumoniju, od kojih su neke imale smrtni ishod. Infekcije se mogu suzbiti primjenom antimikrobnih lijekova i stimulirajućeg čimbenika rasta (npr. G-CSF) kod neutropenije.

Krvarenje

U bolesnika koji primaju azacitidin može se javiti krvarenje. Prijavljene su ozbiljne nuspojave poput gastrointestinalnog krvarenja i intrakranijalnog krvarenja. Bolesnike treba nadzirati zbog znakova i simptoma krvarenja, a osobito one s prethodno postojećom ili s liječenjem povezanom trombocitopenijom.

Preosjetljivost

U bolesnika liječenih azacitidinom prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti. U slučaju reakcije slične anafilaktoidnoj reakciji, liječenje azacitidinom treba odmah prekinuti i započeti primjereno simptomatsko liječenje.

Nuspojave na koži i potkožnom tkivu

Većina nuspojava na koži i potkožnom tkivu povezana je s mjestom primjene. Nijedna od tih nuspojava nije dovela do prekida primjene azacitidina, ni do smanjenja doza u pivotalnim ispitivanjima. Većina nuspojava pojavila se tijekom prva 2 ciklusa liječenja, s tendencijom smanjenja

u sljedećim ciklusima. Nuspojave na potkožnom tkivu poput osipa/upale/svrbeža na mjestu primjene, osipa, eritema i lezija na koži, mogu zahtijevati istodobnu primjenu lijekova poput antihistaminika, kortikosteroida i nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL). Te reakcije na koži treba razlikovati od infekcija mekog tkiva kakve se katkad javljaju na mjestu primjene injekcije. Infekcije mekog tkiva, uključujući celulitis i nekrotizirajući fasciitis koji u rijetkim slučajevima dovodi do smrti, zabilježene su za azacitidin poslije stavljanja lijeka u promet. Za kliničko zbrinjavanje infekcija nastalih kao nuspojave, vidjeti dio 4.8 Infekcije.

Gastrointestinalne nuspojave

Najčešće prijavljene gastrointestinalne nuspojave povezane s primjenom azacitidina su konstipacija, proljev, mučnina i povraćanje. Te su nuspojave liječene simptomatski, antiemeticima za mučninu i povraćanje, antidijaroicima za proljev i laksativima i/ili tvarima koje omekšavaju stolicu za konstipaciju.

Nuspojave povezane s bubrezima

U bolesnika liječenih azacitidinom zabilježeni su bubrežni poremećaji u rasponu od povišenog serumskog kreatinina i hematurije do bubrežne tubularne acidoze, zatajenja bubrega i smrti (vidjeti dio 4.4).

Nuspojave povezane s jetrom

U bolesnika s opsežnim metastatskim tumorima prijavljeno je zatajenje jetre, progresivna hepatička koma i smrt tijekom liječenja azacitidinom (vidjeti dio 4.4).

Srčani događaji

Podaci iz jednog kliničkog ispitivanja koje je dopustilo uključivanje bolesnika s kardiovaskularnom ili plućnom bolešću u povijesti bolesti pokazali su povećanje srčanih događaja u bolesnika s novodijagnosticiranom AML koji su bili liječeni azacitidinom (vidjeti dio 4.4).

Starija populacija

Dostupni podaci o sigurnosti primjene azacitidina u bolesnika u dobi od ≥ 85 godina (s 14 [5,9 %] bolesnika u dobi od ≥ 85 godina liječenih u ispitivanju AZA-AML-001) su ograničeni.

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju AZA-JMML-001, 28 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 mjeseca do manje od 18 godina) primalo je azacitidin za liječenje MDS-a (n = 10) ili juvenilne mijelomonocitne leukemije (JMML) (n = 18) (vidjeti dio 5.1).

Svih 28 bolesnika doživjelo je najmanje 1 štetan događaj, a 17 (60,7 %) ih je doživjelo najmanje 1 štetan događaj povezan s liječenjem. Najčešće prijavljeni štetni događaji u ukupnoj pedijatrijskoj populaciji bili su pireksija, hematološki događaji uključujući anemiju, trombocitopeniju i febrilnu neutropeniju i gastrointestinalni događaji uključujući konstipaciju i povraćanje.

Tri (3) ispitanika doživjela su štetan događaj nastao tijekom liječenja koji je doveo do prekida primjene lijeka (pireksija, napredovanje bolesti i bol u truhu).

U ispitivanju AZA-AML-004, 7 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 2 do 12 godina) primalo je azacitidin za liječenje AML-a kod molekularnog relapsa nakon prve potpune remisije [CR1] (vidjeti dio 5.1).

Svih 7 bolesnika imalo je najmanje 1 štetan događaj povezan s liječenjem. Najčešće prijavljeni štetni događaji bili su neutropenija, mučnina, leukopenija, trombocitopenija, proljev i povišenje alanin aminotransferaze (ALT). Dvoje bolesnika imalo je štetan događaj povezan s liječenjem koji je doveo do prekida davanja lijeka (febrilna neutropenija, neutropenija).

Novi signali vezani za sigurnost nisu utvrđeni u ograničenom broju pedijatrijskih bolesnika liječenih azacitidinom tijekom kliničkog ispitivanja. Ukupni sigurnosni profil bio je u skladu s ukupnim sigurnosnim profilom odrasle populacije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Tijekom kliničkih ispitivanja prijavljen je jedan slučaj predoziranja azacitidinom. Nakon primjene jedne intravenske doze od približno 290 mg/m², gotovo 4 puta veće od preporučene početne doze, u bolesnika su se javili proljev, mučnina i povraćanje.

U slučaju predoziranja bolesniku treba nadzirati krvnu sliku i po potrebi primijeniti simptomatsko liječenje. Nema poznatog antidota za predoziranje azacitidinom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, analozi pirimidina, ATK oznaka: L01BC07

Mehanizam djelovanja

Pretpostavlja se da azacitidin ispoljava protutumorsko djelovanje brojnim mehanizmima koji uključuju citotoksičnost prema abnormalnim hematopoetskim stanicama u koštanoj srži i hipometilaciju DNK-a. Citotoksična djelovanja azacitidina mogu biti rezultat brojnih mehanizama, uključujući inhibiciju sinteze DNK-a, RNK-a i proteina, ugrađivanje u RNK i DNK te aktivaciju puteva oštećenja DNK-a. Neproliferativne stanice su relativno neosjetljive na azacitidin. Ugradnjom azacitidina u DNK inaktivira se DNK metiltransferaza, što dovodi do hipometilacije DNK-a. Hipometilacija DNK-a, aberantno metiliranih gena uključenih u regulaciju normalnog staničnog ciklusa, diferencijaciju i puteve stanične smrti, može rezultirati ponovnom ekspresijom tumor-supresorskih gena i obnavljanjem njihove funkcije u tumorskim stanicama. Relativna važnost hipometilacije DNK-a naspram citotoksičnosti ili drugih djelovanja na kliničke ishode azacitidina nije ustanovljena.

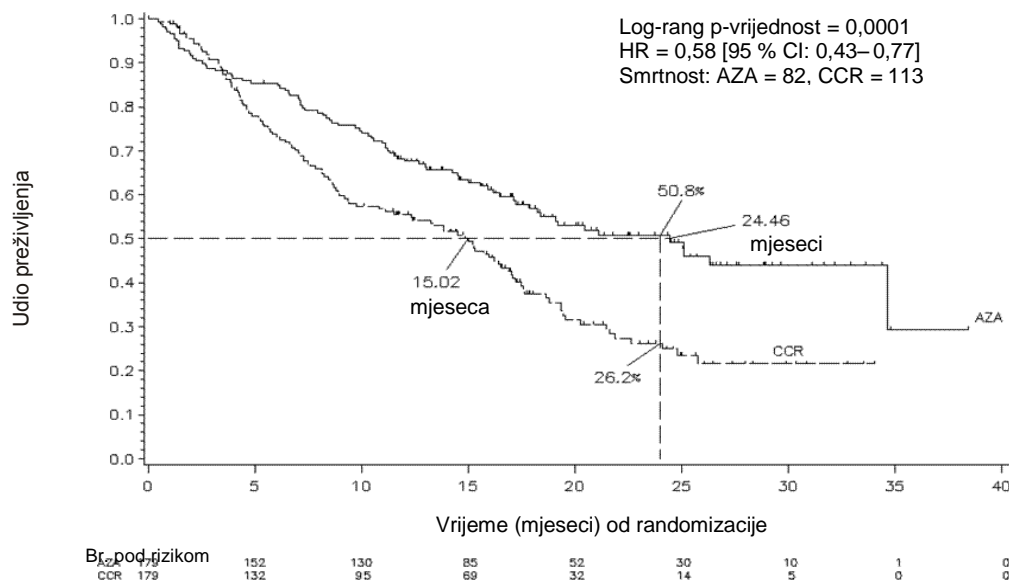
Klinička djelotvornost i sigurnost

Odrasla populacija (MDS, KMML i AML [20–30 % blasta u koštanoj srži])

Djelotvornost i sigurnost azacitidina ispitivane su u međunarodnom, multicentričnom, kontroliranom, otvorenom, randomiziranom, komparativnom ispitivanju faze 3 u paralelnim skupinama (AZA PH GL 2003 CL 001) u odraslih bolesnika sa: srednjim i visokim rizikom MDS-a prema međunarodnom prognostičkom numeričkom sustavu rangiranja (IPSS), refraktornom anemijom sa suviškom blasta (RAEB), refraktornom anemijom sa suviškom blasta u transformaciji (RAEB-T) i modificiranom kroničnom mijelomonocitnom leukemijom (mKMML) prema francusko-američko-britanskom (FAB) klasifikacijskom sustavu. Bolesnici s RAEB-T (21–30 % blasta) danas se, prema važećoj klasifikacijskom sustavu SZO-a, smatraju bolesnicima s AML-om. Azacitidin s najboljom potpornom skrbi (engl. *best supportive care*, BSC) (n = 179) uspoređivan je s režimima konvencionalne skrbi (engl. *conventional care regimens*, CCR). CCR se sastojao samo od BSC-a (n = 105), niske doze citarabina s BSC-om (n = 49) ili standardne indukcijske kemoterapije s BSC-om (n = 25). Prije randomizacije, liječnici su prethodno izabrali bolesnike za 1 od 3 CCR-a. Ako bolesnici nisu bili randomizirani na azacitidin, primili bi prethodno odabrani režim. Kao dio kriterija za uključivanje, bolesnici su trebali imati indeks stanja zdravlja prema ljestvici Istočne kooperativne onkološke skupine (ECOG) 0–2. Bolesnici sa sekundarnim MDS-om bili su isključeni iz ispitivanja. Primarni ishod ispitivanja bio je sveukupno preživljenje. Azacitidin se primjenjivao supkutano u dozi od 75 mg/m² dnevno tijekom 7 dana, zatim je slijedilo razdoblje odmora od 21 dana (28-dnevni ciklus liječenja) za medijan od 9 ciklusa (raspon = 1–39) i prosjek od 10,2 ciklusa. Unutar populacije koju se namjeravalo liječiti (engl. *Intent to Treat*, ITT) prosječna je dob bila 69 godina (raspon od 38 do

88 godina).

U ITT analizi 358 bolesnika (179 s azacitidinom i 179 s CCR-om) liječenje azacitidinom bilo je povezano s medijanom preživljenja od 24,46 mjeseci naspram 15,02 mjeseci u bolesnika liječenih CCR-om, razlika od 9,4 mjeseci sa stratificiranom log-rang p-vrijednošću od 0,0001. Omjer hazarda (HR) za učinke liječenja bio je 0,58 (95 % CI: 0,43; 0,77). Stopa dvogodišnjeg preživljenja u bolesnika liječenih azacitidinom bila je 50,8 % naspram 26,2 % u bolesnika liječenih CCR-om ($p < 0,0001$).



KRATICE: AZA = azacitidin; CCR = režim konvencionalne skrbi; CI = interval pouzdanosti; HR = omjer hazarda

Dobrobit od azacitidina za vrijeme preživljenja bila je konzistentna bez obzira na vrstu liječenja primijenjenu u kontrolnoj skupini tijekom liječenja CCR-om (samo BSC-om, niske doze citarabina s BSC-om ili standardna indukcijska kemoterapija s BSC-om).

Analizom citogenetičkih podskupina IPSS opaženi su slični rezultati medijana sveukupnog preživljenja u svim skupinama (dobra, srednja, loša citogenetika, uključujući monosomiju 7).

U analizi dobni podskupina zabilježeno je povećanje medijana sveukupnog preživljenja kod svih skupina (< 65 godina, ≥ 65 godina i ≥ 75 godina).

Liječenje azacitidinom bilo je povezano s medijanom vremena do smrti ili pretvorbe u AML od 13,0 mjeseci naspram 7,6 mjeseci za bolesnike liječene CCR-om, što je poboljšanje od 5,4 mjeseci sa stratificiranom log-rang p-vrijednošću od 0,0025.

Liječenje azacitidinom također je bilo povezano sa smanjenjem citopenija i s njima povezanih simptoma. Liječenje azacitidinom smanjilo je potrebu za transfuzijom crvenih krvnih stanica i trombocita. Od bolesnika u skupini liječenoj azacitidinom koji su na početku bili ovisni o transfuziji eritrocita, tijekom liječenja ih je 45 % postalo neovisno o transfuziji eritrocita, u usporedbi s 11,4 % bolesnika u kombiniranim skupinama liječenih CCR-om, te je razlika i statistički značajna ($p < 0,0001$) od 33,6 % (95 % CI: 22,4; 44,6). Kod bolesnika koji su neovisni o transfuziji eritrocita, a bili su ovisni na početku liječenja, u skupini liječenoj azacitidinom medijan trajanja neovisnosti o transfuziji eritrocita bio je 13 mjeseci.

Odgovor su procjenjivali istraživač ili neovisno stručno povjerenstvo (engl. *Independent Review Committee*, IRC). Ukupni odgovor (potpuna remisija [engl. *complete remission*, CR] + djelomična remisija [engl. *partial remission*, PR]) utvrđen od istraživača bio je 29 % u skupini liječenoj azacitidinom i 12 % u kombiniranim skupinama liječenim CCR-om ($p = 0,0001$). Ukupni odgovor (CR + PR) koji je utvrdio IRC u ispitivanju AZA PH GL 2003 CL 001 bio je 7 % (12/179) u skupini

liječenj azacitidinom u usporedbi s 1 % (2/179) u kombiniranoj skupini liječenj CCR-om ($p = 0,0113$). Razlike između procjena odgovora IRC-a i istraživača posljedice su kriterija Međunarodne radne skupine (engl. *International Working Group*, IWG) koji zahtijevaju poboljšanje periferne krvne slike i održavanje tih poboljšanja tijekom minimalno 56 dana. Također je dokazano poboljšanje preživljenja u bolesnika kod kojih nije postignut potpuni/djelomični odgovor nakon liječenja azacitidinom. Hematološko poboljšanje (veće ili manje) koje je ustanovio IRC postignuto je u 49 % bolesnika koji su primali azacitidin u odnosu na 29 % bolesnika koji su liječeni kombinirano CCR-om ($p < 0,0001$).

Kod bolesnika s jednom ili više citogenetičkih abnormalnosti na početku liječenja, postotak bolesnika sa znatnim citogenetičkim odgovorom bio je sličan u skupini liječenj azacitidinom i kombiniranim skupinama liječenim CCR-om. Manji citogenetički odgovor bio je statistički značajno veći ($p = 0,0015$) u skupini liječenj azacitidinom (34 %) u odnosu na kombinirane skupine liječene CCR-om (10 %).

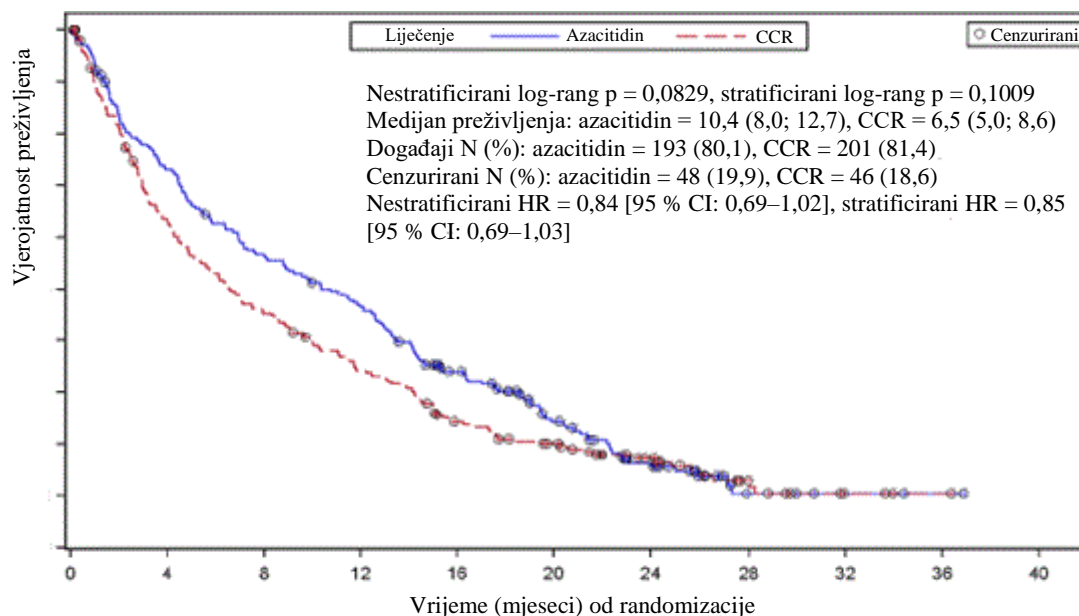
Odrasla populacija u dobi od 65 ili više godina s AML-om s > 30 % blasta u koštanoj srži
Podaci prikazani u nastavku odnose se na populaciju koju se namjeravalo liječiti u ispitivanju AZA-AML-001 (vidjeti dio 4.1 za odobrene indikacije).

Djelotvornost i sigurnost azacitidina bila je ispitana u međunarodnom, multicentričnom, kontroliranom, otvorenom ispitivanju faze 3 na usporednim skupinama bolesnika u dobi od 65 i više godina s novodijagnosticiranom *de novo* ili sekundarnom AML s > 30 % blasta u koštanoj srži prema klasifikaciji SZO-a, koji nisu zadovoljavali kriterije za THMS. Azacitidin uz BSC ($n = 241$) bio je uspoređen s CCR-om. CCR se sastojao od samo BSC-a ($n = 45$), niske doze citarabina uz BSC ($n = 158$) ili standardne intenzivne kemoterapije citarabinom i antraciklinom uz BSC ($n = 44$). Bolesnike je prethodno odabrao njihov liječnik za 1 od 3 CCR-a prije randomizacije. Bolesnici su primili unaprijed odabrani režim ako nisu bili randomizirani u skupinu koja prima azacitidin. Usklopu kriterija uključivanja bolesnici su morali imati ECOG funkcionalni status od 0 do 2 i citogenetske abnormalnosti srednjeg ili visokog rizika. Primarni ishod ispitivanja bilo je ukupno preživljenje.

Azacitidin se primjenjivao s.c. u dozi od 75 mg/m^2 na dan tijekom 7 dana, nakon čega je slijedila stanka od uzimanja lijeka od 21 dan (ciklus liječenja od 28 dana), tijekom medijana od 6 ciklusa (raspon: od 1 do 28), u bolesnika koji su primali samo BSC tijekom medijana od 3 ciklusa (raspon: od 1 do 20), u bolesnika koji su primali nisku dozu citarabina tijekom medijana od 4 ciklusa (raspon: od 1 do 25) i u bolesnika koji su primali standardnu intenzivnu kemoterapiju tijekom medijana od 2 ciklusa (raspon: od 1 do 3, uvodni ciklus plus 1 ili 2 konsolidacijska ciklusa).

Početni parametri pojedinih bolesnika bili su usporedivi između skupina koje su primale azacitidin i skupina koje su primale CCR. Medijan dobi ispitanika bio je 75,0 godina (raspon: od 64 do 91 godine), 75,2 % bili su bijelci i 59,0 % bili su muškarci. Na početku je njih 60,7 % bilo kategorizirano kao AML koja nije dodatno klasificirana, 32,4 % kao AML s promjena povezanim s mijelodisplazijom, 4,1 % kao mijeloidne novotvorine povezane s terapijom te 2,9 % kao AML s recidivirajućim genetskim abnormalnostima prema klasifikaciji SZO-a.

U ITT analizi 488 bolesnika (od kojih je 241 primao azacitidin, a njih 247 primalo je CCR), liječenje azacitidinom bilo je povezano s medijanom preživljenja od 10,4 mjeseca naspram 6,5 mjeseci za one koji su primali liječenje CCR-om, što je razlika od 3,8 mjeseci, uz stratificiranu log-rang p-vrijednost od 0,1009 (dvostrana). Omjer hazarda za učinak liječenja iznosio je 0,85 (95 % CI = 0,69; 1,03). Stope jednogodišnjeg preživljenja iznosile su 46,5 % u bolesnika koji su primali azacitidin naspram 34,3 % u bolesnika koji su primali CCR.



Br. pod rizikom	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
CCR	247	150	108	80	53	40	25	10	3	1	0
Azacitidin	241	174	133	109	73	44	22	5	3	2	0

Prema Coxovu modelu prilagođenom za prije određene početne prognostičke faktore, određen je omjer hazarda za azacitidin u usporedbi s CCR-om od 0,80 (95 % CI = 0,66; 0,99; $p = 0,0355$).

Usto, iako ispitivanje nije imalo dovoljnu snagu da se dokaže statistički značajna razlika između skupine liječene azacitidinom i skupine liječene CCR-om prije selekcije, preživljenje bolesnika liječenih azacitidinom bilo je dulje u usporedbi s mogućnostima liječenja CCR-om samo BSC-om, niskom dozom citarabina uz BSC te je bilo slično kad se usporedilo sa standardnom intenzivnom kemoterapijom uz BSC.

Trend koristi za ukupno preživljenje išao je u prilog azacitidinu u svim unaprijed određenim podskupinama (dob [< 75 godina i ≥ 75 godina], spol, rasa, ECOG funkcionalni status [0 ili 1 i 2], početni citogenetski rizik [srednji i visoki], geografska regija, klasifikacija AML-a prema SZO-u [uključujući AML s promjenama povezanim s mijelodisplazijom], početni broj bijelih krvnih stanica [$\leq 5 \times 10^9/l$ i $> 5 \times 10^9/l$], blasti u koštanoj srži na početku [$\leq 50\%$ i $> 50\%$] i prethodni MDS u anamnezi). Omjer hazarda ukupnog preživljenja dostigao je statističku značajnost u nekoliko unaprijed određenih podskupina uključujući bolesnike s visokim citogenetskim rizikom, bolesnike s AML-om s promjenama povezanim s mijelodisplazijom, bolesnike u dobi < 75 godina, žene i bijelce.

Hematološke i citogenetske odgovore procijenili su ispitivač i IRC sa sličnim rezultatima. Stopa ukupnog odgovora (potpuna remisija [CR] + potpuna remisija s nepotpunim oporavkom krvne slike [CR_i]) kako je utvrdio IRC bila je 27,8 % u skupini liječenoj azacitidinom i 25,1 % u kombiniranoj skupini liječenoj CCR-om ($p = 0,5384$). U bolesnika koji su postigli potpunu remisiju ili potpunu remisiju s nepotpunim oporavkom krvne slike, medijan trajanja remisije iznosio je 10,4 mjeseca (95 % CI = 7,2; 15,2) u ispitanika liječenih azacitidinom i 12,3 mjeseca (95 % CI = 9,0; 17,0) u ispitanika liječenih CCR-om. Korist za preživljenje također je bila dokazana u bolesnika koji nisu bili postigli potpuni odgovor na azacitidin u usporedbi s CCR-om.

Liječenje azacitidinom poboljšalo je perifernu krvnu sliku i dovelo do smanjenja potrebe za transfuzijama eritrocita i trombocita. Smatralo se da je bolesnik ovisan o transfuzijama eritrocita odnosno trombocita na početku ako je taj ispitanik primio jednu ili više transfuzija eritrocita ili trombocita tijekom 56 dana (8 tjedana) prilikom odnosno prije randomizacije. Smatralo se da bolesnik

nije ovisan o transfuziji eritrocita ili trombocita tijekom razdoblja liječenja ako taj ispitanik nije primio transfuziju eritrocita odnosno trombocita tijekom bilo kojih uzastopnih 56 dana tijekom razdoblja izvješćivanja.

Od bolesnika u skupini liječenoj azacitidinom koji su na početku bili ovisni o transfuziji eritrocita, 38,5 % (95 % CI = 31,1; 46,2) ih je postalo neovisno o transfuzijama eritrocita tijekom razdoblja liječenja u usporedbi s 27,6 % (95 % CI = 20,9; 35,1) bolesnika u kombiniranim skupinama liječenim CCR-om. U bolesnika koji su ovisili o transfuzijama eritrocita na početku i postigli neovisnost o transfuzijama uz liječenje, medijan trajanja neovisnosti o transfuzijama eritrocita iznosio je 13,9 mjeseci u skupini koja je primala azacitidin i nije bio postignut u skupini koja je primala CCR.

Od bolesnika u skupini liječenoj azacitidinom koji su na početku bili ovisni o transfuziji trombocita, 40,6 % (95 % CI = 30,9; 50,8) ih je postalo neovisno o transfuziji trombocita tijekom razdoblja liječenja u usporedbi s 29,3 % (95 % CI = 19,7; 40,4) bolesnika u kombiniranim skupinama liječenim CCR-om. U bolesnika koji su na početku bili ovisni o transfuzijama trombocita i postigli neovisnost o transfuzijama uz liječenje, medijan trajanja neovisnosti o transfuzijama trombocita bio je 10,8 mjeseci u skupini liječenoj azacitidinom i 19,2 mjeseca u skupini liječenoj CCR-om.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem (engl. *Health-Related Quality of Life*, HRQoL) bila je procijenjena pomoću glavnog upitnika o kvaliteti života Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (engl. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire* [EORTC QLQ-C30]). Podaci o kvaliteti života vezanoj za zdravlje (HRQoL) mogli su se analizirati za jednu podskupinu cjelokupne ispitivane populacije. Iako su u analizi postojala ograničenja, dostupni podaci pokazuju da bolesnici nemaju značajno pogoršanje kvalitete života tijekom liječenja azacitidinom.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje AZA-JMML-001 bilo je međunarodno, multicentrično, otvoreno ispitivanje faze 2 za procjenu farmakokinetike, farmakodinamike, sigurnosti i aktivnosti azacitidina prije THMS-a u pedijatrijskoj populaciji s novodijagnosticiranim MDS-om ili JMML-om. Primarni cilj kliničkog ispitivanja bio je procijeniti učinak azacitidina na stopu odgovora 28. dana 3. ciklusa.

Bolesnici (MDS, n = 10; JMML, n = 18, od 3 mjeseca do 15 godina; 71 % muškog spola) liječeni su intravenski azacitidinom u dozi od 75 mg/m², dnevno od 1. do 7. dana 28-dnevnog ciklusa tijekom najmanje 3 ciklusa i najviše 6 ciklusa.

Uključivanje u skupinu s MDS-om prekinuto je nakon 10 bolesnika s MDS-om zbog odsustva djelotvornosti: nisu zabilježeni potvrđeni odgovori u tih 10 bolesnika.

U skupinu s JMML-om uključeno je 18 bolesnika (13 s *PTPN11*, 3 s *NRAS*, 1 s *KRAS* somatskim mutacijama i 1 s kliničkom dijagnozom neurofibromatoze tipa 1 [*NF-1*]). Šesnaest bolesnika završilo je 3 ciklusa liječenja, a od njih je 5 završilo 6 ciklusa. Ukupno 11 bolesnika s JMML-om imalo je klinički odgovor 28. dana 3. ciklusa, od tih 11 ispitanika 9 (50 %) ispitanika imalo je potvrđeni klinički odgovor (3 ispitanika s cCR i 6 ispitanika s cPR). U kohorti bolesnika s JMML-om liječenih azacitidinom 7 (43,8 %) bolesnika imalo je trajni odgovor trombocita (brojevi $\geq 100 \times 10^9/l$), a u 7 (43,8 %) bolesnika bila je potrebna transfuzija kod THMS-a. Sedamnaestero (17) od 18 bolesnika započeli su s THMS-om.

Zbog nacrtu ispitivanja (mali broj bolesnika i razni zbunjujući čimbenici), iz ovog kliničkog ispitivanja nije moguće zaključiti poboljšava li primjena azacitidina prije THMS-a ishod preživljenja u bolesnika s JMML-om.

Ispitivanje AZA-AML-004 bilo je multicentrično, otvoreno ispitivanje faze 2 za procjenu sigurnosti, farmakodinamike i djelotvornosti azacitidina u usporedbi s neprimjenom terapije protiv raka u djece i mlađih odraslih osoba s AML-om kod molekularnog relapsa nakon CR1.

Sedmero bolesnika (medijan dobi 6,7 godina [raspon od 2 do 12 godina]; 71,4 % muških) liječeno je

intravenski azacitidinom u dozi od 100 mg/m², svakodnevno od 1. do 7. dana svakoga 28-dnevnog ciklusa tijekom najviše 3 ciklusa.

Za petero bolesnika procijenjena je minimalna rezidualna bolest (MRB) 84. dan, s 4 bolesnika koji su postigli bilo molekularnu stabilizaciju (n = 3) ili molekularno poboljšanje (n = 1), a 1 bolesnik imao je klinički relaps. Šestero od 7 bolesnika (90 % [95 % CI = 0,4; 1,0]) liječeno azacitidinom podvrgnuto je THMS-u.

Zbog malog uzorka nije moguće utvrditi djelotvornost azacitidina kod pedijatrijskog AML-a. Vidjeti dio 4.8 za informacije o sigurnosti.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene jednokratne doze od 75 mg/m², azacitidin se brzo apsorbirao te se vršna koncentracija azacitidina u plazmi od 750 ± 403 ng/ml postigla za 0,5 sati nakon primjene (prva točka uzorkovanja). Apsolutna bioraspoloživost azacitidina nakon supkutane primjene u odnosu na intravensku primjenu (jednokratnih doza od 75 mg/m²) bila je približno 89 % na osnovi površine ispod krivulje (AUC).

Pri supkutanoj primjeni azacitidina, površina ispod krivulje i maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) bile su približno proporcionalne unutar raspona doza od 25 do 100 mg/m².

Distribucija

Nakon intravenske primjene srednji volumen distribucije bio je 76 ± 26 l, a sistemski klirens 147 ± 47 l/h.

Biotransformacija

Na temelju *in vitro* podataka, čini se da metabolizam azacitidina nije posredovan izoenzimima citokroma P450 (CYP), UDP-glukuronil transferazama (UGT), sulfotransferazama (SULT) i glutation transferazama (GST).

Azacitidin prolazi spontanu hidrolizu i deaminaciju posredovanu citidin deaminazom. U S9 frakcijama ljudske jetre, nastanak metabolita bio je neovisan o NADPH-u, što upućuje na to da metabolizam azacitidina nije posredovan izoenzimima citokroma P450. *In vitro* ispitivanje azacitidina na kulturi ljudskih hepatocita upućuje na to da azacitidin u koncentracijama od 1,0 μM do 100 μM (tj. do približno 30 puta veća koncentracija od klinički dosežne) ne inducira CYP 1A2, 2C19, ili 3A4 ili 3A5. U ispitivanjima kojima se procjenjivala inhibicija serije P450 izoenzima (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4) azacitidin u koncentraciji do 100 μM nije izazvao inhibiciju. Stoga indukcija ili inhibicija enzima CYP klinički dosežnim koncentracijama azacitidina u plazmi nije vjerojatna.

Eliminacija

Azacitidin se brzo uklanja iz plazme s prosječnim poluvremenom eliminacije (t_{1/2}) nakon supkutane primjene od 41 ± 8 minuta. Ne dolazi do nakupljanja azacitidina nakon supkutane primjene 75 mg/m² jedanput dnevno tijekom 7 dana. Izlučivanje urinom glavni je put eliminacije azacitidina i/ili njegovih metabolita. Nakon intravenske i supkutane primjene ¹⁴C-azacitidina, 85 i 50 % primijenjene radioaktivnosti nađeno je u urinu, dok je < 1 % nađeno u stolici.

Posebne populacije

Učinci oštećenja jetre (vidjeti dio 4.2), spola, dobi ili rase na farmakokinetiku azacitidina nisu formalno ispitivani.

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju AZA-JMML-001, analiza farmakokinetike određena je iz 10 pedijatrijskih bolesnika s MDS-om i 18 s JMML-om 7. dana 1. ciklusa (vidjeti dio 5.1). Medijan dobi (raspon) bolesnika s MDS-om bio je 13,3 (1,9–15) godina i 2,1 (0,2–6,9) godina za bolesnike s JMML-om.

Nakon intravenske primjene doze od 75 mg/m², azacitidin je brzo dostigao C_{max} u roku od 0,083 sati u obje populacije, s MDS-om i JMML-om. Geometrijske srednje vrijednosti C_{max} bile su 1797,5 i 1066,3 ng/ml, a geometrijske srednje vrijednosti AUC_{0-∞} bile su 606,9 i 240,2 ng·h/ml za bolesnike s MDS-om odnosno s JMML-om. Geometrijske srednje vrijednosti volumena distribucije u ispitanika s MDS-om i JMML-om bile su 103,9 odnosno 61,1 l. Ispostavilo se da je ukupna izloženost u plazmi azacitidina bila viša u ispitanika s MDS-om; međutim, umjerena do visoka varijabilnost između bolesnika primijećena je i za AUC i za C_{max}.

Geometrijske srednje vrijednosti t_{1/2} bile su 0,4 odnosno 0,3 sata, a geometrijske srednje vrijednosti klirensa bile su 166,4 odnosno 148,3 l/h za MDS odnosno JMML.

Farmakokinetički podaci iz ispitivanja AZA-JMML-001 objedinjeni su i uspoređeni s farmakokinetičkim podacima dobivenim od 6 odraslih ispitanika s MDS-om kojima je primijenjena doza od 75 mg/m² azacitidina intravenski u ispitivanju AZA-2002-BA-002. Srednje vrijednosti C_{max} i AUC_{0-t} azacitidina bile su slične u odraslih bolesnika i u pedijatrijskih bolesnika nakon intravenske primjene (2750 ng/ml naspram 2841 ng/ml odnosno 1025 ng·h/ml naspram 882,1 ng·h/ml).

U ispitivanju AZA-AML-004, analiza farmakokinetike određena je na 6 od 7 pedijatrijskih bolesnika, koji su imali najmanje jednu mjerljivu farmakokinetičku koncentraciju nakon primanja doze (vidjeti dio 5.1). Medijan dobi (raspon) bolesnika s AML-om bio je 6,7 (2–12) godina.

Nakon višekratnih doza od 100 mg/m², geometrijska srednja vrijednost za C_{max} i AUC_{0-tau} 7. dan 1. ciklusa bila je 1557 ng/ml odnosno 899,6 ng·h/ml, sa zabilježenom visokom varijabilnošću između ispitanika (CV% od 201,6 % i 87,8 %). Azacitidin je brzo dosegao C_{max}, s medijanom vremena od 0,090 sati nakon intravenske primjene i smanjivao se s geometrijskom srednjom vrijednosti t_{1/2} od 0,380 sati. Geometrijska srednja vrijednost klirensa i volumena distribucije bila je 127,2 l/h odnosno 70,2 l.

Farmakokinetička izloženost (azacitidin) zabilježena u djece s AML-om kod molekularnog relapsa nakon CR1 bila je usporediva s izloženošću iz združenih podataka za desetero (10) djece s MDS-om i osamnaestero (18) djece s JMML-om kao i s izloženošću azacitidinu u odraslih s MDS-om.

Oštećenje bubrega

Oštećenje bubrega nema veliki utjecaj na farmakokinetičku izloženost azacitidinu nakon supkutane primjene jednokratne i višekratnih doza. U usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega, nakon supkutane primjene jednokratne doze od 75 mg/m², srednje vrijednosti izloženosti (AUC i C_{max}) bile su povišene u ispitanika s blagim oštećenjem bubrega za 11–21 %, u onih s umjerenim oštećenjem za 15–27 %, a u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega za 41–66 %. Ipak, izloženost je bila unutar istog općeg raspona izloženosti kakav je opažen u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega. Azacitidin se može primjenjivati bolesnicima s oštećenjem bubrega bez prilagodbe početne doze, uz uvjet da ih se prati zbog toksičnosti jer se azacitidin i/ili njegovi metaboliti primarno izlučuju putem bubrega.

Farmakogenomika

Učinak poznatih polimorfizama citidin deaminaze na metabolizam azacitidina nije službeno ispitivan.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

In vitro azacitidin inducira genske mutacije i kromosomske aberacije u staničnim sustavima bakterijai sisavaca. Potencijalna kancerogenost azacitidina procijenjena je na miševima i štakorima. Azacitidin je inducirao tumore hematopoetskog sustava kod ženki miševa nakon intraperitonejske primjene 3 puta tjedno tijekom 52 tjedna. Povećana učestalost tumora limforetikularnog sustava, pluća, mliječnih žlijezda i kože primijećena je u miševa kojima je azacitidin primjenjivan intraperitonejski tijekom 50 tjedana. U ispitivanjima tumorogenosti u štakora zabilježena je povećana učestalost tumora testisa.

U ispitivanjima rane embriotoksičnosti u miševa zabilježena je učestalost intrauterine embrijske smrti (povećana resorpcija) od 44 % nakon jedne intraperitonejske injekcije azacitidina za trajanja

organogeneze. Otkrivene su razvojne abnormalnosti mozga kod miševa u kojih je azacitidin primijenjen prije ili tijekom zatvaranja tvrdog nepca. U štakora, azacitidin primijenjen prije implantacije embrija nije prouzročio nuspojave, ali je primijenjen tijekom organogeneze bio nedvojbeno embriotoksičan. Fetalne abnormalnosti prouzročene u štakora tijekom organogeneze uključuju: anomalije središnjega živčanog sustava (egzencefalija/encefalokela), anomalije udova (mikromelija, ekvinovarus stopala, sindaktilija, oligodaktilija) i druge (mikrooftalmija, mikrognatija, gastroskiza, edem i abnormalnosti rebara).

Primjena azacitidina na mužjacima miševa prije parenja s neliječenim ženjkama rezultirala je smanjenjem plodnosti i gubitkom potomaka tijekom daljnjeg embrijskog i postnatalnog razvoja. Liječenje mužjaka štakora rezultiralo je smanjenjem težine testisa i epididimisa, smanjenjem broja spermija, smanjenjem stopa graviditeta i povećanjem broja abnormalnih embrija te povećanim gubitkom embrija u gravidnih ženki (vidjeti dio 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E421)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica praška: 3 godine

Nakon rekonstitucije:

Kad se azacitidin rekonstituira vodom za injekcije koja nije bila rashlađena, kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituiranog lijeka u primjeni dokazana je pri 25 °C tijekom 45 minuta i pri 2 °C do 8 °C tijekom 8 sati.

Rok valjanosti rekonstituiranog lijeka može se produljiti rekonstitucijom rashlađenom vodom za injekcije (2 °C do 8 °C). Kad se azacitidin rekonstituira rashlađenom vodom za injekcije (2 °C do 8 °C), kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituiranog lijeka u primjeni dokazana je pri 2 °C do 8 °C tijekom 32 sata.

S mikrobiološkog gledišta, rekonstituirani lijek treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, za vrijeme i uvjete čuvanja prije uporabe odgovoran je korisnik, te vrijeme čuvanja ne smije biti dulje od 8 sati pri 2 °C do 8 °C kad se za rekonstituciju upotrebljava voda za injekcije koja nije bila rashlađena ili ne dulje od 32 sata kad se za rekonstituciju upotrebljava rashlađena voda za injekcije (2 °C do 8 °C).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvorene bočice

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Rekonstituirana suspenzija

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojna staklena bočica zatvorena ETFE premazanim butilnim čepom i aluminijskom kapičicom (bijelom za pakiranje od 100 mg i narančastom za pakiranje od 150 mg).

Veličine pakiranja

1 bočica sa 100 mg azacitidina.

1 bočica sa 150 mg azacitidina.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za sigurno rukovanje

Azacitidin je citotoksični lijek te je, kao i s drugim potencijalno toksičnim tvarima, potreban oprez pri rukovanju i pripremi suspenzija azacitidina. Treba primijeniti postupke za pravilno rukovanje i odlaganje antitumorskih lijekova.

Ako rekonstituirani azacitidin dođe u dodir s kožom, treba je odmah dobro isprati sapunom i vodom.

Ako dođe u dodir sa sluznicama, treba ih dobro isprati vodom.

Trudne zdravstvene radnice ne smiju rukovati lijekom.

Postupak rekonstitucije

Azacitidin treba rekonstituirati vodom za injekcije. Rok valjanosti rekonstituiranog lijeka može se produljiti rekonstitucijom rashlađenom vodom za injekcije (2 °C do 8 °C). Pojediniosti o čuvanju rekonstituiranog lijeka navedene su niže.

1. Potrebno je pripremiti sljedeći pribor:
Bočicu (bočice) azacitidina; bočicu (bočice) vode za injekcije; nesterilne kirurške rukavice; maramice natopljene alkoholom; štrcaljku (štrcaljke) s iglom (iglama).
2. Odgovarajući volumen vode za injekcije (vidjeti tablicu niže) treba uvući u štrcaljku, osiguravajući da se istisne sav zrak iz štrcaljke.

Bočica	Volumen vode za injekcije	Završna koncentracija
100 mg	4 ml	25 mg/ml
150 mg	6 ml	25 mg/ml

3. Iglu štrcaljke s vodom za injekcije treba ubosti kroz gumeni čep na vrhu bočice azacitidina i ubrizgati vodu za injekcije u bočicu.
4. Nakon uklanjanja štrcaljke i igle, bočicu treba energično protresti dok se ne dobije jednolična mutna suspenzija. Nakon rekonstitucije, svaki ml suspenzije sadrži 25 mg azacitidina. Rekonstituirani lijek je homogena, mutna suspenzija bez nakupina. Lijek treba baciti ako sadrži velike čestice ili nakupine. Nemojte filtrirati suspenziju nakon rekonstitucije jer to može ukloniti djelatnu tvar. Mora se uzeti u obzir da su filtri prisutni kod nekih nastavaka, šiljaka i zatvorenih sustava; stoga se takvi sustavi ne smiju upotrebljavati za primjenu lijeka nakon rekonstitucije.
5. Gumeni čep treba obrisati i u bočicu umetnuti novu štrcaljku s iglom. Bočicu treba okrenuti naopačke, osiguravajući da vrh igle bude ispod razine tekućine. Klip treba povući unatrag kako bi se u štrcaljku povukla količina lijeka potrebna za odgovarajuću dozu, osiguravajući da se istisne sav zrak iz štrcaljke. Štrcaljku s iglom treba ukloniti iz bočice te iglu zbrinuti.
6. Novu supkutanu iglu (preporučeno od 25 G) treba dobro pričvrstiti na štrcaljku. Prije davanja injekcije, iz igle se ne smije istrcavati sadržaj da bi se izbjegle reakcije na mjestu primjene.
7. Kad je potrebno više od 1 bočice, ponovite sve ranije navedene postupke za pripremu suspenzije. Za doze koje zahtijevaju više od 1 bočice, dozu treba jednako podijeliti. Zbog zadržavanja u bočici i igli, možda nije izvedivo izvlačenje cijele količine suspenzije iz bočice.
8. Sadržaj štrcaljke za doziranje mora se ponovno resuspendirati neposredno prije primjene. Štrcaljku napunjenu rekonstituiranom suspenzijom treba ostaviti do 30 minuta prije primjene tako da dosegne temperaturu od oko 20 °C do 25 °C. Ako je proteklo više od 30 minuta, suspenziju treba odgovarajuće zbrinuti i pripremiti novu dozu. Za resuspenziju, energično valjajte štrcaljku među dlanovima dok se ne dobije jednolična mutna suspenzija. Lijek treba baciti ako sadrži velike čestice ili nakupine.

Izračun pojedinačne doze

Ukupna doza prema površini tijela (PT) računa se kako slijedi:

$$\text{Ukupna doza (mg)} = \text{doza (mg/m}^2\text{)} \times \text{PT (m}^2\text{)}$$

Sljedeća tablica služi samo kao primjer kako se računaju pojedinačne doze azacitidina prema prosječnoj vrijednosti PT-a od 1,8 m².

Doza mg/m ² (% preporučene početne doze)	Ukupna doza prema vrijednosti PT-a od 1,8 m ²	Broj potrebnih bočica		Ukupni volumen potrebne rekonstituirane suspenzije
		100 mg bočica	150 mg bočica	
75 mg/m ² (100 %)	135 mg	2 bočice	1 bočica	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50 %)	67,5 mg	1 bočica	1 bočica	2,7 ml
25 mg/m ² (33 %)	45 mg	1 bočica	1 bočica	1,8 ml

Način primjene

Rekonstituirani azacitidin treba ubrizgati supkutano (iglu uvesti pod kutom od 45 do 90°) koristeći se iglom od 25 G u nadlakticu, bedro ili abdomen.

Doze veće od 4 ml treba ubrizgati na dva različita mjesta.

Mjesto injiciranja treba mijenjati. Nove injekcije treba primijeniti najmanje 2,5 cm od prethodnog mjesta injiciranja i nikad na osjetljivim mjestima, mjestima na kojima su nastale modrice, crvenilo ili otvrdnuće.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PHARMASCIENCE INTERNATIONAL LIMITED
Lampousas 1
1095 Nicosia
Cipar

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-961547190

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 07. siječnja 2022.

Datum posljednje obnove odobrenja: /-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

08. prosinca 2023.