

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Azacitidin Sandoz 25 mg/ml prašak za suspenziju za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica s praškom sadrži 100 mg azacitidina. Nakon rekonstitucije jedan 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 Sandoz indiciran je za liječenje odraslih bolesnika koji nisu zadovoljavali kriterije za transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica (THMS) i 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 lijekom Azacitidin Sandoz 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 ispod opisano.

Azacidin Sandoz se ne smije primjenjivati naizmjenice s oralnim azacidinom. Zbog razlika u izloženosti, dozi i rasporedu doziranja preporuke za oralni azacidin razlikuju se od onih za injektabilni azacidin. 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 lijekom Azacidin Sandoz opazi hematološka toksičnost, sljedeći ciklus liječenja treba odgoditi sve dok se ne oporave vrijednosti trombocita i apsolutnog broja neutrofila. 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		% doze 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 vrijednostima početne 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, te dozu ne treba prilagođavati ako je nakon liječenja lijekom Azacidin Sandoz smanjenje vrijednosti bijelih krvnih stanica ili apsolutnog broja neutrofila 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 apsolutnog broja neutrofila ili trombocita veće od 50 % u odnosu na vrijednosti prije početka liječenja, i bez poboljšanja u diferencijaciji stanične linije, sljedeći ciklus liječenja lijekom Azacidin Sandoz treba odgoditi sve dok se vrijednosti trombocita i apsolutnog broja neutrofila 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	% doze 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 slijedećeg ciklusa ponovno treba biti 28 dana.

Posebne populacije

Starije osobe

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

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Azacitidin Sandoz može se primjenjivati bolesnicima s oštećenjem bubrega bez prilagodbe početne doze (vidjeti dio 5.2). Ako dođe do neobjašnjene smanjenja razine bikarbonata u serumu ispod 20 mmol/l, u sljedećem ciklusu dozu treba smanjiti za 50 %. Ako dođe do neobjašnjene 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 kod bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.4). Bolesnike s teškim oštećenjem jetre treba pažljivo nadzirati zbog štetnih događaja. Kod bolesnika s oštećenjem jetre prije početka liječenja nisu preporučene posebne izmjene početne doze; naknadne izmjene doza treba temeljiti na hematološkim laboratorijskim pokazateljima. Azacitidin Sandoz je kontraindiciran u bolesnika s uznapredovalim malignim tumorima jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Azacitidin Sandoz u djece u dobi od 0 do 17 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Rekonstituirani lijek Azacitidin Sandoz treba injicirati supkutano u nadlakticu, bedro ili abdomen. Mjesta injiciranja treba mijenjati. Nove injekcije treba primijeniti najmanje 2,5 cm od prethodnog mjesta i nikada na osjetljiva mjesta, mjesta s modricama, na crvena ili otvrdnuta područja.

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.

Uznepredovali 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 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 njenu 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 kod bolesnika s oštećenjem jetre. Prijavljena je pojava progresivne hepaticke kome i smrti tijekom liječenja azacitidinom kod bolesnika s opsežnim opterećenjem metastatskim tumorom, osobito kod bolesnika s početnim vrijednostima serumskog albumina < 30 g/l. Azacitidin je kontraindiciran u bolesnika s uznepredovalim malignim tumorima jetre (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje bubrega

Prijavljene su bubrežne abnormalnosti u rasponu od povišenog serumskog kreatinina do zatajenja bubrega i smrti kod bolesnika liječenih intravenskim azacitidinom u kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima. Uz to, kod 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 dušika iz ureje u krvi, potrebno je smanjiti dozu ili odgoditi njenu primjenu (vidjeti dio 4.2).

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

Premda nisu uočene klinički značajne razlike u učestalosti nuspojave 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), pa 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 sa 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 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 induksijski 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 smije 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 kod djeteta na majčinom mlijeku.

Plodnost

Nema podataka o učinku azacitidina na plodnost kod ljudi. Zabilježeni su štetni učinci primjene azacitidina na plodnost mužjaka kod 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 događaje (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 (≥ 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 (≥ 30 %) nuspojave liječenja 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

Donja tablica 1 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 ozbiljnih prema manje ozbiljnim. Nuspojave su prikazane u donjoj 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 ispitivanja 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 sustava	febrilna neutropenija*, neutropenija, leukopenija, trombocitopenija, anemija	pancitopenija*, zatajenje koštane 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			
Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji oka		krvarenje u oku, krvarenje konjunktive			
Srčani poremećaji		perikardijalni izljev	perikarditis		
Krvožilni poremećaji		hipotenzija*, hipertenzija, ortostatska hipotenzija, hematoma			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	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 hepatična 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
Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija, mišićno-koštana bol (uključuje bol u leđima, kostima i udovima)	spazmi u mišićima, mialgija			
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,	modrica, hematoma, otvrdnuće, osip, svrbež, upala, diskoloracija, čvorić i krvarenje (na		nekroza na mjestu primjene (na mjestu primjene)	

	reakcija na mjestu primjene (nespecifična)	mjestu primjene), malaksalost, zimica, krvarenje na mjestu katetera			
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 u bolesnika s oporavkom 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. Kod 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

Kod 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

Kod 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 potkožnome tkivu

Većina nuspojava na koži i potkožnome tkivu povezana je s mjestom primjene. Nijedna od tih nuspojava nije dovela do prekida primjene azacitidina, niti do smanjenja doza azacitidina u pivotalnim ispitivanjima. Većina nuspojava pojavila se tijekom prva 2 ciklusa liječenja, s tendencijom smanjenja u sljedećim ciklusima. Nuspojave na potkožnome tkivu poput osipa/upale/svrbeža na mjestu primjene, osipa, eritema i lezija na koži, mogu zahtijevati zbrinjavanje istodobnom primjenom lijekova poput antihistaminika, kortikosteroida i nesteroidnih protuupalnih lijekova (engl. NSAID). 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 nakon 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; antidijaroičima za proljev i laksativima i/ili tvarima koje omekšavaju stolicu za konstipaciju.

Nuspojave povezane s bubrezima

Kod 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

Kod bolesnika s opsežnim opterećenjem metastatskim tumorima, prijavljeno je zatajenje jetre, progresivna hepatična 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 u ispitivanju AZA-AML-001) su ograničeni.

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju AZA-JMML-001, u 28 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 mjeseca do manje od 18 godina) azacitidinom su liječeni MDS (n = 10) ili juvenilna mijelomonocitna leukemija (JMML) (n = 18) (vidjeti dio 5.1).

Svih 28 bolesnika doživjelo je najmanje 1 štetan događaj, a 17 (60,7 %) doživjelo je najmanje 1 štetan događaj povezan s liječenjem. Najčešće prijavljeni štetni događaji u ukupnoj pedijatrijskoj populaciji 11 bili su pireksija, hematološki događaji uključujući anemiju, trombocitopeniju i febrilnu neutropeniju i gastrointestinalni događaji uključujući konstipaciju i povraćanje.

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

U ispitivanju AZA-AML-004, u 7 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 2 do 12 godina) azacitidinom je liječen AML 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 nuspojave: **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, kod bolesnika su se pojavili proljev, mučnina i povraćanje.

U slučaju predoziranja bolesniku treba nadzirati krvnu sliku i po potrebi primijeniti suportivno 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 metiltransferaza DNK-a, 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.

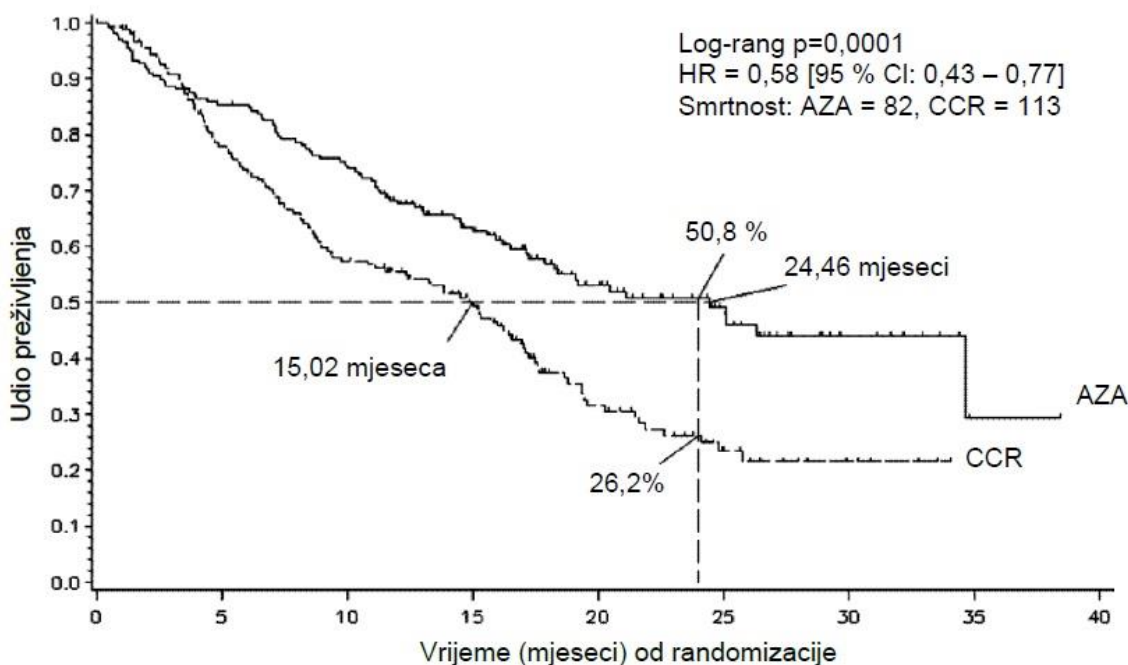
Klinička djelotvornost i sigurnost

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

Djelotvornost i sigurnost azacitidina bila je ispitana u međunarodnom, multicentričnom, kontroliranom, otvorenom, randomiziranom, komparativnom ispitivanju faze 3 u paralelnim skupinama (AZA PH GL 2003 CL 001) odraslih bolesnika sa srednjim-2 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-om (21 – 30 % blasta) danas se, prema važećem klasifikacijskom sustavu SZO-a, smatraju bolesnicima s AML-om. Azacitidin s najboljom potpornom skrbi (engl. *best supportive care*, BSC) (n=179) uspoređivan je s režimom 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 funkcionalnog stanja zdravlja 0-2 prema ljestvici Istočne kooperativne onkološke skupine (ECOG).

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) medijan dobi bio je 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 za učinke liječenja bio je 0,58 (95 % CI: 0,43; 0,77). Stopa dvogodišnjeg preživljenja kod bolesnika liječenih azacitidinom je bila 50,8 % naspram 26,2 % kod bolesnika liječenih CCR-om (p<0,0001).



Broj pod rizikom

AZA	179	152	130	85	52	30	10	1	0
CCR	179	132	95	69	32	14	5	0	0

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 dobnih podskupina zabilježeno je povećanje medijana sveukupnog preživljenja u svim skupinama (< 65 godina, ≥ 65 godina i ≥75 godina).

Liječenje azacitidinom bilo je povezano s medijanom vremena do smrti ili transformacije 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 45,0 % 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 AZA PH GL 2003 CL 001 bio je 7 % (12/179) u skupini liječenoj azacitidinom u usporedbi s 1 % (2/179) u kombiniranoj skupini liječenoj 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 kod bolesnika kod kojih nije postignut potpuni/djelomični odgovor nakon liječenja azacitidinom. Hematološko poboljšanje (veće ili manje) koje je ustanovio IRC postignuto je kod 49 % bolesnika koji su primali azacitidin u odnosu na 29 % bolesnika koji su liječeni kombiniranim 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 liječenoj azacitidinom i kombiniranim skupinama liječenim CCR-om. Manji citogenetički odgovor bio je statistički značajno veći ($p = 0,0015$) u skupini liječenoj 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

Niže prikazani podaci odnose se na populaciju koju se namjeravalo liječiti u ispitivanju AZA-AML-001 (vidjeti dio 4.1 za odobrene indikacije).

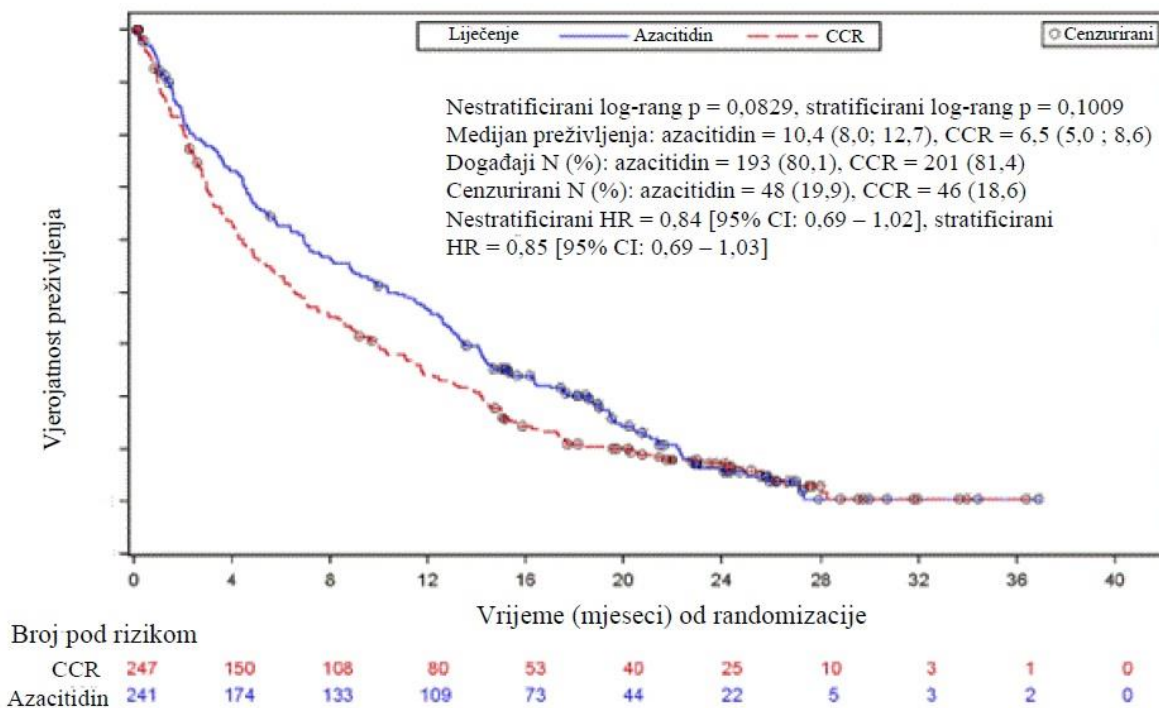
Djelotvornost i sigurnost azacitidina bila je ispitana u međunarodnom, multicentričnom, kontroliranom, otvorenom ispitivanju faze 3 na usporednim skupinama bolesnika u dobi od 65 i više godina s novodijagnosticiranom *de novo* ili sekundarnom AML s >30 % blasta u koštanoj srži prema klasifikaciji SZO-a, koji nisu zadovoljavali kriterije za THMS. Uspoređivao se azacitidin uz BSC ($n = 241$) s CCR-om. CCR se sastojao od samog 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. U sklopu kriterija uključivanja bolesnici su morali imati ECOG funkcionalno stanje 0-2 i citogenetske abnormalnosti srednjeg ili visokog rizika. Primarna mjera ishoda ispitivanja bilo je ukupno preživljenje.

Azacitidin se primjenjivao s.c. u dozi od 75 mg/m² 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), bolesnici koji su primali samo BSC tijekom medijana od 3 ciklusa (raspon: od 1 do 20), bolesnici koji su primali nisku dozu citarabina tijekom medijana od 4 ciklusa (raspon: od 1 do 25) i bolesnici 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 % subjekata bili su bijelci, a 59,0 % bili su muškarci. Na početku je njih 60,7 % bilo kategorizirano kao AML koja nije dodatno klasificirana, 32,4 % kao AML s promjenama povezanim s mijelodisplazijom, 4,1 % kao mijeloidne novotvorine povezane s terapijom te 2,9 % kao AML s rekurentnim 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 (dvostrano). 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 nasuprot 34,3 % u bolesnika koji su primali CCR.



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).

Uz to, 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 po dobi [< 75 godina i ≥ 75 godina), spolu, rasi, ECOG funkcionalnom stanju (0 ili 1 i 2),

početnom citogenetskom riziku (srednji i visoki), geografskoj regiji, klasifikaciji AML-a prema SZO-u (uključujući AML s promjenama povezanim s mijelodisplazijom), početnom broju bijelih krvnih stanica ($\leq 5 \times 10^9/l$ i $>5 \times 10^9/l$), blastima u koštanoj srži na početku ($\leq 50\%$ i $>50\%$) i prethodnom MDS-u 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 [CRi]) kako je utvrdio IRC bila je 27,8 % u skupini liječenoj azacitidinom i 25,1 % 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 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) postalo je neovisno o transfuzijama eritrocita tijekom razdoblja liječenja u usporedbi s 27,6 % (95 % CI = 20,9; 35,1) bolesnika u kombiniranim skupinama liječenima 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) postalo je neovisno o transfuziji trombocita tijekom razdoblja liječenja u usporedbi s 29,3 % (95 % CI = 19,7; 40,4) bolesnika u kombiniranim skupinama liječenima 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. 17/18 bolesnika započeli su s THMS-om.

Zbog nacрта 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 (MRD) 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 transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica (HSCT).

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 h nakon primjene (prva točka uzorkovanja). Apsolutna bioraspodjelivost 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).

Azacididin 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 azacididina nije posredovan izoenzimima citokroma P450. *In vitro* ispitivanje azacididina na kulturi ljudskih hepatocita upućuje na to da azacididin u koncentracijama od 1,0 µM do 100 µM (tj. do približno 30 puta 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) azacididin u koncentraciji do 100 µM nije izazvao inhibiciju. Stoga indukcija ili inhibicija enzima CYP klinički dosežnim koncentracijama azacididina u plazmi nije vjerojatna.

Eliminacija

Azacididin se brzo uklanja iz plazme s srednjom vrijednosti poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$) nakon supkutane primjene od 41 ± 8 minuta. Ne dolazi do nakupljanja azacididina nakon supkutane primjene 75 mg/m² jedanput dnevno tijekom 7 dana. Izlučivanje urinom glavni je put eliminacije azacididina i/ili njegovih metabolita. Nakon intravenske i supkutane primjene ¹⁴C-azacididina, 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 azacididina nisu formalno ispitivani.

Oštećenje bubrega

Oštećenje bubrega nema veliki utjecaj na farmakokinetičku izloženost azacididinu 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. Azacididin se može primjenjivati bolesnicima s oštećenjem bubrega bez prilagodbe početne doze, uz uvjet da ih se prati zbog toksičnosti jer se azacididin i/ili njegovi metaboliti primarno izlučuju putem bubrega.

Farmakogenomika

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

In vitro azacididin inducira genske mutacije i kromosomske aberacije u staničnim sustavima bakterija i sisavaca. Potencijalna kancerogenost azacididina procijenjena je na miševima i štakorima. Azacididin 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 kod miševa kojima je azacididin primjenjivan intraperitonejski tijekom 50 tjedana. U ispitivanjima tumorogenosti kod štakora zabilježena je povećana učestalost tumora testisa.

U ispitivanjima rane embriotoksičnosti kod miševa zabilježena je učestalost intrauterine embrijske smrti (povećana resorpcija) od 44 % nakon jedne intraperitonejske injekcije azacididina za trajanja organogeneze. Otkrivene su razvojne abnormalnosti mozga kod miševa kod kojih je azacididin primijenjen prije ili tijekom zatvaranja tvrdog nepca. Kod štakora, azacididin 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, gastroshiza, edem i abnormalnosti rebara).

Primjena azacitidina na mužjacima miševa prije parenja s neliječenim ženka 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 4.4).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Manitol

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Nakon rekonstitucije

Kada se lijek Azacitidin Sandoz rekonstituira vodom za injekcije koja nije bila rashlađena, kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituiranog lijeka u primjeni dokazana je pri sobnoj temperaturi od 25 °C tijekom 60 minuta, a pri temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 24 sata čuvana u bočici ili štrcaljki.

Rok valjanosti rekonstituiranog lijeka može se produljiti rekonstitucijom rashlađenom vodom za injekcije (2 °C do 8 °C). Kada se lijek Azacitidin Sandoz 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 36 sati pohranjena u bočici i tijekom 30 sati pohranjena u štrcaljki.

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 24 sata pri 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

Prozirna bezbojna staklena bočica tip I sa 100 mg azacitidina, zatvorena brombutilnim gumenim čepom i aluminijskim zatvaračem s plastičnom „flip-off“ kapicom. Bočica se pakira u kartonsku kutiju.

Veličina pakiranja: 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Upute za sigurno rukovanje

Azacitidin Sandoz 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.

Postupak rekonstitucije

Azacitidin Sandoz treba rekonstituirati vodom za injekcije. Rok valjanosti rekonstituiranog lijeka može se produljiti rekonstitucijom rashlađenom vodom za injekcije (2 °C do 8 °C). Pojednosti o čuvanju rekonstituiranog lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

1. Potrebno je pripremiti sljedeći pribor: bočicu (bočice) azacitidina; bočicu (bočice) vode za injekcije; nesterilne kirurške rukavice; maramice natopljene alkoholom; štrcaljku (štrcaljke) od 5 ml s iglom (iglama).
2. 4 ml vode za injekcije treba uvući u štrcaljku, osiguravajući da se istisne sav zrak iz štrcaljke.
3. Iglu štrcaljke s 4 ml vode za injekcije treba ubosti kroz gumeni čep na vrhu bočice azacitidina te ubrizgati vodu za injekcije u bočicu.
4. Nakon uklanjanja štrcaljke i igle, bočicu treba snažno protresti dok se ne dobije jednolična mutna suspenzija. Nakon rekonstitucije jedan ml suspenzije sadrži 25 mg azacitidina (100 mg/4 ml). Rekonstituirani lijek je homogena, mutna suspenzija bez nakupina. Lijek treba baciti ako sadrži velike čestice ili nakupine. Ne filtrirajte 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 prema natrag 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 ištrcavati sadržaj da bi se izbjegle reakcije na mjestu primjene.
7. Kada 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, npr. doza 150 mg = 6 ml, 2 štrcaljke s 3 ml u jednoj štrcaljki. 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, snažno valjajte štrcaljku među dlanovima dok se ne dobije jednolična mutna suspenzija. Lijek treba baciti ako sadrži velike čestice ili nakupine.

Čuvanje rekonstituiranog lijeka

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

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
75 mg/m ² (100 %)	135 mg	2 bočice	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50 %)	67,5 mg	1 bočica	2,7 ml
25 mg/m ² (33 %)	45 mg	1 bočica	1,8 ml

Način primjene

Rekonstituirani lijek Azacitidin Sandoz treba injicirati supkutano (iglu uvesti pod kutom od 45 – 90°) koristeći se iglom od 25 G u nadlakticu, bedro ili abdomen.

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

Mjesta injiciranja treba mijenjati. Nove injekcije treba primijeniti najmanje 2,5 cm od prethodnog mjesta injiciranja i nikada na osjetljivim mjestima, mjestima na kojima su nastale modrice, crvenim ili otvrdnutim mjestima.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb, Hrvatska

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

HR-H-152619540

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

02. lipanj 2020./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22.12.2023.