

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

AZACITIDIN STADA

100 mg

prašak za suspenziju za injekciju

azacitidin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 100 mg azacitidina.

Nakon rekonstitucije sa 4 ml vode, 1 ml suspenzije sadrži 25 mg azacitidina.

Za listu svih pomoćnih supstanci vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za suspenziju za injekciju.

Bijeli do skoro bijeli, liofilizovani prašak, napunjen u staklene bočice, zatvorene sa gumenim zatvaračem i zaštićene aluminijumskim poklopcem.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek Azacitidin Stada je indikovano za liječenje odraslih pacijenata kod kojih nije moguća transplantacija hematopoeznih matičnih ćelija (HSCT), a koji boluju od:

- mijelodisplastičnih sindroma (MDS) srednjeg 2 ili visokog rizika, prema međunarodnom prognostičkom numeričkom sistemu rangiranja (*International Prognostic Scoring System – IPSS*);
- hronične mijelomonocitne leukemije (CMML) sa 10–29% blasta u kostnoj srži bez mijeloproliferativnog poremećaja;
- akutne mijeloidne leukemije (AML) sa 20–30% blasta i displazijom više loza, prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO);
- AML sa >30% blasta u kostnoj srži, prema klasifikaciji SZO.

4.2. Doziranje i način primjene

Terapiju lijekom Azacitidin Stada treba započeti i pratiti pod nadzorom ljekara koji ima iskustva u primjeni hemioterapije. Pacijentima treba dati antiemetike kao premedikaciju radi prevencije mučnine i povraćanja.

Doziranje

Za sve pacijente, bez obzira na početne hematološke laboratorijske vrijednosti, preporučena početna doza za prvi ciklus liječenja je 75 mg/m² površine tijela na dan, a primjenjuje se supkutano tokom 7 dana, nakon čega slijedi pauza od 21 dan (28-dnevni ciklus liječenja).

Preporučuje se liječenje pacijenata u najmanje 6 ciklusa. Liječenje treba nastaviti sve dok pacijent i dalje ima koristi ili do pojave znakova progresije bolesti.

Kod pacijenata treba pratiti hematološki odgovor / toksičnost i bubrežnu toksičnost (vidjeti odjeljak 4.4); možda će biti potrebno odložiti započinjanje sljedećeg ciklusa ili smanjiti dozu kao što je opisano u daljem tekstu.

Azacitidin se ne smije primjenjivati naizmjenično sa oralnim azacitidinom. Zbog razlika u izloženosti, dozi i rasporedu doziranja preporuke za oralni azacitidin razlikuju se od onih za injektibilni azacitidin. Preporučuje se da zdravstveni radnici provjere naziv lijeka, dozu i put primjene.

Laboratorijska ispitivanja

Testove funkcije jetre, određivanje serumskog kreatinina i serumskih bikarbonata treba izvršiti prije početka liječenja i prije svakog ciklusa liječenja. Kompletnu krvnu sliku treba provjeriti prije početka liječenja, a tokom liječenja onoliko često koliko je potrebno za praćenje terapijskog odgovora i toksičnosti, ali najmanje prije svakog ciklusa liječenja.

Prilagodavanje doze zbog hematološke toksičnosti

Hematološka toksičnost se definiše kao najniža vrijednost dostignuta (nadir) u datom ciklusu ako je broj trombocita $\leq 50,0 \times 10^9/L$ i/ili ako je apsolutni broj neutrofila (eng. ANC) $\leq 1 \times 10^9/L$. Oporavak se definiše kao porast čelijskih linija kod kojih je uočena hematološka toksičnost najmanje na zbir nadira i polovine apsolutne razlike početne i vrijednosti nadira tj. krvna slika u oporavku \geq nadir + $(0,5 \times [\text{početna vrijednost} - \text{nadir}])$.

Pacijenti koji nemaju smanjene vrijednosti početne krvne slike (tj. leukociti (WBC) $\geq 3,0 \times 10^9/l$ ili ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ili trombociti $\geq 75,0 \times 10^9/l$) prije početka prvog liječenja.

Ako se nakon primjene azacitidina pojavi hematološka toksičnost sljedeći ciklus liječenja treba odložiti sve dok se ne poprave vrijednosti trombocita i ANC vrijednosti. Ako je oporavak postignut u roku od 14 dana, nije potrebno prilagođavanje doze. Međutim, ako oporavak nije postignut u roku od 14 dana, dozu treba smanjiti prema sljedećoj tabeli. Nakon prilagođavanja doze trajanje ciklusa treba da se vrati na 28 dana.

Najniže vrijednosti u ciklusu		doze u sljedećem ciklusu, ako oporavak* nije postignut u roku od 14 dana (%)
ANC ($\times 10^9/L$)	Trombociti ($\times 10^9/L$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50%
$> 1,0$	$> 50,0$	100%

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

Pacijenti koji imaju smanjene vrijednosti početne krvne slike (tj. leukociti [WBC] $< 3,0 \times 10^9/l$ ili ANC $< 1,5 \times 10^9/l$ ili trombociti $< 75,0 \times 10^9/l$) prije početka prvog liječenja

Sljedeći ciklus ne treba odlagati i dozu ne treba prilagođavati ako je nakon primjene lijeka Azacitidin Stada smanjenje vrijednosti leukocita ili ANC-a ili trombocita u odnosu na vrijednosti prije početka liječenja $\leq 50\%$ ili veće od 50%, ali uz poboljšanje diferencijacije bilo koje čelijske linije.

Ako je smanjenje vrijednosti leukocita ili ANC-a ili trombocita veće od 50% u odnosu na vrijednosti prije početka liječenja i pri tome nema poboljšanja u diferencijaciji čelijske linije, sljedeći ciklus terapije lijekom Azacitidin Stada treba odložiti sve dok se vrijednosti trombocita i ANC-a ne poprave. Ako je oporavak postignut u roku od 14 dana, nije potrebno prilagođavanje doze. Međutim, ako oporavak nije postignut u roku od 14 dana, treba odrediti celularnost kostne srži. Prilagođavanje doze nije potrebno ako je celularnost kostne srži $> 50\%$. Ako je celularnost kostne srži $\leq 50\%$, liječenje treba odložiti i dozu smanjiti prema sljedećoj tabeli:

Celularnost kostne srži	% doze u sljedećem ciklusu ako oporavak nije postignut u roku od 14 dana	
	oporavak* ≤ 21 dan	oporavak* > 21 dan
15–50%	100%	50%
$< 15\%$	100%	33%

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

Nakon prilagođavanja doze, trajanje sljedećeg ciklusa treba da se vrati na 28 dana.

Posebne populacije

Pacijenti starije životne dobi

Nisu preporučena posebna prilagođavanja doze kod pacijenata starije životne dobi. S obzirom na to da kod pacijenata starije životne dobi postoji veća vjerovatnoća da imaju smanjenu funkciju bubrega, bilo bi korisno pratiti funkciju bubrega.

Pacijenti s oštećenom funkcijom bubrega

Azacitidin se može primjenjivati kod pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega bez prilagođavanja početne doze (vidjeti odjeljak 5.2). Ako dođe do neobjašnjivog smanjenja bikarbonata u serumu na vrijednost ispod 20 mmol/L, u sljedećem ciklusu dozu treba smanjiti za 50%. Ako dođe do neobjašnjivog povećanja serumskog kreatinina ili nivoa uree u krvi (eng. BUN) ≥ 2 puta iznad početne vrijednosti i iznad gornje granice normalne vrijednosti (eng. ULN), sljedeći ciklus treba odložiti sve dok

se vrijednosti ne vrate na normalnu ili početnu vrijednost, a dozu u sljedećem ciklusu liječenja treba smanjiti za 50% (vidjeti odjeljak 4.4).

Pacijenti s oštećenom funkcijom jetre

Nisu sprovedena ispitivanja kod pacijenata s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti odjeljak 4.4). Stanje pacijenata s ozbiljnim oštećenjem jetre treba pažljivo pratiti zbog mogućih neželjenih dejstava. Prije početka liječenja kod pacijenata s oštećenom funkcijom jetre nisu preporučena posebna prilagođavanja početne doze; naknadne izmjene doza treba zasnovati na hematološkim laboratorijskim vrijednostima. Lijek Azacitidin Stada je kontraindikovan kod pacijenata s uznapredovalim malignim tumorima jetre (vidjeti odjeljke 4.3. i 4.4).

Pedijatrijski pacijenti

Bezbjednost i efikasnost azacitidina kod djece uzrasta od 0 do 17 godina nije još ustanovljena. Trenutno dostupni podaci su opisani u odjeljcima 4.8, 5.1. i 5.2, ali preporuke o doziranju ne mogu se dati.

Način primjene

Rekonstituisani lijek Azacitidin Stada treba injicirati supkutano u nadlakticu, butinu ili abdomen. Mjesto injiciranja treba mijenjati. Novu injekciju treba primijeniti najmanje 2,5 cm od prethodnog mjesta injiciranja i nikada na osjetljivim, modrim, crvenim ili tvrdim mjestima.

Suspenziju dobijenu nakon rekonstitucije ne treba filtrirati. Za uputstvo o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti odjeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.

Uznapredovali maligni tumori jetre (vidjeti odjeljak 4.4).

Dojenje (vidjeti odjeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Hematološka toksičnost

Liječenje azacitidinom je udruženo s anemijom, neutropenijom i trombocitopenijom, naročito tokom prva dva ciklusa (vidjeti odjeljak 4.8). Kompletnu krvnu sliku treba provjeriti kad je potrebno pratiti odgovor i toksičnost, ali najmanje prije svakog ciklusa liječenja. Nakon primjene preporučene doze za prvi ciklus, dozu za sljedeći ciklus treba smanjiti ili primjenu lijeka odložiti na osnovu vrijednosti nadira i hematološkog odgovora (vidjeti odjeljak 4.2). Pacijente treba uputiti da što prije prijave povišenje tjelesne temperature. Pacijentima i ljekarima takođe se savjetuje da obrate pažnju na znake i simptome krvarenja.

Oštećena funkcija jetre

Nisu sprovedena ispitivanja kod pacijenata s oštećenom funkcijom jetre. Prijavljeni su izvještaji o pojavi progresivne hepatičke kome i smrti kod pacijenata s opsežnim metastazirajućim tumorom tokom liječenja azacitidinom, pogotovo kod pacijenata s početnim serumskim albuminom <30 g/l. Azacitidin je kontraindikovan kod pacijenata s uznapredovalim malignim tumorima jetre (vidjeti odjeljak 4.3).

Oštećena funkcija bubrega

Prijavljeni su izvještaji o bubrežnim abnormalnostima u rasponu od povišenih vrijednosti serumskog kreatinina do insuficijencije bubrega i smrti kod pacijenata liječenih intravenski azacitidinom u kombinaciji sa drugim hemioterapijskim lijekovima. Dodatno, kod pet pacijenata sa hroničnom mijeloidnom leukemijom (CML) liječenih azacitidinom i etoposidom, zabilježena je pojava bubrežne tubularne acidoze, koja je definisana na osnovu pada serumskih bikarbonata na <20 mmol/l u kombinaciji sa baznom reakcijom urina i hipokalemijom (serumski kalijum <3 mmol/l). Ako dođe do neobjašnjivog smanjenja serumskih bikarbonata (<20 mmol/l) ili povišenja serumskog kreatinina ili BUN-a, potrebno je smanjiti dozu ili odložiti primjenu (vidjeti odjeljak 4.2).

Pacijente treba upozoriti da ljekaru odmah prijave oliguriju ili anuriju. Iako nisu uočene klinički značajne razlike u učestalosti neželjenih reakcija između ispitanika sa normalnom funkcijom bubrega i onih s oštećenom funkcijom bubrega, pacijente s oštećenom funkcijom bubrega treba pažljivo pratiti

na pojavu toksičnosti, jer se azacitidin i/ili njegovi metaboliti prvenstveno izlučuju putem bubrega (vidjeti odjeljak 4.2).

Laboratorijska ispitivanja

Testove funkcije jetre, određivanje serumskog kreatinina i serumskog bikarbonata treba izvršiti prije početka liječenja i prije svakog ciklusa liječenja. Kompletnu krvnu sliku treba provjeriti prije početka liječenja, a tokom liječenja onoliko često koliko je potrebno za praćenje terapijskog odgovora i toksičnosti, ali najmanje prije svakog ciklusa liječenja, vidjeti takođe odjeljak 4.8.

Bolesti srca i pluća

Pacijenti s anamnezom teške kongestivne insuficijencije srca, klinički nestabilne bolesti srca ili bolesti pluća bili su isključeni iz glavnih registracionih ispitivanja (AZA PH GL 2003 CL 001 i AZA-AML-001), pa stoga bezbjednost i efikasnost azacitidina kod takvih pacijenata nisu utvrđene. Noviji podaci iz kliničke studije kod pacijenata sa kardiovaskularnom ili plućnom bolešću u anamnezi pokazali su znatno povišenu incidencu srčanih događaja pri upotrebi azacitidina (vidjeti odjeljak 4.8). Stoga se savjetuje oprez kad se azacitidin propisuje ovim pacijentima. Treba razmotriti kardiopulmonalnu procjenu prije i tokom liječenja.

Nekrotizirajući fasciitis

Kod pacijenata koji su koristili terapiju lijekom Azacitidin Stada prijavljen je nekrotizirajući fasciitis, uključujući i smrtne slučajeve.

Kod pacijenata kod kojih se razvije nekrotizirajući fasciitis, terapiju lijekom Azacitidin Stada treba prekinuti i brzo započeti odgovarajuće liječenje.

Sindrom lize tumora

Pacijenti sa rizikom od sindroma lize tumora su oni koji imaju veliko opterećenje tumorima prije liječenja. Ove pacijente treba pažljivo pratiti i preduzeti mjere opreza.

Sindrom diferencijacije

Kod 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 distress, plućne infiltrate, povišenu tjelesnu temperaturu, osip, plućni edem, periferni edem, brzo dobivanje na težini, pleuralne izlive, perikardijalne izlive, 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 sa primjenom lijeka, savjetuje se oprez.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Na osnovu podataka *in vitro* ispitivanja utvrđeno je da metabolizam azacitidina nije posredovan izoenzimima citohroma P450 (CYPs), UDP-glukuronozil transferazama (UGTs), sulfotransferazama (SULTs) i glutation transferazama (GSTs); stoga su *in vivo* interakcije povezane s tim metabolišućim enzimima malo vjerovatne.

Klinički značajni inhibitorni ili induktivni efekti azacitidina na enzime citohroma P450 malo su vjerovatni (vidjeti odjeljak 5.2). Ispitivanja kliničkih interakcija s azacitidinom nisu rađena.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene koje mogu da rađaju / kontracepcija kod muškaraca i žena

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

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni azacitidina kod trudnica. Ispitivanja na miševima su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti odjeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat. Na osnovu podataka prikupljenih iz ispitivanja na životinjama i zbog mehanizma djelovanja, azacitidin ne bi trebalo primjenjivati tokom trudnoće, naročito tokom prva tri mjeseca, osim kada je to neophodno. Prednosti liječenja treba procijeniti u odnosu na mogući rizik za fetus u svakom pojedinačnom slučaju.

Dojenje

Nije poznato da li se azacitidin/metaboliti izlučuju u majčino mlijeko. Zbog mogućih ozbiljnih štetnih dejstava na dojenče, azacitidin je kontraindikovano u periodu dojenja.

Plodnost

Nema podataka o uticaju azacitidina na plodnost kod ljudi. Zabilježeni su štetni uticaji azacitidina na plodnost mužjaka kod životinja (vidjeti odjeljak 5.3). Prije početka liječenja muške pacijente treba informisati da potraže savjet o deponovanju sperme.

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Azacitidin ima mali ili umjeren uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Prilikom primjene azacitidina zabilježen je umor. Zbog toga se preporučuje oprez prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbjednosnog profila

Odrasla populacija sa MDS, CMML i AML (20–30% blasta u kostnoj srži)

Neželjena dejstva za koja se smatra da su možda ili vjerovatno povezana s primjenom lijeka Azacitidin Stada pojavila su se kod 97% pacijenata.

Najčešća ozbiljna neželjena dejstva zabilježena u pivotalnoj studiji (AZA PH GL 2003 CL 001) bila su febrilna neutropenija (8,0%) i anemija (2,3%), koje su takođe prijavljene i u dodatnim studijama (CALGB 9221 i CALGB 8921). Druga ozbiljna neželjena dejstva iz ove 3 studije uključivala su infekcije kao što su neutropenijska sepsa (0,8%) i pneumonija (2,5%) (neke sa smrtnim ishodom), trombocitopenija (3,5%), reakcije preosjetljivosti (0,25%) i hemoragijski događaji (npr. moždano krvarenje [0,5%], gastrointestinalno krvarenje [0,8%] i intrakranijalno krvarenje [0,5%]).

Najčešće prijavljena neželjena dejstva kod liječenja azacitidinom bile su hematološke reakcije (71,4%) uključujući trombocitopeniju, neutropeniju i leukopeniju (najčešće 3–4. stepena), gastrointestinalni poremećaji (60,6%) uključujući mučninu, povraćanje (najčešće 1–2. stepena) ili reakcije na mjestu primjene (77,1%; najčešće 1–2. stepena).

Odrasla populacija starosti 65 godina ili više s AML sa >30% blasta u kostnoj srži

Najčešća ozbiljna neželjena dejstva ($\geq 10\%$) zabilježena u studiji AZA-AML-001 u grupi liječenoj azacitidinom uključivala su febrilnu neutropeniju (25,0%), pneumoniju (20,3%) i pireksiju (10,6%). Druga manje česta zabilježena ozbiljna neželjena dejstva u grupi liječenoj azacitidinom uključivala su sepsu (5,1%), anemiju (4,2%), neutropenijsku sepsu (3,0%), infekciju urinarnog trakta (3,0%), trombocitopeniju (2,5%), neutropeniju (2,1%), celulitis (2,1%), vrtoglavicu (2,1%) i dispneju (2,1%).

Najčešća zabilježena ($\geq 30\%$) neželjena dejstva uz liječenje azacitidinom bila su gastrointestinalni događaji, uključujući konstipaciju (41,9%), mučninu (39,8%) i proliv (36,9%), (obično 1–2. stepena), opšte poremećaje i reakcije na mjestu primjene uključujući pireksiju (37,7%; obično 1–2. stepena) i hematološke događaje, koji su uključivali febrilnu neutropeniju (32,2%) i neutropeniju (30,1%), (obično 3–4. stepena).

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Tabela 1, koja slijedi, sadrži neželjena dejstva nastala tokom primjene azacitidina, koja su zabilježena tokom glavnih kliničkih studija za MDS i AML i postmarketinškog praćenja.

Učestalost neželjenih dejstava definisana je kako slijedi: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetka ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), veoma rijetka ($< 1/10.000$), nepoznate učestalosti (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka). U okviru svake grupe učestalosti neželjena dejstva su navedena od najozbiljnijih do najblažih. Neželjena dejstva su u tabeli u nastavku prikazana prema najvećoj učestalosti zabilježenoj u bilo kojoj od glavnih kliničkih studija.

Tabela 1: Neželjena dejstva zabilježena kod pacijenata sa MDS ili AML liječenih azacitidinom (klinička ispitivanja i ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet)

Klase sistema	Veoma česta	Česta	Povremena	Rijetka	Nepoznate
---------------	-------------	-------	-----------	---------	-----------

organa					učestalosti
Infekcije i infestacije	pneumonija*, (uključujući bakterijsku, virusnu i gljivičnu), nazofaringitis	sepsa* (uključujući bakterijsku, virusnu i gljivičnu), neutropenijska sepsa*, infekcija disajnih puteva (uključuje gornje disajne puteve i bronhitis), infekcija mokraćnih puteva, celulitis, divertikulitis, oralna gljivična infekcija, sinuzitis, faringitis, rinitis, <i>herpes simplex</i> , kožna infekcija			nekrotizirajući fascitis*
Dobročudne, zloćudne nespecificirane neoplazme (uključujući ciste i polipe)					sindrom diferencijacije*, a
Poremećaji krvi i limfnog sistema	febrilna neutropenija*, neutropenija, leukopenija, trombocitopenija anemija	pancitopenija*, depresija kostne srži			
Poremećaji imunosistema			reakcije preosjetljivosti		
Poremećaji metabolizma i ishrane	anoreksija, smanjen apetit, hipokalemija	dehidracija		sindrom lize tumora	
Psihijatrijski poremećaji	nesanica	konfuzno stanje, anksioznost			
Poremećaji nervnog sistema	vertoglavica, glavobolja	intrakranijalno krvarenje*, sinkopa, somnolencija, letargija			
Poremećaji oka		krvarenje u oku, krvarenje konjunktive			
Kardiološki poremećaji		perikardijalna efuzija	perikarditis		
Vaskularni poremećaji		hipotenzija*, hipertenzija, ortostatska hipotenzija, hematom			
Respiratorni,	dispneja,	pleuralni izliv,		intersticijalna	

torakalni i medijastinalni poremećaji	epistaksa	dispneja u naporu, faringolaringealni bol		bolest pluća	
Gastrointestinalni poremećaji	proliv, povraćanje, konstipacija, mučnina, abdominalni bol (uključuje nelagodnost u gornjem dijelu i abdomenu)	gastrointestinalno krvarenje* (uključuje krvarenje u ustima), krvarenje iz hemoroida, stomatitis, krvarenje iz gingiva, dispepsija			
Hepatobilijarni poremećaji			insuficijencija jetre*, progresivna hepatička koma		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	petehije, svrab, (uključujući generalizovani) osip, ekhimoze	purpura, alopecija, urtikarija, eritem, makularni osip	akutna febrilna neutrofilna dermatitoza, gangrenozna pioderma		
Poremećaji mišićno-kostnog sistema i vezivnog tkiva	artralgija, mišićno-kostni bol (uključuje bol u leđima, kostima i ekstremitetima)	mišićni spazmi, bol u mišićima			
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		insuficijencija bubrega*, hematurija, povišen nivo serumskog kreatinina	renalna tubularna acidoza		
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija*, umor, astenija, bol u grudima, crvenilo na mjestu primjene, bol na mjestu primjene, reakcija na mjestu primjene (nespecifična)	modrica, hematoma, induracija, osip, svrab, inflamacija, depigmentacija, čvorići, krvarenje (na mjestu primjene), slabost, jeza, krvarenje na mjestu katetera		nekroza na mjestu primjene	
Ispitivanja	smanjenje tjelesne mase				

* Rijetko su prijavljivani slučajevi sa smrtnim ishodom.

^a = vidjeti dio 4.4

Opis izabranih neželjenih dejstava

Hematološke neželjene reakcije

Najčešće prijavljene ($\geq 10\%$) hematološke neželjene reakcije udružene s primjenom azacitidina uključuju anemiju, trombocitopeniju, neutropeniju, febrilnu neutropeniju i leukopeniju, obično 3. i 4.

stepena. Najveći rizik za pojavu tih događaja postoji tokom prvih dva ciklusa, nakon čega se javljaju sa manjom učestalošću kod pacijenata kod kojih je primijećen oporavak hematološke funkcije. Većina hematoloških neželjenih reakcija rješava se rutinskim praćenjem kompletne krvne slike i odgađanjem primjene azacitidina u sljedećem ciklusu i, ako je potrebno, profilaktičkom primjenom antibiotika i/ili stimulujućeg faktora rasta (npr. G-CSF) kod neutropenije i transfuzije, kod anemije ili trombocitopenije.

Infekcije

Mijelosupresija može dovesti do neutropenije i povećanog rizika za infekcije. Kod pacijenata koji su primali azacitidin prijavljene su ozbiljne neželjene reakcije kao što je sepsa, uključujući neutropenijsku sepsu i pneumoniju, od kojih su neke bile sa smrtnim ishodom. Infekcije se mogu suzbiti primjenom antiinfektiva i stimulujućeg faktora rasta (npr. G-CSF) kod neutropenije.

Krvarenje

Krvarenje se može javiti kod pacijenata koji primaju azacitidin. Prijavljeni su slučajevi ozbiljnih neželjenih reakcija, kao što su gastrointestinalna krvarenja i moždana krvarenja. Pacijente treba nadzirati kako bi se primijetili znaci i simptomi krvarenja, a posebno treba nadzirati one pacijente kod kojih je prije početka liječenja postojala trombocitopenija i one kod kojih se razvila tokom liječenja.

Preosjetljivost

Kod pacijenata liječenih azacitidinom prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti. U slučaju reakcije nalik na anafilaksiju, liječenje azacitidinom treba odmah prekinuti i započeti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

Neželjene reakcije na koži i potkožnom tkivu

Većina neželjenih reakcija na koži i potkožnom tkivu povezana je sa mjestom primjene. Nijedna od tih neželjenih reakcija nije dovela do obustavljanja primjene azacitidina niti do smanjenja doza u glavnim studijama. Većina neželjenih reakcija pojavila se tokom prvih dva ciklusa liječenja, sa tendencijom smanjenja u sljedećim ciklusima. Neželjene reakcije na potkožnom tkivu kao što su osip, inflamacije i svrab na mjestu primjene i osip, eritem i lezija na koži, mogu zahtijevati istovremenu primjenu lijekova kao što su antihistaminici, kortikosteroidi i nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL). Ove reakcije na koži treba razlikovati od infekcija mekih tkiva koje se nekada javljaju na mjestu primjene. Infekcije mekih tkiva, uključujući celulitis i nekrotizirajući fasciitis koji u rijetkim slučajevima može dovesti do smrti, prijavljene su kod primjene azacitidina u postmarketinškom okruženju. Za kliničko zbrinjavanje infekcija kao neželjenih reakcija vidjeti odjeljak 4.8. *Infekcije*.

Gastrointestinalne neželjene reakcije

Najčešće prijavljivane gastrointestinalne neželjene reakcije koje su udružene s primjenom azacitidina su konstipacija, proliv, mučnina i povraćanje. Te neželjene reakcije su liječene simptomatski, antiemeticima kod mučnine i povraćanja, antidijaricima kod proliva i laksativima i/ili agensima koji omekšavaju stolicu kod konstipacije.

Neželjene reakcije bubrega i urinarnog sistema

Kod pacijenata liječenih azacitidinom prijavljeni su renalni poremećaji, koji su se kretali od povišenih vrijednosti serumskog kreatinina i hematurije do renalne tubularne acidoze, renalne insuficijencije i smrti (vidjeti odjeljak 4.4).

Hepatičke neželjene reakcije

Kod pacijenata s opsežnim metastazirajućim tumorom tokom liječenja azacitidinom prijavljene su insuficijencija jetre, progresivna hepatička koma i smrt (vidjeti odjeljak 4.4).

Kardiološki događaji

Podaci iz kliničkog ispitivanja koje je dopustilo uključivanje pacijenata sa kardiovaskularnom ili plućnom bolešću u anamnezi pokazali su povećanje srčanih događaja kod pacijenata sa novodijagnostikovanom AML koji su bili liječeni azacitidinom (vidjeti odjeljak 4.4).

Osobe starije životne dobi

Dostupni podaci o bezbjednosti primjene azacitidina kod pacijenata starosti ≥ 85 godina (sa 14 [5,9%] pacijenata starosti ≥ 85 godina liječenih u studiji AZA-AML-001) su ograničeni.

Pedijatrijska populacija

U studiji AZA-JMML-001 liječeno je 28 pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 1 mjeseca do manje od 18 godina) s azacitidinom sa MDS (n = 10) ili juvenilnom mijelomonocitnom leukemijom (JMML) (n = 18) (vidjeti odjeljak 5.1).

Kod svih 28 pacijenata ispoljen je najmanje 1 neželjen događaj, a 17 (60,7%) je imalo barem 1 događaj povezan s primjenom lijeka. Najčešće prijavljeni neželjeni događaji u cjelokupnoj dječijoj populaciji bili su pireksija, hematološki događaji, uključujući anemiju, trombocitopeniju i febrilnu neutropeniju, i gastrointestinalni događaji, uključujući zatvor i povraćanje.

Tri (3) ispitanika doživjela su hitan neželjeni događaj koji je doveo do prekida primjene lijeka (pireksija, napredovanje bolesti i bolovi 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 sa liječenjem. Najčešće prijavljeni štetni događaji bili su neutropenija, mučnina, leukopenija, trombocitopenija, proljev i povišenje alanin aminotransferaze (ALT). Dvoje bolesnika imalo je štetan događaj povezan sa liječenjem koji je doveo do prekida davanja lijeka (febrilna neutropenija, neutropenija).

Nisu utvrđeni novi bezbjednosni signali kod ograničenog broja pedijatrijskih pacijenata liječenih azacitidinom tokom kliničke studije. Ukupni bezbjednosni profil bio je u skladu s profilom kod odraslih osoba.

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno, za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijeka za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića b. b., Banja Luka, ili elektronske pošte (na imejl adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Tokom kliničkih studija prijavljen je jedan slučaj predoziranja azacitidinom. Nakon primjene pojedinačne intravenske doze od približno 290 mg/m², gotovo 4 puta veće od preporučene početne doze, kod pacijenta su se pojavili proliv, mučnina i povraćanje.

U slučaju predoziranja pacijentu treba provjeriti krvnu sliku i ako je potrebno primijeniti suportivno liječenje.

Nema poznatog antidota za azacitidin.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamički podaci

Farmakoterapijska grupa: antineoplastici, analozi pirimidina.

ATC šifra: L01BC07

Mehanizam djelovanja

Vjeruje se da azacitidin ostvaruje svoje protitumorsko djelovanje brojnim mehanizmima koji uključuju citotoksičnost prema abnormalnim hematopoetskim ćelijama u kostnoj srži i hipometilaciju DNK.

Citotoksično djelovanje azacitidina može biti rezultat više mehanizama, uključujući inhibiciju DNK, RNK i sintetaze proteina, ugrađivanje u RNK i DNK i aktivaciju puteva oštećenja DNK. Neproliferativne ćelije su relativno neosjetljive na azacitidin. Ugradnja azacitidina u DNK rezultira inaktivacijom DNK-metiltransferaze s posljedičnom hipometilacijom DNK.

DNK hipometilacija aberantno metilovanih gena, uključenih u regulaciju normalnog ćelijskog ciklusa, diferencijaciju i ćelijsku smrt, može rezultirati ponovnom ekspresijom gena i obnavljanjem njihove

funkcije supresije maligne aktivnosti u tumorskim ćelijama. Nije utvrđena relativna važnost hipometilacije DNK u poređenju sa citotoksičnošću i drugim mehanizmima azacitidina za klinički ishod.

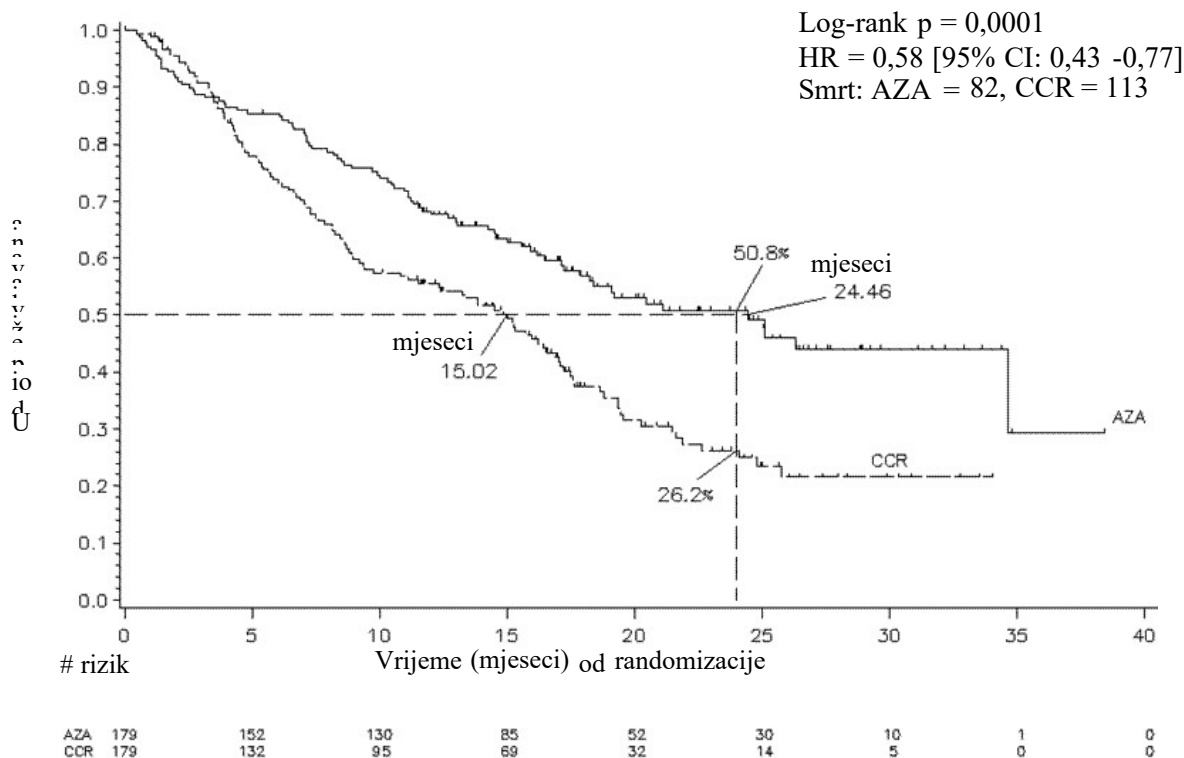
Klinička efikasnost i bezbjednost

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

Efikasnost i bezbjednost azacitidina ispitivane su u fazi 3 internacionalne, multicentrične, kontrolisane, otvorene, randomizovane, paralelne, komparativne studije (AZA PH GL 2003 CL 001) sprovedene kod odraslih pacijenata sa: mijelodisplastičnim sindromom (MDS) srednjeg 2 ili visokog rizika prema međunarodnom prognostičkom numeričkom sistemu rangiranja (eng. IPSS), refraktornom anemijom sa viškom blasta (eng. RAEB), refraktornom anemijom sa viškom blasta u transformaciji (eng. RAEB-T) i modifikovanom hroničnom mijelomonocitnom leukemijom (eng. mCMML) prema francusko-američko-britanskom (FAB) sistemu klasifikacije. Pacijenti sa RAEB-T (21–30% blasta) danas se, prema sistemu klasifikacije Svjetske zdravstvene organizacije, svrstavaju u grupu pacijenata s AML. Azacitidin sa najboljom suportivnom terapijom (eng. BSC) (n = 179) upoređivan je sa režimom konvencionalne terapije (eng. CCR). CCR je uključivao samo BSC (n = 105), niske doze citarabina sa BSC (n = 49) ili standardnu indukcijsku hemioterapiju sa BSC (n = 25).

Prije randomizovanog ispitivanja pacijentima su njihovi ljekari odredili od 1 od 3 CCR. Ako pacijenti nisu bili randomizovani na azacitidin, primili bi prethodno odabrani režim. U skladu sa kriterijumima za uključivanje, pacijenti su morali, prema ljestvici Istočne kooperativne onkološke grupe (eng. ECOG) imati indeks stanja zdravlja 0–2. Pacijenti sa sekundarnim MDS bili su isključeni iz studije. Primarni parametar praćenja u studiji bilo je sveukupno preživljavanje. Azacitidin je primjenjivan supkutano u dozi od 75 mg/m² dnevno tokom 7 dana, zatim je slijedio odmor od 21 dan (28-dnevni ciklus liječenja) za medijanu od 9 ciklusa (raspon = 1–39) i prosjek od 10,2 ciklusa. Unutar populacije koju je trebalo liječiti (ITT) prosječna starost je bila 69 godina (raspon od 38 do 88 godina).

U ITT analizi 358 pacijenata (179 liječenih azacitidinom i 179 liječenih CCR-om) liječenje azacitidinom bilo je udruženo sa medijanom preživljavanja od 24,46 mjeseci u poređenju sa 15,02 mjeseci kod pacijenata liječenih CCR-om, razlika od 9,4 mjeseca sa stratifikovanom *log-rank* p-vrijednošću od 0,0001. *Hazard ratio* za efekte liječenja bio je 0,58 (95% CI: 0,43, 0,77). Stopa dvogodišnjeg preživljavanja kod pacijenata liječenih azacitidinom je bila 50,8% u poređenju sa 26,2% kod pacijenata liječenih CCR-om (p<0,0001).



Skraćenice: AZA = azacitidin; CCR = režim konvencionalne terapije; CI = interval pouzdanosti; HR = *hazard ratio*

Koristan efekat azacitidina na vrijeme preživljavanja bio je konzistentan bez obzira na vrstu liječenja primijenjenu u kontrolnoj grupi tokom liječenja CCR-om (samo BSC-om, niske doze citarabina sa BSC-om ili standardna indukcijska hemioterapija sa BSC-om).

Analizom citogenetskih podgrupa IPSS zabilježeni su slični rezultati u pogledu medijane ukupnog preživljavanja u svim grupama (dobra, srednja, slaba citogenetika, uključujući monosomiju 7). U analizi starosnih podgrupa zabilježeno je povećanje medijane ukupnog preživljavanja kod svih grupa (<65, ≥65 godina i ≥75 godina).

Kod liječenja azacitidinom medijana vremena do smrti ili transformacije u AML je bila 13,0 mjeseci u poređenju sa 7,6 mjeseci za pacijente liječene CCR-om, što je poboljšanje od 5,4 mjeseca sa stratifikovanom *log-rank* p -vrijednošću od 0,0025.

Liječenje azacitidinom takođe je bilo udruženo sa smanjenjem citopenije i simptoma povezanih sa citopenijom. Liječenje azacitidinom smanjilo je potrebu za transfuzijom crvenih krvnih zrnaca (RBC) i trombocita. Od pacijenata u grupi liječenoj azacitidinom koji su na početku zavisili od transfuzije eritrocita, tokom liječenja 45% je postalo nezavisno od transfuzije eritrocita što je, u poređenju sa 11,4% pacijenata u kombinovanim grupama liječenih CCR-om, statistički značajna ($p < 0,0001$) razlika od 33,6% (95% CI: 22,4, 44,6). Kod pacijenata koji su na početku zavisili od transfuzije eritrocita, a zatim postali nezavisni, u grupi liječenoj azacitidinom medijana trajanja nezavisnosti od transfuzije eritrocita bila je 13 mjeseci.

Terapijske odgovore su procjenjivali istraživači ili nezavisna stručna komisija (eng. IRC). Ukupni odgovor (potpuna remisija [CR] + parcijalna remisija [PR]) utvrđen od strane istraživača bio je 29% u grupi liječenoj azacitidinom i 12% u kombinovanim grupama 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 grupi liječenoj azacitidinom prema 1% (2/179) u kombinovanim grupama liječenim CCR-om ($p = 0,0113$). Razlike između procjena odgovora IRC-a i istraživača posljedice su kriterijuma Međunarodne radne grupe (eng. IWG) koji zahtijevaju poboljšanje periferne krvne slike i održavanje tog poboljšanja tokom najmanje 56 dana. Takođe je dokazano poboljšanje preživljavanja kod pacijenata kod kojih nije

postignut potpuni/djelimični odgovor nakon liječenja azacitidinom. Hematološko poboljšanje (veće ili manje) koje je ustanovio IRC postignuto je kod 49% pacijenata koji su primali azacitidin u odnosu na 29% pacijenata koji su liječeni kombinovano CCR-om ($p < 0,0001$).

Kod pacijenata sa jednom ili više citogenetskih abnormalnosti na početku liječenja, procenat pacijenata sa znatnim citogenetskim odgovorom bio je sličan u grupi liječenoj azacitidinom i kombinovanim grupama liječenim CCR-om. Slabiji citogenetski odgovor bio je statistički znatno veći ($p = 0,0015$) u grupi liječenoj azacitidinom (34%) u odnosu na kombinovane grupe liječene CCR-om (10%).

Odrasla populacija starosti 65 godina ili više s AML sa >30% blasta u kostnoj srži

Niže prikazani podaci odnose se na populaciju koju je trebalo liječiti (ITT) u ispitivanju AZA-AML- 001 (vidjeti odjeljak 4.1. za odobrene indikacije).

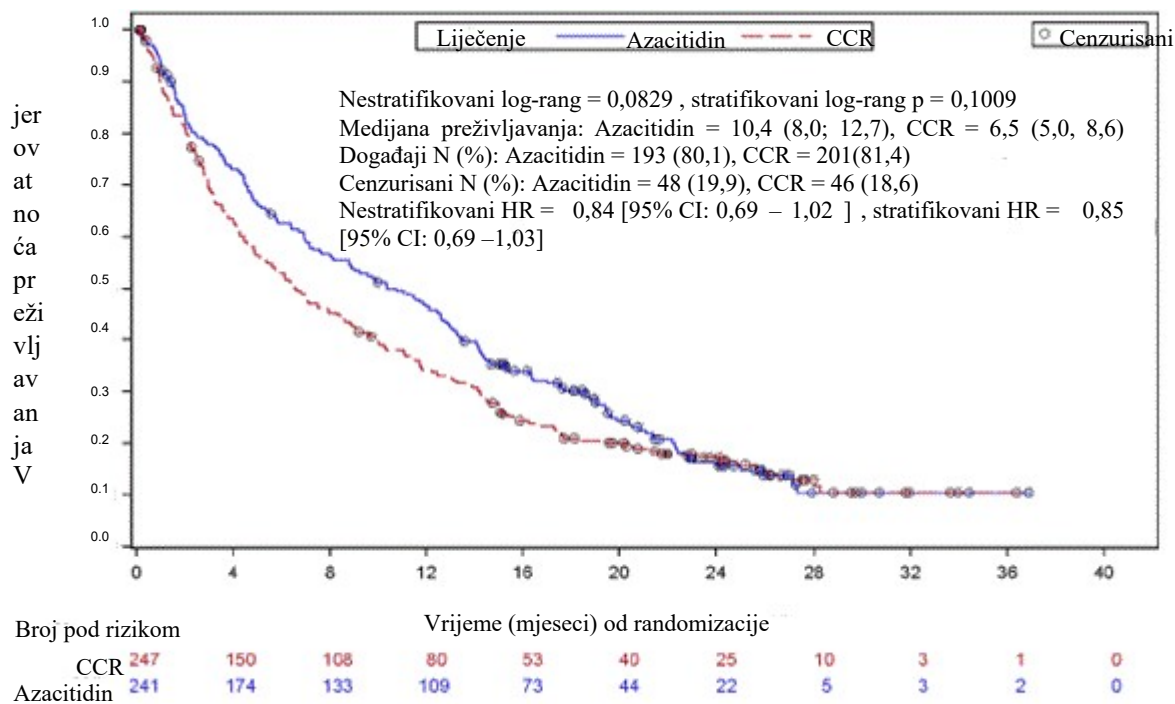
Efikasnost i bezbjednost azacitidina ispitivane su u internacionalnom, multicentričnom, kontrolisanom, otvorenom ispitivanju faze 3 s paralelnim grupama pacijenata starosti 65 ili više godina sa novodijagnostikovanom *de novo* ili sekundarnom AML sa >30% blasta u kostnoj srži prema klasifikaciji SZO, koji nisu zadovoljavali kriterijume za HSCT. Azacitidin sa BSC ($n = 241$) upoređivana je sa CCR-om.

CCR se sastojao samo od BSC-a ($n = 45$), niske doze citarabina sa BSC-om ($n = 158$) ili standardne intenzivne hemioterapije citarabinom i antraciklinom sa BSC-om ($n = 44$). Prije randomizacije pacijentima su njihovi ljekari odredili od 1 od 3 CCR-a. Ako pacijenti nisu bili randomizovani na azacitidin, primili bi prethodno odabrani režim. U skladu sa kriterijumima za uključivanje, pacijenti su morali, prema ECOG, imati indeks stanja zdravlja 0–2 i srednji ili slab rizik od citogenetskih abnormalnosti. Primarni parametar praćenja u ispitivanju bilo je sveukupno preživljavanje.

Azacitidin je primjenjivan supkutano u dozi od 75 mg/m^2 dnevno tokom 7 dana, zatim je slijedio odmor od 21 dan (28-dnevni ciklus liječenja), tokom medijane od 6 ciklusa (raspon: od 1 do 28), pacijenti koji su primali samo BSC tokom medijane od 3 ciklusa (raspon: od 1 do 20), pacijenti koji su primali nisku dozu citarabina tokom medijane od 4 ciklusa (raspon: od 1 do 25) i pacijenti koji su primali standardnu intenzivnu hemioterapiju tokom medijane od 2 ciklusa (raspon: od 1 do 3, uvodni ciklus plus 1 ili 2 ciklusa konsolidacije).

Početni parametri pojedinih pacijenata bili su uporedivi između grupa koje su primale azacitidin i grupa koje su primale CCR. Medijana starosti ispitanika bila je 75,0 godina (raspon: od 64 do 91 godina), 75,2% bili su bijelci i 59,0% bili su muškarci. Na početku je njih 60,7% bilo kategorizovano kao AML koja nije dodatno klasifikovana, 32,4% kao AML s promjenama povezanim sa mijelodisplazijom, 4,1% kao mijeloidne neoplazme povezane sa terapijom, a 2,9% kao AML sa recidivirajućim genetskim abnormalnostima prema klasifikaciji SZO.

U ITT analizi 488 pacijenata (od kojih je 241 primao azacitidin, a 247 CCR), liječenje azacitidinom bilo je udruženo sa medijanom preživljavanja od 10,4 mjeseca u poređenju sa 6,5 mjeseci za one koji su liječeni CCR-om, što je razlika od 3,8 mjeseci, uz stratifikovanu *log-rang* p-vrijednost od 0,1009 (dvostrana). *Hazard ratio* za efekte liječenja bio je 0,85 (95% CI = 0,69; 1,03). Stope jednogodišnjeg preživljavanja iznosile su 46,5% kod pacijenata koji su primali azacitidin u poređenju sa 34,3% kod pacijenata koji su primali CCR.



Prema *Coxovom* PH modelu prilagođenom za prethodno određene početne prognostičke faktore, određen je HR za azacitidin u poređenju sa CCR-om od 0,80 (95% CI = 0,66; 0,99; p = 0,0355).

Uz to, iako ispitivanje nije imalo dovoljnu snagu da dokaže statistički značajnu razliku između grupe liječene azacitidinom i grupe liječene CCR-om prije selekcije, preživljavanje pacijenata liječenih azacitidinom bilo je duže u poređenju sa mogućnostima liječenja CCR-om – samo BSC, niska doza citarabina uz BSC, a bilo je slično kada se uporedilo sa standardnom intenzivnom hemioterapijom uz BSC.

Trend koristi za ukupno preživljavanje išao je u prilog azacitidinu u svim unaprijed određenim podgrupama [po starosti (<75 godina i ≥75 godina), polu, rasi, ECOG funkcionalnom statusu (0 ili 1 i 2), početnom citogenetskom riziku (srednji i slab), geografskoj regiji, klasifikaciji AML prema SZO (uključujući AML s promjenama povezanim sa mijelodisplazijom), početnom broju leukocita (≤5 x 10⁹/l i >5 x 10⁹/l), blastima u kostnoj srži na početku (≤50% i >50%) i prethodnom MDS u anamnezi]. HR ukupnog preživljavanja dostigao je statističku značajnost u nekoliko unaprijed određenih podgrupa, uključujući pacijente sa slabim citogenetskim rizikom, pacijente s AML s promjenama povezanim sa mijelodisplazijom, pacijente starosti <75 godina, žene i pacijente bijele rase.

Hematološke i citogenetske odgovore procijenili su istraživač i IRC sa sličnim rezultatima. Stopa ukupnog odgovora (potpuna remisija [CR] + potpuna remisija sa nepotpunim oporavkom krvne slike [CRi]) kako je utvrdio IRC bila je 27,8% u grupi liječenoj azacitidinom i 25,1% kombinovanoj grupi liječenoj CCR-om (p = 0,5384). Kod pacijenata koji su postigli CR ili CRi, medijana trajanja remisije iznosila je 10,4 mjeseca (95% CI = 7,2; 15,2) kod ispitanika liječenih azacitidinom i 12,3 mjeseca (95% CI = 9,0; 17,0) kod ispitanika sa CCR-om. Korist za preživljavanje je takođe bila dokazana kod pacijenata koji nisu bili postigli potpuni odgovor na azacitidin u poređenju sa CCR-om.

Liječenje azacitidinom poboljšalo je perifernu krvnu sliku i dovelo do smanjenja potrebe za transfuzijama eritrocita i trombocita. Smatralo se da je pacijent zavisn od transfuzija eritrocita, odnosno, trombocita na početku ako je taj ispitanik primio jednu ili više transfuzija eritrocita ili trombocita tokom 56 dana (8 nedjelja) prilikom ili prije randomizacije. Smatralo se da pacijent nije zavisn od transfuzija eritrocita ili trombocita tokom razdoblja liječenja ako taj ispitanik nije primio transfuziju eritrocita, odnosno, trombocita tokom bilo kojih uzastopnih 56 dana tokom razdoblja izvještavanja.

Od pacijenata u grupi liječenoj azacitidinom koji su na početku bili zavisni od transfuzija eritrocita, 38,5% (95% CI = 31,1; 46,2) postalo je nezavisno od transfuzija eritrocita tokom perioda liječenja, u poređenju sa 27,6% (95% CI = 20,9; 35,1) pacijenata u kombinovanim grupama liječenim CCR-om. Kod pacijenata koji su bili zavisni od transfuzija eritrocita na početku i postigli nezavisnost od transfuzija uz liječenje, medijana trajanja nezavisnosti od transfuzija eritrocita iznosila je 13,9 mjeseci u grupi koja je primala azacitidin i nije bila postignuta u grupi koja je primala CCR.

Od pacijenata u grupi liječenoj azacitidinom koji su na početku bili zavisni od transfuzija trombocita, 40,6% (95% CI = 30,9; 50,8) postali su nezavisni od transfuzija trombocita tokom perioda liječenja, u poređenju sa 29,3% (95% CI = 19,7; 40,4) pacijenata u kombinovanim grupama liječenim CCR-om. Kod pacijenata koji su na početku bili zavisni od transfuzija trombocita i postigli nezavisnost od transfuzija uz liječenje, medijana trajanja nezavisnosti od transfuzija trombocita bila je 10,8 mjeseci u grupi liječenoj azacitidinom i 19,2 mjeseca u grupi liječenoj CCR-om.

Kvalitet života povezan sa zdravljem (eng. *Health-Related Quality of Life*, HRQoL) bio je procijenjen pomoću glavnog upitnika o kvalitetu života Evropske organizacije za istraživanje i liječenje raka (eng. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire* [EORTC QLQ-C30]). HRQoL podaci mogu se analizirati za jednu podgrupu ukupne ispitivane populacije. Iako su u analizi postojala ograničenja, dostupni podaci pokazuju da pacijenti nemaju značajno pogoršanje kvaliteta života tokom liječenja azacitidinom.

Pedijatrijska populacija

Studija AZA-JMML-001 bila je faze 2, međunarodna, multicentrična, otvorena studija za procjenu farmakokinetike, farmakodinamike, bezbjednosti i aktivnosti azacitidina prije HSCT kod djece sa novodijagnostikovanim uznapredovalim MDS ili JMML. Primarni cilj kliničke studije bio je da se procijeni efekat azacitidina na stopu odgovora u 3. ciklusu, 28. dan.

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

Upis u grupu MDS studije zaustavljen je nakon što je kod 10 MDS pacijenata bilo nedostatka efikasnosti: nisu potvrđeni odgovori kod ovih 10 pacijenata.

U grupi ispitivanja JMML, uključeno je 18 pacijenata (13 PTPN11, 3 NRAS, 1 KRAS somatska mutacija i 1 klinička dijagnoza neurofibromatoze tipa 1 [NF-1]). Šesnaest pacijenata završilo je 3 ciklusa terapije i 5 pacijenata je završilo 6 ciklusa. Ukupno je 11 pacijenata sa JMML imalo klinički odgovor na ciklus 3, dan 28, a od ovih 11 ispitanika, 9 (50%) ispitanika imalo je potvrđeni klinički odgovor (3 ispitanika sa cCR i 6 ispitanika sa cPR). Među grupom pacijenata sa JMML liječenih azacitidinom, 7 (43,8%) pacijenata imalo je trajni odgovor trombocita (broj $\geq 100 \times 10^9/l$) i kod 7 (43,8%) pacijenata je bila potrebna transfuzija pri HSCT. 17 od 18 pacijenata prešlo je na HSCT.

Zbog dizajna studije (mali broj pacijenata i razni *confounding* faktori), iz ove kliničke studije ne može biti zaključeno da li azacitidin poboljšava rezultat preživljavanja prije HSCT kod JMML pacijenata.

Ispitivanje AZA-AML-004 bilo je multicentrično, otvoreno ispitivanje faze 2 za procjenu sigurnosti, farmakodinamike i djelotvornosti azacitidina u poređenju sa neprimjenom terapije protiv raka kod djece i mladih odraslih osoba sa 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 tokom najviše 3 ciklusa.

Za petero bolesnika procijenjena je minimalna rezidualna bolest (MRD) 84. dan, sa 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 ćelija (HSCT).

Zbog malog uzorka nije moguće utvrditi efikasnost azacitidina kod pedijatrijskog AML-a.

Pogledati odjeljak 4.8. za bezbjednosne informacije.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon supkutane primjene jednokratne doze od 75 mg/m² azacitidin se brzo resorbuje i maksimalna koncentracija u plazmi od 750 ± 403 nanograma/ml postiže se nakon pola sata od primjene (prva tačka uzorkovanja). Apsolutna bioraspoloživost azacitidina nakon supkutane primjene u odnosu na intravensku primjenu (jednokratne doze od 75 mg/m²) je približno 89% na osnovu površine ispod krive (PIK).

Pri supkutanoj primjeni azacitidina, površina ispod krive 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/sat.

Biotransformacija

Na osnovu podataka *in vitro* ispitivanja izgleda da metabolizam azacitidina nije posredovan izoenzimima citohroma P450 (CYPs), UDP-glukuronozil transferazama (UGTs), sulfotransferazama (SULTs) i glutation transferazama (GSTs).

Metabolizam azacitidina odvija se spontanom hidrolizom i dezaminacijom posredovanom citidin dezaminazom. U S9 frakcijama humane jetre nastanak metabolita bio je nezavisan od NADPH što upućuje da metabolizam azacitidina nije bio posredovan izoenzimima citohroma P450.

U jednoj *in vitro* studiji azacitidina na kulturi ljudskih hepatocita dokazano je da azacitidin u koncentracijama od 1,0 mikromola do 100 mikromola (što je približno 30 puta veća koncentracija od klinički dostupne) ne indukuje CYP 1A2, 2C19, ili 3A4 ili 3A5. U studijama za procjenu inhibicije serija P450 izoenzima (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4) azacitidin do 100 mikromola nije doveo do inhibicije. Prema tome, indukcija ili inhibicija CYP enzima azacitidinom pri klinički dostupnim koncentracijama u plazmi malo je vjerovatna.

Eliminacija

Nakon supkutane primjene azacitidin se brzo uklanja iz plazme s prosječnim poluvremenom eliminacije (t_{1/2}) od 41 ± 8 minuta. Nakon primjene 75 mg/m² azacitidina jednom dnevno, tokom 7 dana, nije bilo akumulacije. Izlučivanje urinom je glavni put eliminacije azacitidina i/ili njegovih metabolita. Nakon intravenske i supkutane primjene 14C-azacitidina, 85%, odnosno 50% primijenjene radioaktivnosti nađeno je u urinu, dok je <1% nađeno u stolici.

Posebne populacije

Nisu ispitivani uticaji oštećene funkcije jetre (vidjeti odjeljak 4.2), pola, starosne dobi ili rase na farmakokinetiku azacitidina.

Pedijatrijska populacija

U studiji AZA-JMML-001, farmakokinetička analiza određena je kod 10 MDS i 18 JMML pedijatrijskih pacijenata 7. dana ciklusa 1 (vidjeti odjeljak 5.1). Srednja starosna dob (raspon) pacijenata sa MDS je bila 13,3 (1,9–15) godina i 2,1 (0,2–6,9) godina za JMML pacijente.

Nakon intravenske primjene azacitidina u dozi od 75 mg/m², brzo je dostignuta C_{max} unutar 0,083 sata kod MDS i JMML populacija. Srednja geometrijska vrijednost C_{max} iznosila je 1797,5 i 1066,3 ng/ml, a srednja geometrijska vrijednost PIK_{0-∞} bila je 606,9 i 240,2 ng · sat/ml, za MDS i JMML pacijente, redom. Srednji geometrijski volumen raspodjele kod MDS i JMML ispitanika bio je 103,9 odnosno 61,1 l. Čini se da je ukupna izloženost azacitidinu u plazmi bila veća kod MDS ispitanika; međutim, zabilježena je umjerena do visoka varijabilnost između pacijenata i za PIK i za C_{max}.

Srednja geometrijska vrijednost t_{1/2} iznosila je 0,4 i 0,3 sata, a srednji geometrijski klirensi 166,4 i 148,3 l/sat za MDS, odnosno JMML.

Farmakokinetički podaci iz studije AZA-JMML-001 objedinjeni su i upoređeni sa farmakokinetičkim podacima kod 6 odraslih ispitanika sa MDS kod kojih je primijenjen azacitidin intravenski u dozi od 75 mg/m² u studiji AZA-2002-BA-002. Srednji C_{max} i PIK_{0-t} bili su slični među odraslim i pedijatrijskim pacijentima nakon intravenske primjene azacitidina (2750 ng/ml nasuprot 2841 ng/ml i 1025 ng · sat/ml nasuprot 882,1 ng · sat/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 sa 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 kod djece sa AML-om kod molekularnog relapsa nakon CR1 bila je usporediva sa izloženošću iz združenih podataka za desetero (10) djece sa MDS-om i osamnaestero (18) djece sa JMML-om kao i sa izloženošću azacitidinu u odraslih sa MDS-om.

Oštećena funkcija bubrega

Oštećena funkcija bubrega nema veliki uticaj na farmakokinetičku izloženost azacitidinu nakon jednokratne i ponovljenih supkutanih primjena. Nakon supkutane primjene jednokratne doze od 75 mg/m², srednje vrijednosti izloženosti (PIK i C_{max}) bile su povišene kod ispitanika sa blagim oštećenjem funkcije bubrega za 11–21%, kod onih s umjerenim oštećenjem za 15–27%, a kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega za 41–66%, u poređenju s ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega. Međutim, izloženost je bila u okviru istog opšteg raspona izloženosti kakav je primijećen kod ispitanika sa normalnom funkcijom bubrega.

Azacitidin se može primjenjivati kod pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega bez prilagođavanja početne doze, uz uslov da se pacijenti prate zbog toksičnosti, jer se azacitidin i/ili njegovi metaboliti primarno izlučuju putem bubrega.

Farmakogenomika

Nije ispitivan efekat poznatih polimorfizama citidin dezaminaze na metabolizam azacitidina.

5.3. Preklinički podaci o bezbjednosti lijeka

In vitro azacitidin izaziva genske mutacije i hromozomske aberacije u ćelijskim sistemima bakterija i sisara.

Potencijalna karcinogenost azacitidina ispitivana je na miševima i pacovima. Azacitidin je izazvao tumore hematopoetskog sistema kod ženki miševa nakon intraperitonealne primjene 3 puta nedjeljno tokom 52 nedjelje. Povećana učestalost tumora limforetikularnog sistema, pluća, mliječnih žlijezda i kože primijećena je kod miševa kojima je intraperitonealno primjenjivan azacitidin tokom 50 nedjelja. U ispitivanjima tumorogenosti kod pacova zabilježeno je povećanje učestalosti tumora testisa.

U ispitivanjima rane embriotoksičnosti kod miševa zabilježena je učestalost od 44% intrauterine smrti embriona (povećana resorpcija) nakon pojedinačne intraperitonealne injekcije azacitidina tokom organogeneze. Utvrđene su abnormalnosti u razvoju mozga kod miševa kojima je azacitidin primijenjen prije ili u toku zatvaranja tvrdog nepca. Kod pacova, azacitidin primijenjen prije implantacije embriona nije prouzrokovao neželjene reakcije, ali je bio izrazito embriotoksičan kada je primijenjen tokom organogeneze.

Fetalne abnormalnosti tokom organogeneze kod pacova uključuju: anomalije centralnog nervnog sistema (egzencefalija/encefalokela), anomalije udova (mikromelija, deformisano stopalo, sindaktilija, oligodaktilija) i druge (mikroftalmija, mikrognatija, gastrošiza, edem i abnormalnosti rebara).

Kod miševa, primjena azacitidina na mužjacima prije parenja sa ženkama koje nisu tretirane azacitidinom rezultirala je smanjenjem plodnosti i gubitkom potomstva tokom daljeg embrionalnog i postnatalnog razvoja.

Tretiranje mužjaka pacova rezultiralo je smanjenjem mase testisa i epididimisa, smanjenjem broja spermatozoida, smanjenjem broja gravidnih ženki, povećanjem broja abnormalnih embriona i povećanim gubitkom embriona kod gravidnih ženki (vidjeti odjeljak 4.4).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Manitol (E421).

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lijek se ne smije miješati sa drugim lijekovima osim sa lijekovima koji su navedeni u odjeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Neotvorena bočica praška
24 mjeseca.

Nakon rekonstitucije

Stabilnost rekonstituisanog rastvora:

45 minuta: na 25 °C, ako se rekonstituiše vodom za injekcije koja prethodno nije bila frižideru.
8 sati: na 2 °C do 8 °C, ako se rekonstituiše vodom za injekcije koja prethodno nije bila frižideru.
22 sata: na 2 °C do 8 °C, ako se rekonstituiše vodom za injekcije koja je prethodno bila u frižideru (na 2 °C do 8 °C).

Sa mikrobiološke tačke gledišta, rekonstituisani lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uslovi čuvanja prije upotrebe su odgovornost korisnika i ne bi trebalo da budu duži od 8 sati na temperaturi od 2 °C do 8 °C kada se za rekonstituciju upotrebljava voda za injekcije koja nije čuvana u frižideru ili ne duži od 22 sata kada se za rekonstituciju upotrebljava voda za injekcije koja je čuvana u frižideru (od 2 °C do 8 °C).

6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Neotvorena bočica
Čuvajte na temperaturi do 25 °C.

Rekonstituisana suspenzija
Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti odjeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje: staklena, bezbojna bočica, staklo tip I zatvorena sivim, brombutil gumenim zatvaračem, tip I i zaštićena aluminijumskim poklopcem sa zelenim polipropilenskim diskom.
Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica i uputstvo za pacijenta.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Preporuke za bezbjedno rukovanje

Lijek Azacitidin Stada je citotoksični lijek pa je, kao i sa drugim potencijalno toksičnim jedinjenjima, pri rukovanju i pripremi suspenzije azacitidina potreban oprez. Treba primijeniti postupke za pravilno rukovanje i odlaganje citostatika. Ako rekonstituisani azacitidin dođe u dodir sa kožom, kožu treba odmah dobro oprati sapunom i vodom. Ako dođe u dodir sa sluznicama, sluznice treba odmah dobro isprati vodom.

Postupak rekonstitucije lijeka

Lijek Azacitidin Stada se rekonstituiše vodom za injekcije. Rok upotrebe rekonstituisanog lijeka se može produžiti ako se rekonstitucija obavi vodom za injekcije koja je prethodno ohlađena u frižideru na 2 °C do 8 °C.

Detalji o čuvanju rekonstituisanog lijeka dati su u nastavku teksta.

1. Potrebno je pripremiti sljedeći pribor:

Bočicu (bočice) azacitidina; bočicu (bočice) vode za injekcije; nesterilne hirurške rukavice; maramice natopljene alkoholom; injekcione špric(eve) od 5 ml s iglom (iglama).

2. U špric treba uvući 4 ml vode za injekcije i osigurati da iz šprica bude istisnut sav vazduh.

3. Iglu šprica koji sadrži 4 ml vode za injekcije treba ubaciti kroz gumeni čep na vrhu bočice azacitidina i ubrizgati vodu za injekcije u bočicu.

4. Nakon uklanjanja šprica i igle bočicu treba energično protresti dok se ne dobije homogena, mutna suspenzija. Nakon rekonstitucije jedan ml suspenzije sadrži 25 mg azacitidina (100 mg/4 ml). Rekonstituisani lijek je homogena, mutna suspenzija bez aglomerata. Suspenziju koja sadrži velike čestice ili aglomerate treba odbaciti. Suspenziju dobijenu nakon rekonstitucije ne treba filtrirati, jer se tako može ukloniti aktivna supstanca. Treba imati u vidu da neki adapteri, injekcioni dodaci i zatvoreni sistemi mogu sadržati filtere i iz tog razloga ih ne treba koristiti za primjenu lijeka nakon rekonstitucije.

5. Gumeni čep treba obrisati i ubaciti novi špric s iglom u bočicu. Bočicu treba okrenuti naopako pazeći da vrh igle bude ispod nivoa tečnosti. Klip treba povući unazad kako bi se u špric povukla količina lijeka potrebna za odgovarajuću dozu, pri čemu treba paziti da sav vazduh bude istisnut iz šprica. Špric s iglom treba izvaditi iz bočice i odložiti iglu.

6. Novu supkutano iglu (preporučena veličina 25 G) treba čvrsto pričvrstiti na špric. Prije davanja injekcije iz igle se ne smije istiskivati sadržaj kako bi se izbjegle reakcije na mjestu primjene.

7. Kada je potrebno više od jedne bočice za pripremu suspenzije treba ponoviti sve navedene postupke.

Za doze koje zahtijevaju više od 1 bočice, dozu treba jednako podijeliti (npr. doza 150 mg = 6 ml, 2 šprica sa po 3 ml u svakom špricu). Zbog zadržavanja tečnosti u bočici i igli, može biti neizvodljivo izvući cjelokupnu količinu suspenzije iz bočice.

8. Sadržaj šprica za doziranje treba ponovo protresti neposredno prije primjene.

Špric napunjen rekonstituisanom suspenzijom treba prije primjene ostaviti da odstoji 30 minuta, kako bi se dostigla temperatura od oko 20 °C do 25 °C. Ako protekne više od 30 minuta, suspenziju treba na odgovarajući način odbaciti i pripremiti novu dozu. Kako bi se ponovo resuspendovao sadržaj šprica, špric treba energično rotirati među dlanovima dok se ne dobije homogena mutna suspenzija. Suspenziju koja sadrži velike čestice ili aglomerate treba odbaciti.

Čuvanje rekonstituisanog lijeka

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti odjeljak 6.3.

Izračunavanje pojedinačne doze

Ukupna doza prema površini tijela (BSA) računa se na sljedeći način:

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

Sljedeća tabela je priložena samo kao primjer kako se izračunava pojedinačna doza azacitidina prema prosječnoj BSA vrijednosti od 1,8 m².

<u>Doza mg/m²</u> <u>(% preporučene doze)</u>	<u>Ukupna doza prema BSA</u> <u>vrijednosti od 1,8 m²</u>	<u>Broj potrebnih bočica</u>	<u>Ukupni volumen</u> <u>rekonstituisane</u> <u>suspenzije</u>
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

Rekonstituisani lijek Azacitidin Stada treba injicirati supkutano iglom od 25 G u nadlakticu, butinu ili abdomen (iglu postaviti pod uglom od 45–90°).

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

Mjesto injiciranja treba mijenjati. Novu injekciju treba dati najmanje 2,5 cm od prethodnog mjesta injiciranja i nikad na osjetljivim, modrim, crvenim ili tvrdim mjestima.

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa (ZU).

7. Proizvođač (administrativno sjedište)

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel

Njemačka

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Njemačka

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d. o. o. Banja Luka

Novakovići b. b., Banja Luka, Bosna i Hercegovina

8. Broj i datum dozvole:

04-07.3-1-3206/21 od 29.09.2022.

9. Datum posljednje revizije teksta : 07.12.2023.