

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Azacitidine STADA Arzneimittel 25 mg/ml prášok na injekčnú suspenziu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg azacitidínu. Po rekonštitúcii obsahuje každý ml suspenzie 25 mg azacitidínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčnú suspenziu.

Biely lyofilizovaný koláč alebo prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Azacitidine STADA Arzneimittel je indikovaný na liečbu dospelých pacientov, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek (*haematopoetic stem cell transplantation, HSCT*):

- so stredne-2 a vysokorizikovým myelodysplastickým syndrómom (*myelodysplastic syndromes, MDS*) podľa medzinárodného prognostického hodnotiaceho systému (*International Prognostic Scoring System, IPSS*),
- s chronickou myelomonocytovou leukémiou (*chronic myelomonocytic leukaemia, CMML*) s 10-29 % blastov v kostnej dreni bez myeloproliferatívnej poruchy,
- s akútnou myeloblastovou leukémiou (*acute myeloid leukaemia, AML*) s 20-30 % blastov a viacrodovou dyspláziou podľa klasifikácie Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO),
- s AML s > 30 % blastov v kostnej dreni podľa klasifikácie WHO.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Azacitidine STADA Arzneimittel má začať a sledovať lekár skúsený v oblasti používania chemoterapeutík. Pacientom sa majú pred liečbou podať antiemetiká proti nevoľnosti a vracaniu.

Dávkovanie

Odporúčaná začiatočná dávka pre prvý liečebný cyklus je u všetkých pacientov bez ohľadu na začiatočné hematologické laboratorne hodnoty 75 mg/m² plochy povrchu tela a podáva sa denne subkutánnou injekciou po dobu 7 dní, po ktorých nasleduje 21-dňová prestávka (28-dňový liečebný cyklus).

Odporúča sa liečiť pacientov minimálne počas 6 cyklov. Liečba má pokračovať dovtedy, kým je pre pacienta prospešná, alebo do progresie ochorenia.

U pacientov sa má sledovať hematologická odpoveď/toxicita a renálne toxicity (pozri časť 4.4). Je možné, že v súlade s nižšie uvedenými informáciami bude potrebné odložiť nasledujúci cyklus na neskôr alebo znížiť dávku.

Azacitidine STADA Arzneimittel sa nemá zamieňať za perorálnu formu azacitidínu. Z dôvodu rozdielov v expozícii, sú odporúčania dávkovania a schéma podávania perorálneho azacitidínu rozdielne od odporúčaní pre injekčný azacitidín. Zdravotníckym pracovníkom sa odporúča overiť si názov lieku, dávku a cestu podávania.

Laboratórne testy

Pred začatím liečby a pred každým liečebným cyklom je potrebné stanoviť hodnoty pečenevých testov, kreatinínu v sére a bikarbonátu v sére. Pred začatím liečby a v prípade potreby (minimálne však pred každým liečebným cyklom) sa má stanoviť kompletný krvný obraz s cieľom sledovania odpovede a toxicity.

Úprava dávky z dôvodu hematologickej toxicity

Hematologická toxicita je definovaná ako najnižší počet krvných buniek (nadir) dosiahnutý v danom cykle, ak je počet trombocytov $\leq 50,0 \times 10^9/l$ a/alebo absolútny počet neutrofilov (*absolute neutrophil count*, ANC) $\leq 1 \times 10^9/l$.

Obnovenie je definované ako nárast v bunkovej línii (bunkových líniiach), v ktorej (v ktorých) bola pozorovaná hematologická toxicita, na hodnotu nadir plus najmenej polovica absolútneho rozdielu medzi začiatočným počtom a počtom nadir (t. j. počet krvných buniek pri obnovení \geq počet nadir + $(0,5 \times [\text{začiatočný počet} - \text{počet nadir}])$).

Pacienti bez znížených začiatočných počtov krvných buniek (t. j. počet leukocytov (white blood cells, WBC) $\geq 3,0 \times 10^9/l$ a ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytov $\geq 75,0 \times 10^9/l$) pred prvou liečbou
Ak sa po liečbe azacitidínom zistí hematologická toxicita, má sa ďalší cyklus liečby odložiť dovtedy, kým sa neobnoví počet trombocytov a ANC. Ak sa obnovenie dosiahne do 14 dní, nevyžaduje sa žiadna úprava dávky. Ak sa však obnovenie nedosiahne do 14 dní, dávka sa má znížiť podľa nasledujúcej tabuľky. Po úprave dávky sa má trvanie cyklu vrátiť späť na 28 dní.

Počet nadir v cykle		Dávka v nasledujúcom cykle, ak sa obnovenie* nedosiahne do 14 dní (%)
ANC ($\times 10^9/l$)	Trombocyty ($\times 10^9/l$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50 %
$> 1,0$	$> 50,0$	100 %

*Obnovenie = počty krvných buniek \geq počet nadir + $(0,5 \times [\text{začiatočný počet} - \text{počet nadir}])$

Pacienti so zníženými začiatočnými počtami krvných buniek (t. j. počet leukocytov $< 3,0 \times 10^9/l$ alebo ANC $< 1,5 \times 10^9/l$ alebo počet trombocytov $< 75,0 \times 10^9/l$) pred prvou liečbou

Ak je pokles počtu leukocytov, ANC alebo počtu trombocytov po liečbe azacitidínom v porovnaní s hodnotou pred liečbou ≤ 50 % alebo vyšší ako 50 % so súčasným zlepšením diferenciácie ktorejkoľvek bunkovej línii, nemá sa ďalší cyklus oneskoriť a dávka sa nemusí upraviť.

Ak počet leukocytov, ANC alebo trombocytov klesol viac ako o 50 % v porovnaní s hodnotou pred liečbou a nedôjde k zlepšeniu diferenciácie bunkových línii, má sa ďalší cyklus liečby azacitidínom odložiť dovtedy, kým sa neobnoví počet trombocytov a ANC. Ak sa obnovenie dosiahne do 14 dní, nevyžaduje sa žiadna úprava dávky. Ak sa však obnovenie nedosiahne do 14 dní, má sa stanoviť celularita kostnej drene. Ak je hodnota celularity kostnej drene > 50 %, dávka sa nemusí upraviť. Ak je hodnota celularity kostnej drene ≤ 50 %, má sa liečba odložiť a dávka znížiť podľa nasledujúcej tabuľky:

Celularita kostnej drene	Dávka v nasledujúcom cykle, ak sa obnovenie nedosiahne do 14 dní (%)	
	Obnovenie* ≤ 21 dní	Obnovenie* > 21 dní
15 – 50 %	100 %	50 %
< 15 %	100 %	33 %

*Obnovenie = počty krvných buniek ≥ počet nadir + (0,5 x [začiatkový počet – počet nadir])

Po úprave dávky sa má trvanie ďalšieho cyklu vrátiť späť na 28 dní.

Osobitné populácie

Starší pacienti

U starších pacientov sa neodporúčajú žiadne špecifické úpravy dávky. Keďže u starších pacientov je vyššia pravdepodobnosť zníženej funkcie obličiek, môže byť vhodné sledovať ich funkciu.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Azacitidín môže byť podávaný pacientom s poruchou funkcie obličiek bez úpravy úvodnej dávky (pozri časť 5.2). Ak sa vyskytne nevysvetliteľný pokles bikarbonátu v sére na menej ako 20 mmol/l, dávka sa má v nasledujúcom cykle znížiť o 50 %. Ak sa vyskytne nevysvetliteľný vzostup sérového kreatinínu alebo močovínového dusíka v krvi (*blood urea nitrogen*, BUN) na úroveň ≥ 2-násobne vyššiu, ako sú začiatkové hodnoty a nad horný limit normálnej hodnoty (*upper limit of normal*, ULN), ďalší cyklus sa má odložiť dovtedy, kým sa hodnoty nevrátia na normálnu alebo začiatkovú úroveň a v nasledujúcom liečebnom cykle sa má znížiť dávka o 50 % (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene neboli vykonané žiadne formálne štúdie (pozri časť 4.4). Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene sa majú pozorne sledovať na výskyt nežiaducich účinkov. U pacientov s poruchou funkcie pečene pred začatím liečby sa neodporúča žiadna špecifická úprava úvodnej dávky a následné úpravy dávky majú vychádzať z hematologických laboratórnych hodnôt. Azacitidín je kontraindikovaný u pacientov s malígnymi pečenejovými nádormi v pokročilom štádiu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť azacitidínu u detí vo veku 0-17 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania týkajúce sa dávkovania.

Spôsob podávania

Rekonštituovaný azacitidín sa má podávať subkutánnou injekciou do ramena, stehna alebo brucha. Miesta injekčnej aplikácie sa majú meniť. Nové injekcie sa majú aplikovať najmenej 2,5 cm od predchádzajúceho miesta vpichu a nikdy nie do oblastí, v ktorých je miesto vpichu bolestivé, s podliatinami, sčervenené alebo stvrdnuté.

Po rekonštitúcii sa suspenzia nemá filtrovať. Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Malígne pečenejové nádory v pokročilom štádiu (pozri časť 4.4)
- Dojčenie (pozri časť 4.6)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hematologická toxicita

Liečba azacitidínom je spojená s anémiou, neutropéniou a trombocytopéniou, najmä počas prvých 2 cyklov (pozri časť 4.8). V prípade potreby (avšak aspoň pred každým liečebným cyklom) sa má stanoviť kompletný krvný obraz s cieľom sledovania odpovede a toxicity. Po podaní odporúčanej dávky v prvom cykle sa má dávka na základe hodnoty nadir a hematologickej odpovede pre následné

cykly znížiť alebo jej podanie odložiť na neskôr (pozri časť 4.2). Pacienti majú byť poučení, aby ihneď hlásili prípady horúčky. Pacienti a lekári majú sledovať prejavy a príznaky krvácania.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene neboli vykonané žiadne formálne štúdie. U pacientov s rozsiahlou nádorovou záťažou z dôvodu metastatického ochorenia bola hlásená progresívna pečeneňová kóma a úmrtie počas liečby azacitidínom, a to najmä u pacientov so začiatocnými hodnotami albumínu v sére < 30 g/l. Azacitidín je kontraindikovaný u pacientov s malígnymi pečeneňovými nádormi v pokročilom štádiu (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

Poruchy obličiek počínajúc od zvýšených hodnôt kreatinínu v sére až po zlyhanie obličiek a úmrtie boli pozorované u pacientov intravenózne liečených azacitidínom v kombinácii s inými chemoterapeutikami. Okrem toho sa u 5 pacientov s chronickou myeloidnou leukémiou (CML), ktorí boli liečení azacitidínom a etopozidom, vyvinula renálna tubulárna acidóza, definovaná ako pokles hladiny bikarbonátu v sére na < 20 mmol/l spojená s alkalickým močom a hypokaliémiou (draslík v sére < 3 mmol/l). Ak sa vyskytne nevysvetliteľný pokles bikarbonátu v sére (< 20 mmol/l) alebo vzostup sérového kreatinínu alebo BUN, dávka sa má znížiť alebo jej podanie odložiť na neskôr (pozri časť 4.2).

Pacientom sa má odporučiť, aby okamžite hlásili oligúriu a anúriu poskytovateľovi zdravotnej starostlivosti. Hoci neboli zaznamenané žiadne klinicky významné rozdiely vo frekvencii nežiaducich reakcií medzi pacientmi s normálnou funkciou obličiek v porovnaní s pacientmi s poruchou funkcie obličiek, pacienti s poruchou funkcie obličiek sa majú dôkladne sledovať na toxicitu, pretože azacitidín a/alebo jeho metabolity sa primárne vylučujú obličkami (pozri časť 4.2).

Laboratórne testy

Pred začatím liečby a pred každým liečebným cyklom je potrebné stanoviť hodnoty pečeneňových testov, kreatinínu v sére a bikarbonátu v sére. Pred začatím liečby a v prípade potreby (minimálne však pred každým liečebným cyklom) sa má stanoviť kompletný krvný obraz s cieľom sledovania odpovede a toxicity, pozri tiež časť 4.8.

Ochorenie srdca a pľúc

Pacienti s anamnézou závažného kongestívneho zlyhávania srdca, klinicky nestabilného ochorenia srdca alebo pľúc boli vylúčení z pivotných registračných štúdií (AZA PH GL 2003 CL 001 a AZA-AML-001), a preto nebola u týchto pacientov stanovená bezpečnosť a účinnosť azacitidínu. Posledné údaje z klinickej štúdie u pacientov so známou anamnézou kardiovaskulárneho alebo pľúcneho ochorenia preukázali významné zvýšenie výskytu srdcových príhod v súvislosti s azacitidínom (pozri časť 4.8). Preto sa odporúča opatrnosť pri predpisovaní azacitidínu týmto pacientom. Pred liečbou a počas liečby je potrebné zväziť kardiopulmonálne vyšetrenie.

Nekrotizujúca fasciitída

U pacientov liečených azacitidínom bola hlásená nekrotizujúca fasciitída, vrátane fatálnych prípadov. U pacientov, u ktorých sa rozvíja nekrotizujúca fasciitída, sa má liečba azacitidínom ukončiť a má sa okamžite začať s vhodnou liečbou.

Syndróm z rozpadu nádoru

Pacienti vykazujúci pred liečbou vysokú nádorovú záťaž sú ohrození syndrómom z rozpadu nádoru. Títo pacienti sa majú dôkladne sledovať a majú byť vykonané vhodné preventívne opatrenia.

Diferenciačný syndróm

U pacientov, ktorí dostávali injekčne podávaný azacitidín sa hlásili prípady diferenciačného syndrómu (známy aj ako syndróm kyseliny retinovej). Diferenciačný syndróm môže byť smrteľný a symptómy a klinické nálezy zahŕňajú ťažkosti s dýchaním, pľúcne infiltráty, horúčku, vyrážku, edém pľúc, periférny edém, rýchly prírastok telesnej hmotnosti, pleurálne výpotky, perikardiálne výpotky, hypotenziu a renálnu dysfunkciu (pozri časť 4.8). Pri prvom nástupe symptómov alebo prejavov naznačujúcich diferenciačný syndróm sa má zväziť liečba vysokými dávkami kortikosteroidov i.v. a

sledovanie hemodynamiky. Do vymiznutia príznakov sa má zväziť dočasné prerušenie liečby injekčne podávaným azacitidínom a ak sa liečba obnoví, odporúča sa opatrnosť.

4.5 Liekové a iné interakcie

Na základe údajov *in vitro* sa metabolizmus azacitidínu nezdá byť sprostredkovaný izoenzýmami cytochrómu P450 (CYP), UDP-glukuronyltransferázami (UGT), sulfotransferázami (SULT) ani glutatióntransferázami (GST). Interakcie súvisiace s týmito metabolickými enzýmami *in vivo* sú preto považované za nepravdepodobné.

Klinicky významné inhibičné alebo indukčné účinky azacitidínu na enzýmy cytochrómu P450 sú nepravdepodobné (pozri časť 5.2).

Neuskutočnili sa žiadne formálne klinické štúdie liekových interakcií s azacitidínom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy, ktoré môžu otehotnieť/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy, ktoré môžu otehotnieť majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby a minimálne 6 mesiacov po liečbe. Mužom sa má odporučiť, aby nespodili dieťa počas liečby a musia používať účinnú antikoncepciu v priebehu liečby a minimálne 3 mesiace po jej ukončení.

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití azacitidínu u gravidných žien. Štúdie na myšiach preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko pre ľudí. Na základe výsledkov zo štúdií na zvieratách a mechanizmu účinku sa azacitidín nemá používať počas gravidity, najmä počas prvého trimestra, pokiaľ jeho použitie nie je jednoznačne nevyhnutné. Prínos liečby sa má individuálne zväziť vzhľadom na možné riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa azacitidín/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Z dôvodu potenciálne závažných nežiaducich reakcií u dojčeného dieťaťa, je dojčenie počas liečby azacitidínom kontraindikované.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve azacitidínu na plodnosť u ľudí. U zvierat boli pri použití azacitidínu dokumentované nežiaduce reakcie na plodnosť samcov (pozri časť 5.3). Pred začatím liečby sa má mužom odporučiť, aby navštívili poradňu ohľadne uchovania spermií.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Azacitidín má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri používaní azacitidínu sa zaznamenala únava. Preto sa pri vedení vozidla alebo obsluhovaní strojov odporúča opatrnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Dospelá populácia s MDS, CMML a AML (20-30 % blastov v kostnej dreni)

Nežiaduce reakcie považované za možno alebo pravdepodobne súvisiace s podávaním azacitidínu sa vyskytli u 97 % pacientov.

Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie pozorované v rámci pivotnej štúdie (AZA PH GL 2003 CL 001), ktoré boli tiež pozorované v podporných štúdiách (CALGB 9221 a CALGB 8921), zahŕňali febrilnú neutropéniu (8,0 %) a anémiu (2,3 %). Ďalšie závažné nežiaduce reakcie z týchto 3 štúdií zahŕňali infekcie, ako je neutropenická sepsa (0,8 %) a zápal pľúc (2,5 %) (niektoré prípady s fatálnym

výsledkom), trombocytopenia (3,5 %), reakcie precitlivenosti (0,25 %) a prípady krvácania (napr. mozgové krvácanie [0,5 %], gastrointestinálne krvácanie [0,8 %] a intrakraniálne krvácanie [0,5 %]).

Najčastejšie uvádzané nežiaduce reakcie počas liečby azacitidínom boli hematologické reakcie (71,4 %) vrátane trombocytopenie, neutropénie a leukopénie (zvyčajne 3.-4. stupňa), gastrointestinálne udalosti (60,6 %) vrátane nevoľnosti, vracania (zvyčajne 1.-2. stupňa) alebo reakcie v mieste vpichu (77,1 %, zvyčajne 1.-2. stupňa).

Dospelá populácia vo veku 65 rokov alebo starší s AML s > 30 % blastov v kostnej dreni

Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie ($\geq 10\%$) pozorované z AZA-AML-001 v rámci skupiny s azacitidínom zahŕňali febrilnú neutropéniu (25,0 %), zápal pľúc (20,3 %) a pyrexiu (10,6 %). Iné menej často hlásené závažné nežiaduce reakcie v skupine s azacitidínom zahŕňali sepsu (5,1 %), anémiu (4,2 %), neutropenickú sepsu (3,0 %), infekciu močových ciest (3,0 %), trombocytopéniu (2,5 %), neutropéniu (2,1 %), celulitídu (2,1 %), závrat (2,1 %) a dyspnoe (2,1 %).

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie ($\geq 30\%$) počas liečby azacitidínom boli gastrointestinálne príhody vrátane zápchy (41,9 %), nevoľnosti (39,8 %) a hnačky (36,9 %), (zvyčajne 1.-2. stupňa), celkové poruchy a reakcie v mieste podania vrátane pyrexie (37,7 %; zvyčajne 1.-2. stupňa) a hematologické príhody vrátane febrilnej neutropénie (32,2 %) a neutropénie (30,1 %), (zvyčajne 3.-4. stupňa).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nižšie uvedená tabuľka 1 obsahuje nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou azacitidínom získané z hlavných klinických štúdií s MDS a AML a zo sledovania po uvedení lieku na trh. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Nežiaduce reakcie sú uvedené v tabuľke nižšie podľa najvyššej frekvencie pozorovanej v akejkoľvek z hlavných klinických štúdií.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov s MDS alebo AML liečených azacitidínom (klinické štúdie a informácie po uvedení lieku na trh)

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	zápal pľúc* (vrátane bakteriálneho, vírusového a plesňového), nazofaryngitída	sepsa* (vrátane bakteriálnej, vírusovej a plesňovej), neutropenická sepsa*, infekcia dýchacích ciest (vrátane horných dýchacích ciest a bronchitídy), infekcia močových ciest, celulitída, divertikulitída, orálna plesňová infekcia, sinusitída, faryngitída, rinitída, herpes simplex, kožná infekcia			nekrotizujúca fasciitída*

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)					diferenciačný syndróm ^{*,a}
Poruchy krvi a lymfatického systému	febrilná neutropénia*, neutropénia, leukopénia, trombocytopénia, anémia	pancytopenia*, zlyhanie kostnej drene			
Poruchy imunitného systému			reakcie z precitlivivosti		
Poruchy metabolizmu a výživy	anorexia, znížená chuť do jedla, hypokaliémia	dehydratácia		syndróm z rozpadu nádoru	
Psychické poruchy	nespavosť	zmätenosť, úzkosť			
Poruchy nervového systému	závrat, bolesť hlavy	intrakraniálne krvácanie*, synkopa, somnolencia, letargia			
Poruchy oka		krvácanie do oka, krvácanie do spojoviek			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		perikardiálny výpotok	perikarditída		
Poruchy ciev		hypotenzia*, hypertenzia, ortostatická hypotenzia, hematóm			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe, epistaxa	pleurálny výpotok, námahové dyspnoe, faryngolaryngeálna bolesť		intersticiálna choroba pľúc	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, vracanie, zápcha, nevoľnosť, bolesť brucha (vrátane bolestí hornej časti brucha a abdominálneho dyskomfortu)	gastrointestinálne krvácanie* (vrátane krvácania z úst), krvácanie z hemoroidov, stomatitída, krvácanie ďasien, dyspepsia			

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy pečene a žlčových ciest			zlyhanie pečene*, progresívna hepatálna kóma		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	petechie, svrbenie (vrátane generalizovaného), vyrážky, ekchymóza	purpura, alopecia, urtikária, erytém, makulárne vyrážky	akútna febrilná neutrofilná dermatóza, pyoderma gangrenosum		kožná vaskulitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia, muskuloskeletálna bolesť (vrátane chrbta, kostí a bolesti končatín)	svalové spazmy, myalgia			
Poruchy obličiek a močových ciest		renálne zlyhanie*, hematuria, zvýšená hladina sérového kreatinínu	renálna tubulárna acidóza		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia*, únava, asténia, bolesť na hrudi, erytém v mieste vpichu injekcie, bolesť v mieste vpichu injekcie, reakcia v mieste vpichu injekcie (nešpecifikovaná)	podliatiny, hematóm, stvrdnutie, vyrážky, svrbenie, zápal, zmena sfarbenia pokožky, uzlíky a krvácanie (v mieste vpichu injekcie), celkový pocit choroby, zimnica, krvácanie v mieste zavedenia katétra		nekróza v mieste injekcie (v mieste vpichu)	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	pokles telesnej hmotnosti				

*= zriedkavo sa zaznamenali fatálne prípady

^a = pozri časť 4.4

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hematologické nežiaduce reakcie

Najčastejšie pozorované ($\geq 10\%$) hematologické nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou azacitidínom zahŕňajú anémiu, trombocytopéniu, neutropéniu, febrilnú neutropéniu a leukopéniu, zvyčajne 3. alebo 4. stupňa. V priebehu prvých 2 cyklov existuje vyššie riziko výskytu týchto reakcií, potom sa u pacientov tieto reakcie vyskytujú s menšou frekvenciou a obnovuje sa hematologická funkcia.

Väčšina hematologických nežiaducich reakcií bola kontrolovaná bežným sledovaním kompletného krvného obrazu a oneskorením podania azacitidínu v ďalšom cykle, profylaktickými antibiotikami a/alebo podľa potreby podpornou liečbou neutropéniou rastovým faktorom (napr. G-CSF) a anémiou alebo trombocytopéniou transfúziami.

Infekcie

Myelosupresia môže viesť k neutropénii a zvýšenému riziku infekcie. U pacientov dostávajúcich azacitidín boli hlásené závažné nežiaduce reakcie ako sú sepsa, vrátane neutropenickej sepsy, a zápal pľúc, pričom niektoré mali fatálny výsledok. Infekcie možno kontrolovať použitím liekov proti infekcii a podpornou liečbou neutropéniou rastovým faktorom (napríklad G-CSF).

Krvácanie

U pacientov dostávajúcich azacitidín sa môže vyskytnúť krvácanie. Boli hlásené závažné nežiaduce reakcie ako napríklad gastrointestinálne krvácanie a intrakraniálne krvácanie. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky krvácania, a to najmä u pacientov s existujúcou alebo s liečbou súvisiacou trombocytopéniou.

Precitlivenosť

U pacientov dostávajúcich azacitidín boli hlásené závažné reakcie z precitlivenosti. V prípade reakcie podobnej anafylaktickému šoku sa má liečba azacitidínom ihneď ukončiť a má sa začať vhodná symptomatická liečba.

Nežiaduce reakcie kože a podkožného tkaniva

Väčšina nežiaducich reakcií kože a podkožného tkaniva súvisela s miestom vpichu injekcie. Žiadna z uvedených nežiaducich reakcií nevedla k prerušeniu podávania azacitidínu, ani k zníženiu dávky azacitidínu počas pivotných štúdií. Väčšina nežiaducich reakcií sa vyskytla počas prvých 2 cyklov liečby a v následných cykloch sa ich počet znižoval. Subkutánne nežiaduce reakcie, ako napríklad vyrážky, zápal a svrbenie v mieste vpichu injekcie, vyrážky, erytém a kožné lézie, môžu vyžadovať súbežnú liečbu napríklad antihistaminikami, kortikosteroidmi a nesteroidovými protizápalovými liekmi (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID). Tieto kožné reakcie sa musia odlišiť od infekcií mäkkých tkanív, ktoré sa niekedy objavujú v mieste vpichu injekcie. Po uvedení lieku na trh boli pri liečbe azacitidínom hlásené infekcie mäkkých tkanív, vrátane celulitídy a nekrotizujúcej fasciitídy, ktoré v zriedkavých prípadoch viedli k smrti. Pre postup pri liečbe infekčných nežiaducich reakcií pozri časť 4.8 Infekcie.

Gastrointestinálne nežiaduce reakcie

Najčastejšie hlásené gastrointestinálne nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou azacitidínom zahŕňali zápchu, hnačku, nevoľnosť a vracanie. Tieto nežiaduce reakcie boli liečené symptomaticky antiemetikami v prípade nevoľnosti a vracania, antidiaroidikami v prípade hnačky a laxatívami a/alebo prípravkami na zmäkčenie stolice v prípade zápchy.

Renálne nežiaduce reakcie

U pacientov liečených azacitidínom sa zaznamenali poruchy obličiek v rozsahu od zvýšenej hladiny kreatinínu v sére a hematúrie po renálnu tubulárnu acidózu, renálne zlyhanie a úmrtie (pozri časť 4.4).

Hepatálne nežiaduce reakcie

U pacientov s výraznou nádorovou záťažou z dôvodu metastázujúceho ochorenia sa počas liečby azacitidínom zaznamenalo zlyhanie pečene, progresívna hepatálna kóma a úmrtie (pozri časť 4.4).

Srdcové príhody

Údaje z klinickej štúdie, ktorá povolila zaradenie pacientov so známou anamnézou kardiovaskulárneho alebo pľúcneho ochorenia, preukázali zvýšenie srdcových príhod u pacientov s novodiagnostikovanou AML liečenou azacitidínom (pozri časť 4.4).

Staršia populácia

K dispozícii je obmedzené množstvo informácií o bezpečnosti použitia azacitidínu u pacientov ≥ 85 rokov (so 14 [5,9 %] pacientmi ≥ 85 rokov liečených v štúdiu AZA-AML-001).

Pediatrická populácia

V klinickej štúdiu AZA-JMML-001 užívalo 28 pediatrických pacientov (vo veku od 1 mesiaca do menej ako 18 rokov) azacitidín na liečbu MDS ($n = 10$) alebo liečbu juvenilnej myelo-monocytárnej leukémie (JMML) ($n = 18$) (pozri časť 5.1).

U všetkých 28 pacientov sa vyskytla najmenej 1 nežiaduca udalosť a u 17 (60,7 %) sa vyskytla najmenej 1 udalosť súvisiaca s liečbou. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi udalosťami v celej pediatrickej populácii boli pyrexia, hematologické udalosti vrátane anémie, trombocytopénie a febrilnej neutropénie a gastrointestinálne udalosti vrátane zápchy a vracania.

U troch (3) účastníkov sa vyskytol náhly liečebný prípad, ktorý viedol k prerušeniu podávania skúšaného lieku (pyrexia, progresia ochorenia a bolesť brucha).

V štúdií AZA-AML-004 sa 7 pediatrických pacientov (vo veku od 2 do 12 rokov) liečilo azacitidínom na AML pri molekulárnom relapse po prvej úplnej remisii [CR1] (pozri časť 5.1).

U všetkých 7 pacientov sa vyskytla minimálne 1 nežiaduca udalosť súvisiaca s liečbou. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi udalosťami boli neutropénia, nauzea, leukopénia, trombocytopénia, hnačka a zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALT). U dvoch pacientov sa vyskytla nežiaduca udalosť súvisiaca s liečbou, ktorá viedla k prerušeniu podávania dávok (febrilná neutropénia, neutropénia).

U obmedzeného počtu pediatrických pacientov liečených azacitidínom neboli počas klinického skúšania zistené žiadne nové signály týkajúce sa bezpečnosti. Celkový profil bezpečnosti zodpovedal profilu v dospeljej populácii.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Počas klinických štúdií sa vyskytol jeden prípad predávkovania azacitidínom. U tohto pacienta sa vyskytla hnačka, nevoľnosť a vracanie po podaní jednej intravenózne dávky približne 290 mg/m², čo je takmer 4-násobok odporúčanej úvodnej dávky.

V prípade predávkovania sa má u pacienta sledovať krvný obraz a podľa potreby sa mu má podať podporná liečba. Nie je známe žiadne špecifické antidotum na predávkovanie azacitidínom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, analógy pyrimidínu; ATC kód: L01BC07

Mechanizmus účinku

Predpokladá sa, že azacitidín vykazuje svoje antineoplastické účinky pomocou viacerých mechanizmov vrátane cytotoxicity pôsobiacej na abnormálne hematopoetické bunky v kostnej dreni a hypometylácie DNA. Cytotoxické účinky azacitidínu môžu byť výsledkom viacerých mechanizmov vrátane inhibície syntézy DNA, RNA a proteínov, inkorporácie do RNA a DNA a aktivácie dráh vedúcich k poškodeniu DNA. Neproriferujúce bunky sú relatívne necitlivé na azacitidín. Inkorporácia azacitidínu do DNA má za následok inaktiváciu DNA metyltransferáz, čo vedie k hypometylácii DNA. Hypometylácia DNA u aberantne metylovaných génov zapojených do regulácie normálneho bunkového cyklu, diferenciácie a dráh bunkovej smrti, môže spôsobiť opakovanú exprimáciu týchto génov a obnovenie funkcií potláčajúcich tvorbu nádorov v nádorových bunkách. Relatívny význam hypometylácie DNA v porovnaní s cytotoxicitou alebo inými účinkami azacitidínu na klinické výsledky nebola stanovená.

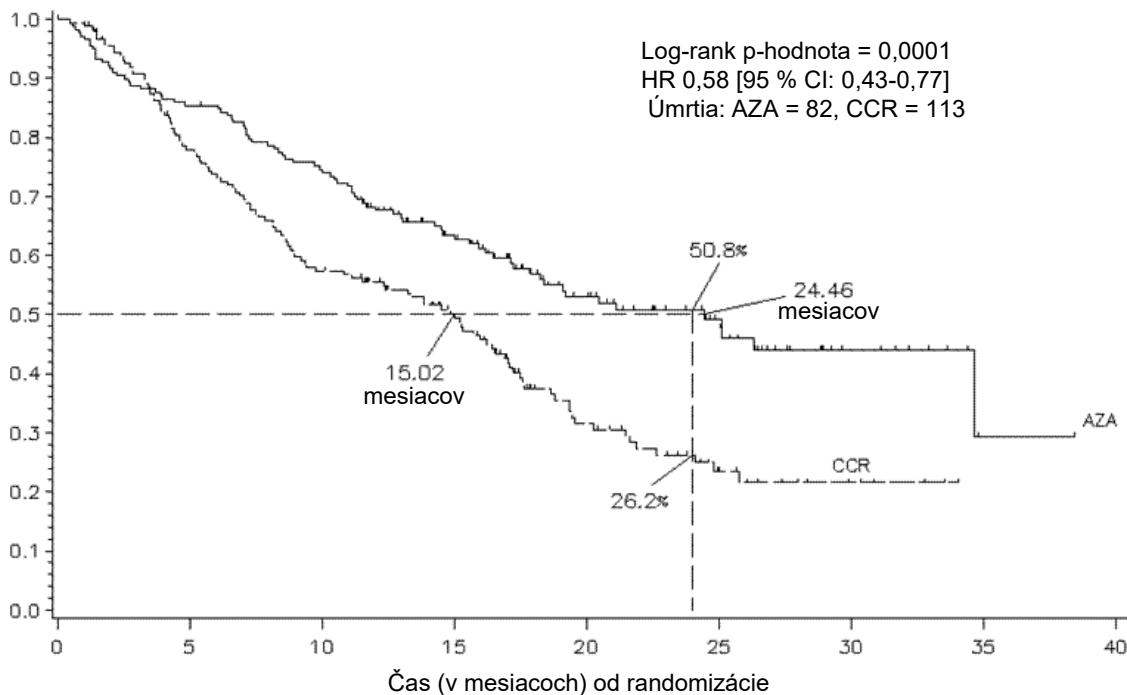
Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dospelá populácia (MDS, CMML a AML [20-30 % blastov v kostnej dreni])

Účinnosť a bezpečnosť azacitidínu boli sledované v medzinárodnej, multicentrickej, kontrolovanej, otvorenej, randomizovanej, komparatívnej štúdií fázy 3 s paralelnými skupinami (AZA PH GL 2003 CL 001) u dospelých pacientov so stredne-2 a vysokorizikovým MDS podľa medzinárodného prognostického hodnotiaceho systému (IPSS), u pacientov s refraktérnou anémiou s prevahou blastov

(*refractory anaemia with excess blasts*, RAEB), u pacientov s refraktérnou anémiou s prevahou blastov v transformácii (*refractory anaemia with excess blasts in transformation*, RAEB-T) a u pacientov s modifikovanou chronickou myelomonocytovou leukémiou (mCMML) podľa francúzsko-americko-britského (FAB) klasifikačného systému. Pacienti s RAEB-T (21-30 % blastov) sa podľa aktuálneho klasifikačného systému WHO považujú za pacientov s AML. Azacitidín spolu s najlepšou podpornou liečbou (*best supportive care*, BSC); (n = 179) sa porovnával s konvenčnými režimami liečby (*conventional care regimens*, CCR). CCR sa skladali zo samostatnej BSC (n = 105), nízkej dávky cytarabínu a BSC (n = 49) alebo zo štandardnej indukčnej chemoterapie a BSC (n = 25). Pacienti boli pred randomizáciou vyberaní svojím lekárom do 1 z 3 režimov CCR. Ak neboli pacienti randomizovaní na liečbu azacitidínom, boli liečení týmto vopred vybraným režimom. Ako súčasť kritérií na zaradenie museli pacienti dosiahnuť výkonnostný stav podľa kritérií *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) na úrovni 0-2. Pacienti so sekundárnym MDS boli vylúčení zo štúdie. Primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie bola celková doba prežívania. Azacitidín sa podával vo forme subkutánnej dávky 75 mg/m² denne po dobu 7 dní, po ktorých nasledovala 21-dňová prestávka (28-dňový liečebný cyklus), pričom medián počtu cyklov bol 9 (rozsah = 1-39) a priemerný počet cyklov bol 10,2. V rámci populácie *intent to treat* (ITT, populácia všetkých randomizovaných pacientov) bol stredný vek 69 rokov (rozsah bol 38 až 88 rokov).

V rámci ITT analýzy 358 pacientov (179 pacientov liečených azacitidínom a 179 liečených CCR), viedla liečba azacitidínom k mediánu prežívania 24,46 mesiacov oproti 15,02 mesiacom u pacientov liečených CCR, čo je rozdiel 9,4 mesiacov, so stratifikovanou log-rank p-hodnotou = 0,0001. Miera rizika (HR) pre liečebný účinok bola 0,58 (95 % CI: 0,43; 0,77). Dvojročné miery prežívania boli 50,8 % u pacientov dostávajúcich azacitidín oproti 26,2 % u pacientov dostávajúcich CCR (p < 0,0001).



Počet v ohrození

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

LEGENDA: AZA = azacitidín, CCR = konvenčné režimy liečby (*conventional care regimens*), CI = interval spoľahlivosti (*confidence interval*), HR = miera rizika (*hazard ratio*)

Prínosy liečby azacitidínom v dĺžke prežívania boli zhodné bez ohľadu na možnosti liečby CCR (samostatne BSC, nízke dávky cytarabínu s BSC alebo štandardná indukčná chemoterapia s BSC) použitými v kontrolnej skupine.

Pri analýze cytogenetických podskupín IPSS bol zistený podobný medián celkovej doby prežívania vo všetkých skupinách (priaznivá, intermediálna, nepriaznivá cytogenetika, vrátane monozómie 7).

V rámci analýz vekových podskupín bol vo všetkých skupinách (< 65 rokov, ≥ 65 rokov a ≥ 75 rokov) zistený nárast mediánu celkovej doby prežívania.

Liečba azacitidínom bola spojená s mediánom doby do úmrtia alebo do transformácie na AML 13,0 mesiaca oproti 7,6 mesiaca u pacientov podstupujúcich liečbu CCR, čo je zlepšenie o 5,4 mesiaca so stratifikovanou log-rank p-hodnotou = 0,0025.

Liečba azacitidínom bola tiež spojená s poklesom cytopénií a s nimi súvisiacich príznakov. Liečba azacitidínom viedla k zníženej potrebe transfúzie erytrocytov a trombocytov. Z pacientov v skupine liečenej azacitidínom, ktorí boli na začiatku liečby závislí od transfúzie erytrocytov, sa 45,0 % počas liečby stalo nezávislými od transfúzie erytrocytov v porovnaní s 11,4 % pacientov v kombinácii skupín CCR (štatisticky významný ($p < 0,0001$) rozdiel bol 33,6 % (95 % CI: 22,4; 44,6)). U pacientov v skupine liečenej azacitidínom, ktorí boli na začiatku závislí od transfúzie erytrocytov a stali sa od nej nezávislými, bol medián doby nezávislosti od transfúzie erytrocytov 13 mesiacov.

Odpoveď bola vyhodnotená skúšajúcim alebo nezávislou komisiou (*Independent Review Committee*, IRC). Celková odpoveď (úplná remisia [CR] + čiastočná remisia [PR]) stanovená skúšajúcim bola 29 % v skupine liečenej azacitidínom a 12 % v kombinácii skupín CCR ($p = 0,0001$). Celková odpoveď (CR + PR) stanovená IRC v štúdiu AZA PH GL 2003 CL 001 bola 7 % (12/179) v skupine liečenej azacitidínom v porovnaní s 1 % (2/179) v kombinácii skupín CCR ($p = 0,0113$). Rozdiely medzi hodnotením IRC a hodnotením skúšajúceho boli dôsledkom kritérií medzinárodnej pracovnej skupiny (*International Working Group*, IWG), vyžadujúcimi zlepšenie periférneho krvného obrazu a zachovanie tohto zlepšenia po dobu najmenej 56 dní. Prínos v prežívaní bol preukázaný aj u pacientov, ktorí nedosiahli úplnú/čiastočnú odpoveď na liečbu azacitidínom. Hematologické zlepšenie (veľké alebo malé) stanovené IRC sa dosiahlo u 49 % pacientov dostávajúcich azacitidín v porovnaní s 29 % pacientov v kombinácii skupín CCR ($p < 0,0001$).

U pacientov s jednou alebo viacerými cytogenetickými abnormalitami na začiatku liečby bolo percento pacientov s veľkou cytogenetickou odpoveďou podobné v skupine s azacitidínom a v kombinácii skupín CCR. Malá cytogenetická odpoveď bola štatisticky významne ($p = 0,0015$) vyššia v skupine s azacitidínom (34 %) v porovnaní s kombináciou skupín CCR (10 %).

Dospelá populácia vo veku 65 rokov alebo staršia s AML s > 30 % blastov v kostnej dreni

Nižšie uvedené výsledky reprezentujú populáciu všetkých randomizovaných pacientov (intent-to-treat, ITT) študovanú v AZA-AML-001 (pozri časť 4.1 pre schválené indikácie).

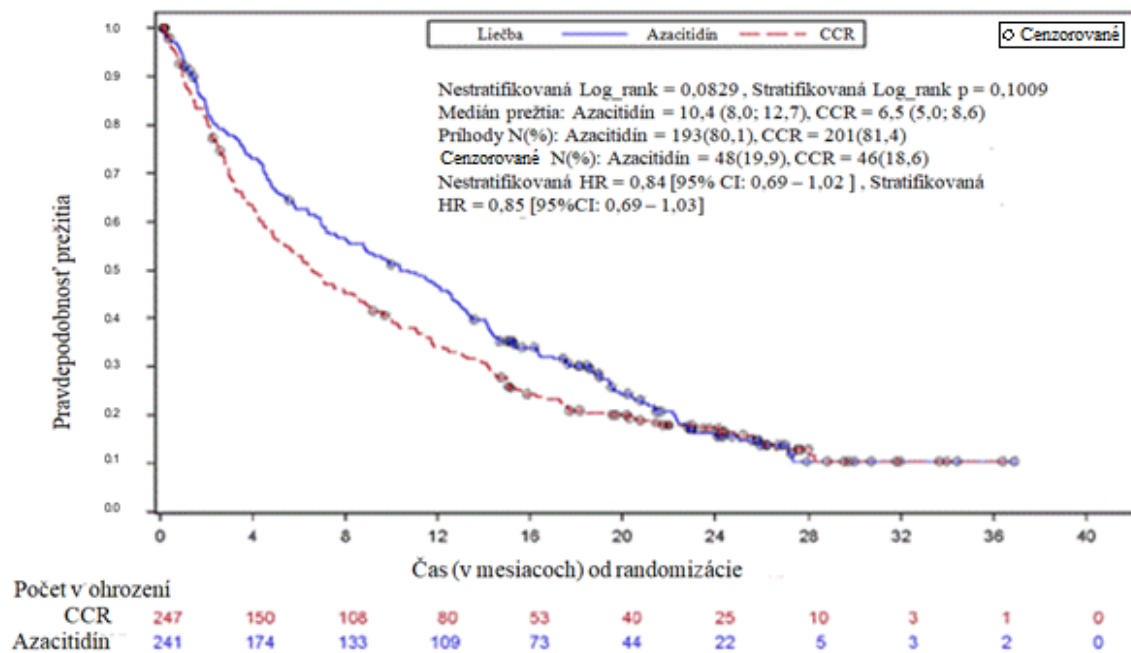
Účinnosť a bezpečnosť azacitidínu boli sledované v medzinárodnej, multicentrovej, kontrolovanej, otvorenej štúdiu fázy 3 s paralelnými skupinami u pacientov vo veku 65 rokov a starších s novodiagnostikovanou AML alebo sekundárnou AML s > 30 % blastov v kostnej dreni podľa klasifikácie WHO, ktorí neboli spôsobilí na HSCT. Azacitidín spolu s BSC ($n=241$) sa porovnával s CCR. CCR pozostával zo samotnej BSC ($n=45$), nízkej dávky cytarabínu spolu s BSC ($n=158$) alebo zo štandardnej intenzívnej chemoterapie s cytarabínom a antracyklínom spolu s BSC ($n=44$). Pred randomizáciou lekár vybral pacientom 1 z 3 režimov CCR. Ak pacienti neboli randomizovaní na liečbu azacitidínom, boli liečení vopred vybraným režimom. Ako súčasť kritérií pre zaradenie museli pacienti dosiahnuť výkonnostný stav podľa ECOG na úrovni 0-2 a vykazovať stredne alebo málo rizikové cytogenetické abnormality. Primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie bola celková doba prežívania.

Azacitidín sa podával subkutánne v dávke 75 mg/m²/deň po dobu 7 dní, po ktorých nasledovala 21-dňová prestávka (28-dňový liečebný cyklus), pričom medián počtu cyklov bol 6 (rozsah: 1 až 28), u pacientov iba s BSC bol medián počtu cyklov 3 (rozsah: 1 až 20), u pacientov s nízkou dávkou cytarabínu bol medián počtu cyklov 4 (rozsah: 1 až 25) a u pacientov so štandardnou intenzívnou

chemoterapiou bol medián počtu cyklov 2 (rozsah 1 až 3, indukčný cyklus plus 1 alebo 2 konsolidačné cykly).

Jednotlivé východiskové parametre boli porovnateľné medzi skupinami s azacitidínom a CCR. Medián veku pacientov bol 75,0 rokov (rozsah: 64 až 91 rokov), 75,2 % boli bielej rasy a 59,0 % boli muži. Na začiatku bolo 60,7 % pacientov klasifikovaných ako AML inak nešpecifikovaná, 32,4 % ako AML so zmenami podobnými myelodysplázii, 4,1% myeloidné neoplazmy súvisiace s terapiou a 2,9 % pacientov ako AML s rekurentnými genetickými abnormalitami podľa klasifikácie WHO.

V rámci analýzy ITT 488 pacientov (241 na azacitidíne a 247 na CCR) bola liečba azacitidínom spojená s mediánom prežívania 10,4 mesiacov verus 6,5 mesiacov u pacientov liečených CCR, čo je rozdiel 3,8 mesiacov, so stratifikovanou log-rank p-hodnotou 0,1009 (obojustranná). Miera rizika pre liečebný účinok bola 0,85 (95 % CI=0,69; 1,03). Ročné miery prežívania boli 46,5 % u pacientov liečených azacitidínom verus 34,3 % u pacientov na CCR.



Coxov model proporcionálneho rizika upravený pre vopred špecifikované východiskové prognostické faktory definovaný ako HR azacitidínu oproti CCR 0,80 (95 % CI= 0,66; 0,99; p = 0,0355).

Okrem toho, hoci cieľom štúdie nebolo preukázanie štatisticky významného rozdielu pri porovnaní azacitidínu a vopred vybraných CCR liečených skupín, pri liečbe pacientov azacitidínom bola dĺžka prežívania väčšia v porovnaní s liečbou CCR - BSC samostatne a nízkou dávkou cytarabínu s BSC, a bola podobná v porovnaní so štandardnou intenzívnou chemoterapiou s BSC.

Vo všetkých vopred definovaných podskupinách veku (< 75 rokov a ≥ 75 rokov), pohlavia, rasy, výkonnostného stavu ECOG (0 alebo 1 a 2), východiskového cytogenetického rizika (stredné a malé), geografického regiónu, WHO klasifikácie AML (vrátane AML so zmenami podobnými myelodysplázii), východiskového počtu WBC ($\leq 5 \times 10^9/l$ a $> 5 \times 10^9/l$), východiskového počtu blastov v kostnej dreni ($\leq 50\%$ a $> 50\%$) a predchádzajúcej MDS v anamnéze, bola tendencia k prínosu k celkovej dobe prežitia (OS) v prospech azacitidínu. V niektorých vopred definovaných podskupinách pomer rizika celkovej doby prežitia bola štatistického významu, vrátane pacientov s malým cytogenetickým rizikom, pacientov s AML so zmenami súvisiacimi s myelodyspláziou, pacientov < 75 rokov, žien a pacientov bielej rasy.

Hematologické a cytogenetické odpovede boli vyhodnotené skúšajúcim a IRC s podobnými výsledkami. Celková miera odpovede (úplná remisia [CR] + úplná remisia s neúplným obnovením

krvného obrazu [CRi]), ktorú stanovila IRC, bola 27,8 % v skupine liečenej azacitidínom a 25,1 % v kombinácii skupín CCR ($p = 0,5384$). U pacientov, ktorí dosiahli CR alebo CRi, bola stredná doba trvania remisie u pacientov liečených azacitidínom 10,4 mesiacov (95 % CI = 7,2; 15,2) a 12,3 mesiacov (95 % CI = 9,0; 17,0) u pacientov liečených CCR. Prínos v prežívaní bol taktiež preukázaný u pacientov, ktorí nedosiahli kompletnú odpoveď pri liečbe azacitidínom v porovnaní s CCR.

Liečba azacitidínom zlepšila periférny krvný obraz a viedla k zníženiu potreby transfúzií erytrocytov a trombocytov. Pacient bol považovaný za závislého na transfúzii erytrocytov alebo trombocytov na začiatku liečby, ak mal jednu alebo viac transfúzií erytrocytov alebo trombocytov počas 56 dní (8 týždňov) pri alebo pred randomizáciou, v tomto poradí. Pacient bol považovaný za nezávislého od transfúzie erytrocytov alebo trombocytov počas obdobia liečby, ak nemal žiadnu transfúziu erytrocytov alebo trombocytov počas ktorýchkoľvek 56 po sebe idúcich dní počas sledovaného obdobia.

Z pacientov v skupine s azacitidínom, ktorí boli na začiatku liečby závislí na transfúzii erytrocytov, sa počas obdobia liečby stalo 38,5 % (95 % CI = 31,1; 46,2) nezávislých na transfúzii erytrocytov, v porovnaní s 27,6 % (95 % CI = 20,9; 35,1) pacientov v kombinácii skupín CCR. U pacientov, ktorí boli závislí na transfúzii erytrocytov na začiatku liečby a počas liečby dosiahli nezávislosť na transfúzii, bola stredná doba trvania nezávislosti na transfúzii erytrocytov v skupine s azacitidínom 13,9 mesiacov a v skupine CCR sa nezávislosť nedosiahla.

Z pacientov v skupine s azacitidínom, ktorí boli na začiatku liečby závislí na transfúzii trombocytov, sa počas obdobia liečby stalo 40,6 % (95 % CI = 30,9; 50,8) nezávislých na transfúzii trombocytov, v porovnaní s 29,3 % (95 % CI = 19,7; 40,4) pacientov v kombinácii skupín CCR. U pacientov, ktorí boli závislí na transfúzii trombocytov na začiatku liečby a počas liečby dosiahli nezávislosť na transfúzii, bola stredná doba trvania nezávislosti na transfúzii trombocytov v skupine s azacitidínom 10,8 mesiacov a 19,2 mesiacov v skupine s CCR.

Kvalita života súvisiaca so zdravím (*Health-Related Quality of Life*, HRQoL) sa hodnotila pomocou dotazníka kvality života Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*, EORTC QLQ-C30). HRQoL údaje sa mohli analyzovať v podskupine celej populácie klinickej štúdie. Napriek tomu, že v analýze existujú obmedzenia, dostupné údaje naznačujú, že pacienti počas liečby azacitidínom nepociťujú významné zhoršenie kvality života.

Pediatrická populácia

Klinická štúdia AZA-JMML-001 bola medzinárodná, multicentrická, nezaslepená klinická štúdia fázy 2 na vyhodnotenie farmakokinetiky, farmakodynamiky, bezpečnosti a aktivity azacitidínu pred HSCT u pediatrických pacientov s novodiagnostikovanými pokročilými MDS alebo JMML. Primárnym cieľom klinickej štúdie bolo vyhodnotiť účinok azacitidínu na mieru odpovede v 28. deň 3. cyklu.

Pacienti (MDS, $n = 10$; JMML, $n = 18$, 3 mesiace až 15 rokov; 71 % muži) boli liečení intravenóznym azacitidínom 75 mg/m² podávanou denne v 1. až 7. deň 28-dňového cyklu počas minimálne 3 cyklov a maximálne 6 cyklov.

Zaradovanie do ramena v rámci štúdie s MDS bolo zastavené po zaradení 10 pacientov s MDS pre nedostatočnú účinnosť: u týchto 10 pacientov neboli zaznamenané žiadne potvrdené odpovede.

Do ramena v rámci štúdie s JMML bolo zaradených 18 pacientov (13 so somatickou mutáciou génu PTPN11, 3 so somatickou mutáciou génu NRAS, 1 so somatickou mutáciou génu KRAS a s 1 klinickou diagnózou neurofibromatózy typu 1 [NF1]). Šestnásť pacientov dokončilo 3 cykly liečby a 5 z nich dokončili 6 cyklov. Celkovo 11 pacientov s JMML preukázalo klinickú odpoveď v 28. deň 3. cyklu, pričom z týchto 11 účastníkov 9 účastníkov (50 %) preukázalo potvrdenú klinickú odpoveď (3 účastníci s cCR a 6 účastníkov s cPR). V rámci kohorty pacientov s JMML liečených azacitidínom 7 (43,8 %) pacientov malo pretrvávajúcu odpoveď týkajúcu sa krvných doštičiek (počet $\geq 100 \times 10^9/l$) a u 7 (43,8 %) pacientov sa vyžadovala transfúzia pri HSCT. 17/18 pacientov podstúpilo HSCT.

Vzhľadom na dizajn skúšania (malý počet pacientov a rôzne mätúce faktory) na základe tejto klinickej štúdie nemožno dospieť k záveru, či azacitidín pred HSCT zlepšuje výsledok prežívania u pacientov s JMML.

Štúdia AZA-AML-004 bola multicentrická, otvorená štúdia fázy 2 na vyhodnotenie bezpečnosti, farmakodynamiky a účinnosti azacitidínu porovnávajúca protinádorovú liečbu u detí a mladých dospelých pacientov s AML pri molekulárnom relapse po CR1.

Sedem pacientov (medián veku 6,7 rokov [rozsah 2 až 12 rokov]; 71,4 % muži) sa liečilo azacitidínom intravenózne v dávke 100 mg/m² podávanou denne na 1. až 7. deň 28-dňového cyklu počas maximálne 3 cyklov.

Päť pacientov malo na 84. deň hodnotenia minimálne reziduálne ochorenie (MRD, minimal residual disease), pričom 4 pacienti dosiahli molekulárnu stabilizáciu (n = 3) alebo molekulárne zlepšenie (n = 1) a u 1 pacienta došlo ku klinickému relapsu. Šesť zo 7 pacientov (90 % [95 % CI = 0,4; 1,0]) liečených azacitidínom podstúpilo HSCT.

Vzhľadom na malú veľkosť vzorky nemožno stanoviť účinnosť azacitidínu pri pediatrickej AML.

Informácie o bezpečnosti, pozri časť 4.8.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po subkutánnom podaní jednorazovej dávky 75 mg/m², sa azacitidín rýchlo absorboval s maximálnymi plazmatickými koncentráciami 750 ± 403 ng/ml vyskytujúcimi sa po 0,5 h od podania dávky (prvý bod odberu). Absolútna biologická dostupnosť azacitidínu po subkutánnom podaní v porovnaní s intravenóznym podaním (jednorazové dávky 75 mg/m²) bola na základe plochy pod krivkou (AUC) približne 89 %.

Plocha pod krivkou a maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) subkutánneho podania azacitidínu boli približne priamo úmerné v medziach dávky 25 až 100 mg/m².

Distribúcia

Po intravenóznom podaní bol priemerný distribučný objem 76 ± 26 l a systémový klírens bol 147 ± 47 l/h.

Biotransformácia

Na základe údajov *in vitro* sa metabolizmus azacitidínu nezdá byť sprostredkovaný izoenzýmami cytochrómu P450 (CYP), UDP-glukuronyltransferázami (UGT), sulfotransferázami (SULT) ani glutatióntransferázami (GST).

Azacitidín podlieha spontánnej hydrolýze a deaminácii sprostredkovanej cytidín-deaminázou. V S9 frakciách z ľudskej pečene bolo vytváranie metabolitov nezávislé od NADPH, čo naznačuje, že metabolizmus azacitidínu nebol sprostredkovaný izoenzýmami cytochrómu P450. *In vitro* štúdia azacitidínu s kultivovanými ľudskými hepatocytmi naznačuje, že koncentrácie od 1,0 µM až 100 µM (t. j. až do 30-násobku hodnôt klinicky dosiahnuteľných koncentrácií) azacitidínu neindukuje CYP 1A2, 2C19, 3A4 ani 3A5. V štúdiách zameraných na vyhodnotenie inhibície série izoenzýmov P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4) azacitidín v koncentrácii až do 100 µM nespôsobil inhibíciu. Preto je indukcia alebo inhibícia CYP enzýmov azacitidínom pri klinicky dosiahnuteľných plazmatických koncentráciách nepravdepodobná.

Eliminácia

Azacitidín sa rýchlo vylučuje z plazmy so stredným eliminačným polčasom (t_{1/2}) 41 ± 8 minút po subkutánnom podaní. Po subkutánnom podaní 75 mg/m² azacitidínu jedenkrát denne počas 7 dní nedochádza k jeho akumulácii. Vylučovanie močom je primárnou cestou eliminácie azacitidínu a/alebo jeho metabolitov. Po intravenóznom a subkutánnom podaní ¹⁴C-azacitidínu sa 85 a 50 % (v

závislosti od spôsobu podania) podaného rádioaktívne značeného liečiva vylúčilo močom a < 1 % sa vylúčilo stolicou.

Osobitné skupiny pacientov

Vplyv poruchy funkcie pečene (pozri časť 4.2), pohlavia, veku alebo rasy na farmakokinetické vlastnosti azacitidínu sa formálne neskúmali.

Pediatrická populácia

V klinickej štúdií AZA-JMML-001 farmakokinetická analýza vychádzala z údajov u 10 pediatrických pacientov s MDS a 18 pediatrických pacientov s JMML v 7. deň 1. cyklu (pozri časť 5.1). Medián veku (rozmedzie) pacientov s MDS bol 13,3 (1,9 – 15) rokov a 2,1 (0,2 – 6,9) rokov u pacientov s JMML.

Po intravenóznom podaní dávky 75 mg/m² azacitidín rýchlo dosiahla C_{max} do 0,083 hodín u populácie s MDS aj u populácie s JMML. U pacientov s MDS bol geometrický priemer C_{max} 1797,5 ng/ml a geometrický priemer AUC_{0-∞} bol 606,9 ng·h/ml. U pacientov s JMML bol geometrický priemer C_{max} 1066,3 ng/ml a geometrický priemer AUC_{0-∞} bol 240,2 ng·h/ml. U pacientov s MDS bol geometrický priemer distribučného objemu 103,9 l a u pacientov s JMML bol geometrický priemer distribučného objemu 61,1 l. Ukázalo sa, že celková plazmatická expozícia azacitidínu bola vyššia u pacientov s MDS, avšak pri AUC aj pri C_{max} bola zaznamenaná stredná až vysoká medzipacientska variabilita.

U pacientov s MDS bol geometrický priemer t_{1/2} 0,4 hodín a geometrický priemer klirensu bol 166,4 l/h. U pacientov s JMML bol geometrický priemer t_{1/2} 0,3 hodiny a geometrický priemer klirensu bol 148,3 l/h.

Farmakokinetické údaje zo štúdie AZA-JMML-001 sa zozbierali a porovnali s farmakokinetickými údajmi od 6 dospelých účastníkov s MDS, ktorým bol azacitidín podávaný intravenózne v dávke 75 mg/m² v štúdií AZA 2002-BA-002. Priemerné hodnoty C_{max} a AUC_{0-t} azacitidínu boli u dospelých a pediatrických pacientov podobné po intravenóznom podaní (2 750 ng/ml oproti 2 841 ng/ml a 1 025 ng·h/ml oproti 882,1 ng·h/ml v príslušnom poradí).

V štúdií AZA-AML-004 bola farmakokinetická analýza stanovená u 6 zo 7 pediatrických pacientov, ktorí mali minimálne jednu merateľnú farmakokinetickú koncentráciu po podaní dávky (pozri časť 5.1). Medián veku (rozsah) pacientov s AML bol 6,7 (2 – 12) rokov.

Po opakovaných dávkach 100 mg/m² boli geometrické priemerné hodnoty C_{max} a AUC_{0-tau} na 7. deň 1. cyklu 1557 ng/ml a 899,6 ng·h/ml v uvedenom poradí, s pozorovanou vysokou variabilitou medzi jednotlivými jedincami (CV % 201,6 % a 87,8 %, v uvedenom poradí). Azacitidín rýchlo dosiahol C_{max}, pričom medián času bol 0,090 hodín po intravenóznom podaní a klesal, pričom geometrický priemer t_{1/2} bol 0,380 hodín. Geometrické priemery klirensu a distribučného objemu boli 127,2 l/h a 70,2 l, v uvedenom poradí.

Farmakokinetická expozícia (azacitidínu) pozorovaná u detí s AML pri molekulárnom relapse po CR1 bola porovnateľná s expozíciou zo súhrnných údajov 10 detí s MDS a 18 detí s JMML a bola porovnateľná aj s expozíciou azacitidínu u dospelých s MDS.

Porucha funkcie obličiek

Porucha funkcie obličiek nemá významný vplyv na farmakokinetickú expozíciu azacitidínu po jednorazovom a opakovanom subkutánnom podaní. Po subkutánnom podaní jednorazovej dávky 75 mg/m², sa priemerné hodnoty expozície (AUC a C_{max}) u pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek zvýšili o 11-21 %, 15-27 %, a 41-66 %, v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Avšak, expozícia bola v rámci rovnakého všeobecného rozmedzia expozícií pozorovaná u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Azacitidín môže byť podávaný pacientom s poruchou funkcie obličiek bez úpravy úvodnej dávky za predpokladu, že títo pacienti sú sledovaní na toxicitu, pretože azacitidín a/alebo jeho metabolity sa primárne vylučujú obličkami.

Farmakogenomika

Účinok známeho polymorfizmu cytidín-deaminázy na metabolizmus azacitidínu sa formálne neskúmal.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Azacitidín indukuje génové mutácie aj chromozómové aberácie v bunkových systémoch baktérií a cicavcov *in vitro*. Potenciálna karcinogenita azacitidínu bola hodnotená u myši a potkanov. Azacitidín vyvolával nádory hematopoetického systému u samíc myši pri intraperitoneálnom podávaní 3-krát týždenne po dobu 52 týždňov. Zvýšený výskyt nádorov v lymforetikulárnom systéme, pľúcach, mliečnych žľazách a koži bol pozorovaný u myši, ktorým bol podávaný azacitidín intraperitoneálne po dobu 50 týždňov. Štúdia tumorogenicity u potkanov odhalila zvýšený výskyt testikulárnych nádorov.

Štúdie zamerané na skorú embryotoxicitu u myši odhalili 44 % výskyt vnútromaternicových embryonálnych úmrtí (zvýšená resorpcia) po podaní jednej intraperitoneálnej injekcie azacitidínu počas organogenézy. U myši, ktorým sa podával azacitidín v čase uzatvorenia tvrdého podnebia alebo pred ním, boli zistené vývojové poruchy mozgu. U potkanov azacitidín nespôsobil žiadne nežiaduce reakcie pri podávaní pred uhniezdením oplodneného vajíčka, bol však jednoznačne embryotoxický pri podávaní počas organogenézy. Poškodenia plodu počas organogenézy u potkanov zahŕňajú anomálie centrálného nervového systému (exencefália/encefalokéla), anomálie končatín (mikromélia, vbočená noha, syndaktília, oligodaktília) a iné (mikroftalmia, mikrognatia, gastroschíza, edém a abnormality rebier).

Podávanie azacitidínu samcom myši pred párením s neliečenými samicami myši viedlo k zníženiu plodnosti a strate potomstva počas následného embryonálneho a postnatálneho vývinu. Liečba samcov potkanov viedla k zníženiu hmotnosti semenníkov a nadsemenníkov, zníženiu počtu spermíí, zníženiu frekvencie gravidity, zvýšeniu počtu poškodených embryí a k zvýšeným stratám embryí u oplodnených samíc (pozri časť 4.4).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E421)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka s práškom:

2 roky

Po rekonštitúcii:

Keď sa azacitidín rekonštituuje pomocou vody na injekcie, ktorá sa neuchovávala v chladničke, chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného lieku počas používania bola preukázaná pri teplote 25 °C počas 60 minút a pri teplote 2 °C až 8 °C počas 24 hodín, ak sa uchováva v injekčnej liekovke a injekčnej striekačke.

Čas použiteľnosti rekonštituovaného lieku sa môže predĺžiť rekonštitúciou pomocou chladenej (2 °C až 8 °C) vody na injekcie. Keď sa azacitidín rekonštituuje pomocou chladenej (2 °C až 8 °C) vody na injekcie, chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného lieku počas používania bola preukázaná pri teplote 2 °C až 8 °C počas 36 hodín pri uchovávaní v injekčnej liekovke a 30 hodín pri uchovávaní v injekčnej striekačke.

Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ, nesmie však byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, keď sa rekonštituoval pomocou vody na injekcie, ktorá sa neuchovávala v chladničke a nie dlhší ako 36 hodín (ak sa uchováva v injekčnej liekovke) alebo 30 hodín (ak sa uchováva v injekčnej striekačke), keď sa rekonštituoval chladenou (2 °C až 8 °C) vodou na injekcie.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorené injekčné liekovky

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Rekonštituovaná suspenzia

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bezfarebná injekčná liekovka zo skla typu I uzavretá brómbutylovou gumenou zátkou a hliníkovým tesnením s polypropylénovým plastovým diskom obsahujúca 100 mg azacitidínu. Injekčné liekovky môžu byť vložené do polypropylénového krytu injekčných liekoviek (dolné a horné časti a drážky sú zarovnané), ak je to potrebné, alebo môžu byť priamo zabalené v škatuľke.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Odporúčania na bezpečné zaobchádzanie s liekom

Azacitidine STADA Arzneimittel je cytotoxický liek a rovnako ako v prípade iných potenciálne toxických zlúčenín sa počas manipulácie a prípravy suspenzie azacitidínu musí postupovať opatrne. Je potrebné dodržiavať postupy na bezpečnú manipuláciu a likvidáciu protinádorových liekov.

Ak dôjde ku kontaktu rekonštituovaného azacitidínu s kožou, zasiahnuté miesto okamžite a dôkladne umyte mydlom a vodou. Ak sa dostane do kontaktu so sliznicami, zasiahnuté miesto dôkladne opláchnite vodou.

Postup rekonštitúcie

Azacitidín sa má rekonštituovať vodou na injekcie. Čas použiteľnosti rekonštituovaného lieku sa môže predĺžiť rekonštitúciou pomocou chladenej (2 °C až 8 °C) vody na injekcie. Podrobnosti o uchovávaní rekonštituovaného lieku sú uvedené nižšie.

1. Pripravte si nasledovné pomôcky:
Injekčnú liekovku (injekčné liekovky) s azacitidínom, injekčnú liekovku (injekčné liekovky) s vodou na injekcie, nesterilné chirurgické rukavice; alkoholové tampóny, 5 ml injekčnú striekačku (injekčné striekačky) s ihlou (ihlami).
2. Odoberte 4 ml vody na injekcie do injekčnej striekačky a dbajte na vytlačenie všetkého vzduchu z injekčnej striekačky.
3. Zasuňte ihlu injekčnej striekačky obsahujúcej 4 ml vody na injekcie cez gumené viečko do injekčnej liekovky s azacitidínom a vstreknite vodu na injekcie do injekčnej liekovky.
4. Vytiahnite injekčnú striekačku a ihlu a silno pretrepte injekčnú liekovku, až kým sa nevytvorí homogénna zakalená suspenzia. Po rekonštitúcii obsahuje každý ml suspenzie 25 mg azacitidínu (100 mg/4 ml). Rekonštituovaný liek je homogénna, zakalená suspenzia, bez aglomerátov. Ak suspenzia obsahuje veľké častice alebo aglomeráty, treba ju zlikvidovať. Po rekonštitúcii suspenziu nefiltrujte, mohlo by sa tým odstrániť liečivo. Musí sa zohľadniť, že

filtre sa nachádzajú v niektorých adaptéroch, ihlách a uzatvorených systémoch; preto na podanie lieku po rekonštitúcii sa takéto systémy nemajú používať.

- Očistite gumené viečko a zasuňte novú injekčnú striekačku s ihlou do injekčnej liekovky. Prevráťte injekčnú liekovku hore dnom, pričom dbajte na to, aby bol hrot ihly pod hladinou tekutiny. Potiahnutím piesta dozadu odoberte množstvo lieku požadované na správnu dávku a dbajte na vytlačenie všetkého vzduchu z injekčnej striekačky. Vytiahnite injekčnú striekačku s ihlou z injekčnej liekovky a ihlu zlikvidujte.
- Pevne nasadzte novú subkutánnu ihlu (odporúča sa kaliber 25) na injekčnú striekačku. Do ihly sa nemá pred podaním injekcie nasat' suspenzia, aby sa znížil výskyt lokálnych reakcií v mieste vpichu.
- Ak je potrebná viac ako 1 injekčná liekovka, zopakujte všetky vyššie uvedené kroky na prípravu suspenzie. V prípade dávok, ktoré vyžadujú viac ako 1 injekčnú liekovku, treba dávku rovnomerne rozdeliť, napríklad dávka 150 mg = 6 ml, 2 injekčné striekačky s 3 ml v každej injekčnej striekačke. V dôsledku retencie v injekčnej liekovke a ihle nemusí byť možné odobrať celú suspenziu z injekčnej liekovky.
- Obsah dávkovacej injekčnej striekačky sa musí premiešať tesne pred podaním. Injekčná striekačka naplnená rekonštituovanou suspenziou sa má pred podaním ponechať pri teplote približne 20 °C – 25 °C po dobu do 30 minút. Ak uplynie viac než 30 minút, suspenzia sa musí príslušným spôsobom zlikvidovať a musí sa pripraviť nová dávka. Na premiešanie rýchlo rolujte injekčnú striekačku medzi dlaňami dovtedy, kým sa nevytvorí homogénna, zakalená suspenzia. Ak suspenzia obsahuje veľké častice alebo aglomeráty, treba ju zlikvidovať.

Uchovávanie rekonštituovaného lieku

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

Výpočet individuálnej dávky

Celkovú dávku podľa plochy povrchu tela (*body surface area*, BSA) možno vypočítať nasledovne:

Celková dávka (mg) = dávka (mg/m²) x BSA (m²)

Nasledovná tabuľka je uvedená iba ako príklad výpočtu individuálnych dávok azacitidínu na základe priemernej hodnoty BSA na úrovni 1,8 m².

Dávka mg/m² (% odporúčanej úvodnej dávky)	Celková dávka na základe hodnoty BSA 1,8 m²	Požadovaný počet injekčných liekoviek	Celkový potrebný objem rekonštituovanej suspenzie
75 mg/m ² (100 %)	135 mg	2 injekčné liekovky	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50 %)	67,5 mg	1 injekčná liekovka	2,7 ml
25 mg/m ² (33 %)	45 mg	1 injekčná liekovka	1,8 ml

Spôsob podávania

Rekonštituovaný azacitidín sa má podávať subkutánnou injekciou (ihlu zavedte pod uhlom 45 – 90°) do ramena, stehna alebo brucha použitím injekčnej ihly kalibru 25.

Dávky vyššie než 4 ml sa majú injekčne aplikovať do dvoch rôznych miest vpichu.

Miesta injekčnej aplikácie sa majú meniť. Nové injekcie sa majú aplikovať najmenej 2,5 cm od predchádzajúceho miesta vpichu a nikdy nie do oblastí, v ktorých je miesto vpichu bolestivé, s podliatinami, sčervenené alebo stvrdnuté.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0003/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. januára 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2024