

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AZACITIDIN STADA Arzneimittel AG 25 mg/ml prášek pro injekční suspenzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg azacitidinu. Po rekonstituci obsahuje jeden ml suspenze 25 mg azacitidinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční suspenzi.

Bílý lyofilizovaný koláč nebo prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Azacitidin STADA Arzneimittel AG je indikován k léčbě dospělých pacientů, kteří nejsou způsobilí k transplantaci hematopoetických kmenových buněk (*haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT), s:

- myelodysplastickými syndromy (MDS) intermediárního rizika 2. stupně a vysokého rizika podle Mezinárodního prognostického skórovacího systému (*International Prognostic Scoring System*, IPSS),
- chronickou myelomonocytární leukémií (CMML) s 10-29 % blastů v kostní dřeni bez myeloproliferativního onemocnění,
- akutní myeloidní leukémií (AML) s 20-30 % blastů a dysplazií ve více buněčných liniích, podle klasifikace Světové zdravotnické organizace (WHO),
- AML s > 30 % blastů v kostní dřeni podle klasifikace WHO.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Azacitidin STADA Arzneimittel AG má být zahájena a sledována lékařem zkušeným v používání chemoterapeutických látek. Pacienti musí být premedikováni antiemetiky kvůli nauce a zvracení.

Dávkování

Doporučená počáteční dávka pro první léčebný cyklus pro všechny pacienty bez ohledu na výchozí hematologické laboratorní hodnoty je 75 mg/m² plochy povrchu těla, podávaná denně subkutánní injekcí po dobu 7 dnů, po kterých následuje období 21 dnů bez podávání přípravku (28denní léčebný cyklus).

Doporučuje se, aby byli pacienti léčeni minimálně 6 cykly. Léčba má trvat tak dlouho, dokud je přínosem pro pacienta, nebo do progresu onemocnění.

Pacienty je třeba sledovat ohledně hematologické odpovědi/toxicity a renální toxicity (viz bod 4.4). Může být třeba odložit zahájení dalšího cyklu nebo snížit dávku, jak je popsáno níže.

Přípravek AZACITIDIN STADA Arzneimittel AG se nemá zaměňovat s perorálně podávaným azacitidinem. Kvůli rozdílům v expozici se doporučení ohledně dávky a dávkovacího schématu pro perorální azacitidin liší od doporučení pro injekční azacitidin. Doporučuje se, aby si zdravotničtí pracovníci ověřili název léčivého přípravku, dávku a cestu podání.

Laboratorní testy

Před zahájením léčby a před každým léčebným cyklem se mají provést jaterní testy, stanovit hladina sérového kreatininu a sérového bikarbonátu. Kompletní krevní obraz se má vyšetřit před zahájením léčby a podle potřeby ke sledování odpovědi a toxicity, nejméně však před každým léčebným cyklem.

Úprava dávky z důvodu hematologické toxicity

Hematologická toxicita je definována jako nejnížší počet krevních buněk (nadir) dosažený za daný cyklus, jestliže je počet trombocytů $\leq 50,0 \times 10^9/l$ a/nebo absolutní počet neutrofilů (*Absolute Neutrophil Count*, ANC) $\leq 1 \times 10^9/l$.

Úprava počtu je definována jako zvýšení počtu v buněčné linii (buněčných liniích), ve které (kterých) byla pozorována hematologická toxicita, o nejméně polovinu absolutního rozdílu mezi hodnotou nadir a výchozím počtem plus hodnota nadir (tj. počet krevních buněk při úpravě \geq hodnota nadir + $(0,5 \times [\text{výchozí hodnota} - \text{hodnota nadir}])$).

Pacienti bez snížených výchozích hodnot počtu krevních buněk (tj. počet leukocytů $\geq 3,0 \times 10^9/l$ a ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytů $\geq 75,0 \times 10^9/l$) před první léčbou

Jestliže je po léčbě přípravkem Azacitidin STADA Arzneimittel AG pozorována hematologická toxicita, má být následující cyklus léčby odložen až do doby, kdy se obnoví počet trombocytů a ANC. Jestliže je úprava počtu dosažena do 14 dnů, není třeba snížit dávku. Pokud však úprava nebyla dosažena do 14 dnů, musí být dávka snížena podle následující tabulky. Po úpravě dávky je třeba obnovit trvání cyklu na dobu 28 dnů.

Hodnota nadir v cyklu		Dávka v dalším cyklu, jestliže úprava* nebyla dosažena do 14 dnů (%)
ANC ($\times 10^9/l$)	Trombocyty ($\times 10^9/l$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50 %
$> 1,0$	$> 50,0$	100 %

*Úprava = počty krevních buněk \geq hodnota nadir + $(0,5 \times [\text{výchozí hodnota} - \text{hodnota nadir}])$

Pacienti se sníženými výchozími hodnotami počtů krevních buněk (tj. počet leukocytů $< 3,0 \times 10^9/l$ nebo ANC $< 1,5 \times 10^9/l$ nebo počet trombocytů $< 75,0 \times 10^9/l$) před první léčbou

Jestliže je po léčbě azacitidinem snížení počtu leukocytů nebo ANC nebo trombocytů oproti původnímu počtu před léčbou ≤ 50 % nebo větší než 50 %, ale se zlepšením v diferenciaci některé buněčné linie, není třeba následující cyklus odkládat ani upravit dávku.

Jestliže je snížení počtu leukocytů nebo ANC nebo trombocytů větší než 50 % oproti původnímu počtu před léčbou a nedojde ke zlepšení v diferenciaci buněčných linií, má být následující cyklus léčby azacitidinem odložen až do doby, kdy se obnoví počet trombocytů a ANC. Jestliže je úprava

počtu dosažena do 14 dnů, není třeba snížit dávku. Pokud však úprava nebyla dosažena do 14 dnů, má být stanovena celularita kostní dřeně. Jestliže je celularita kostní dřeně > 50 %, není třeba upravit dávku. Jestliže je celularita kostní dřeně ≤ 50 %, je třeba odložit léčbu a snížit dávku podle následující tabulky:

Cellularita kostní dřeně	Dávka v dalším cyklu, jestliže úprava nebyla dosažena do 14 dnů (%)	
	Úprava* ≤ 21 dnů	Úprava* > 21 dnů
15-50 %	100 %	50 %
< 15 %	100 %	33 %

*Úprava = počty krevních buněk ≥ hodnota nadir + (0,5 × [výchozí hodnota – hodnota nadir])

Po úpravě dávky je třeba obnovit trvání dalšího cyklu na dobu 28 dnů.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Pro starší pacienty není doporučena žádná specifická úprava dávky. Protože u starších pacientů je vyšší pravděpodobnost snížené funkce ledvin, může být u nich vhodné sledovat funkci ledvin.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Pacientům s poruchou funkce ledvin lze azacitidin podávat bez úpravy úvodní dávky (viz bod 5.2). Jestliže dojde k nevysvětlitelnému snížení hladin sérového bikarbonátu na méně než 20 mmol/l, je třeba v dalším cyklu snížit dávku o 50 %. Jestliže dojde k nevysvětlitelnému zvýšení hladin sérového kreatininu nebo dusíku močoviny v krvi (*blood urea nitrogen*, BUN) na ≥ 2krát více než jsou výchozí hodnoty a nad horní hranici normy (*upper limit of normal*, ULN), má být další cyklus odložen až do doby návratu k normálním nebo výchozím hodnotám a dávka v dalším léčebném cyklu se má snížit o 50 % (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater

Formální studie u pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny (viz bod 4.4). Pacienti s těžkou poruchou funkce jater mají být pozorně sledováni ohledně výskytu nežádoucích účinků. U pacientů s poruchou funkce jater není před začátkem léčby doporučena žádná specifická úprava počáteční dávky; následné úpravy dávky mají být provedeny v závislosti na hematologických laboratorních hodnotách. Azacitidin je kontraindikován u pacientů s pokročilými maligními nádory jater (viz body 4.3 a 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost azacitidinu u dětí ve věku od 0 do 17 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Rekonstituovaný azacitidin se podává subkutánní injekcí do horní části paže, do stehna nebo do břicha. Místa vpichu injekce je třeba střídát. Další injekce je třeba podávat nejméně 2,5 cm od předchozího místa a nikdy ne do citlivého místa, do podlitiny, do zarudlého nebo zatvrdlého místa.

Suspenze se nesmí po rekonstituci filtrovat. Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

- Pokročilé maligní nádory jater (viz bod 4.4).
- Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hematologická toxicita

Léčba azacitidinem je spojena s výskytem anémie, neutropenie a trombocytopenie, zejména během prvních 2 cyklů (viz bod 4.8). Kompletní krevní obraz je třeba provádět podle potřeby ke sledování odpovědi a toxicity, nejméně však před každým léčebným cyklem. Po podání doporučené dávky pro první cyklus se další dávka pro následující cykly může snížit nebo se její podání může odložit v závislosti na hodnotách nadír a hematologické odpovědi (viz bod 4.2). Pacienti musí být upozorněni, aby okamžitě hlásili výskyt horečky. Pacientům i lékařům se také doporučuje, aby si všímali jakýchkoli známek a příznaků krvácení.

Porucha funkce jater

Formální studie u pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny. U pacientů s vysokou nádorovou zátěží z důvodu metastazujícího onemocnění bylo během léčby azacitidinem hlášeno progresivní hepatální kóma i úmrtí, a to obzvlášť u pacientů s výchozí hodnotou sérového albuminu < 30 g/l. Azacitidin je kontraindikován u pacientů s pokročilými maligními nádory jater (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

U pacientů léčených intravenózně azacitidinem v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými přípravky byly hlášeny renální abnormality počínaje zvýšenou hladinou sérového kreatininu až po selhání ledvin a úmrtí. U 5 pacientů s chronickou myeloidní leukémií (CML), léčených azacitidinem a etoposidem, se navíc vyvinula tubulární acidóza, definovaná jako pokles hladiny sérového bikarbonátu na < 20 mmol/l ve spojení s alkalickou močí a hypokalemií (sérový draslík < 3 mmol/l). Jestliže dojde k nevysvětlitelnému snížení hladiny sérového bikarbonátu (< 20 mmol/l) nebo ke zvýšení hladiny sérového kreatininu nebo BUN, je třeba dávku snížit nebo její podání odložit (viz bod 4.2).

Pacienti mají být poučeni, že je nezbytné neprodleně nahlásit vznik oligurie a anurie ošetřujícímu lékaři.

Přestože nebyly zaznamenány žádné klinicky významné rozdíly ve frekvenci nežádoucích účinků u pacientů s normální funkcí ledvin ve srovnání s pacienty s poruchou funkce ledvin, je nutné u pacientů s poruchou funkce ledvin pozorně sledovat toxicitu, protože azacitidin a/nebo jeho metabolity jsou vylučovány zejména ledvinami (viz bod 4.2).

Laboratorní testy

Před zahájením léčby a před každým léčebným cyklem se mají provést jaterní testy, stanovit hladina sérového kreatininu a sérového bikarbonátu. Kompletní krevní obraz se má provádět před zahájením léčby a podle potřeby ke sledování odpovědi a toxicity, nejméně však před každým léčebným cyklem, viz také bod 4.8.

Onemocnění srdce a plic

Pacienti s anamnézou těžkého městnavého srdečního selhání, klinicky nestabilního srdečního onemocnění nebo onemocnění plic byli z pivotních registračních studií (AZA PH GL 2003 CL 001 a AZA-AML-001) vyřazeni, a proto nebyla u těchto pacientů stanovena bezpečnost a účinnost azacitidinu. Nedávné údaje z klinické studie u pacientů se známou anamnézou kardiovaskulárního nebo plicního onemocnění prokázaly významně zvýšený výskyt srdečních příhod v souvislosti s azacitidinem (viz bod 4.8). Z toho důvodu je doporučeno při předepisování azacitidinu těmto pacientům postupovat s obezřetností. Před léčbou a v průběhu léčby je třeba zvážit kardiopulmonální vyšetření.

Nekrotizující fasciitida

U pacientů léčených azacitidinem byla hlášena nekrotizující fasciitida včetně případů s fatálním průběhem. U pacientů, u kterých se rozvine nekrotizující fasciitida, se má ukončit terapie azacitidinem a má se urychleně zahájit vhodná léčba.

Syndrom nádorového rozpadu

U pacientů s vysokou nádorovou zátěží před započítím léčby je riziko vzniku syndromu nádorového rozpadu. Tyto pacienty je třeba pozorně sledovat a přijmout příslušná opatření.

Diferenciační syndrom

U pacientů dostávajících injekční azacitidin byly hlášeny případy diferenciačního syndromu (také známého jako syndrom kyseliny retinové). Diferenciační syndrom může být fatální a příznaky a klinické nálezy zahrnují respirační tíseň, plicní infiltráty, horečku, vyrážku, plicní edém, periferní edém, rychlý přírůstek tělesné hmotnosti, pleurální výpotky, perikardiální výpotky, hypotenzi a poruchu funkce ledvin (viz bod 4.8). Při prvním výskytu příznaků nebo známek naznačujících diferenciační syndrom má být zvážena léčba vysokými dávkami i.v. kortikosteroidů a monitorování hemodynamiky. Má být zváženo dočasné vysazení injekčního azacitidinu do vymizení příznaků, a pokud je léčba obnovena, doporučuje se opatrnost.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Na základě *in vitro* údajů se metabolismus azacitidinu nezdá být zprostředkován izoenzymy cytochromu P450 (CYP), UDP-glukuronosyltransferázou (UGT), sulfotransferázou (SULT) a glutathiontransferázou (GST); interakce spojené s těmito metabolickými enzymy *in vivo* se proto považují za nepravděpodobné.

Klinicky významné inhibiční nebo indukční účinky azacitidinu na enzymy cytochromu P450 jsou nepravděpodobné (viz bod 5.2).

Žádné formální klinické studie lékových interakcí s azacitidinem nebyly provedeny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby a po dobu nejméně 6 měsíců po ukončení léčby účinnou antikoncepci. Muže je třeba upozornit, aby po dobu léčby nepočali dítě, a že během léčby a po dobu nejméně 3 měsíců po ukončení léčby musí používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání azacitidinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na myších prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Na základě výsledků studií na zvířatech a mechanismu účinku se azacitidin nesmí používat během těhotenství, zejména během prvního trimestru, pokud to není nezbytně nutné. V každém individuálním případě je nutné zvážit přínosy léčby oproti možnému riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda se azacitidin nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Z důvodu potenciálních závažných nežádoucích účinků u kojeného dítěte je kojení během léčby azacitidinem kontraindikováno.

Fertilita

Údaje o účincích azacitidinu na fertilitu člověka nejsou k dispozici. U zvířat byly při použití azacitidinu zdokumentovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3). Před zahájením léčby se má mužům doporučit, aby se informovali o možnosti uchování spermatu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Azacitidin má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při používání azacitidinu byla hlášena únava. Z tohoto důvodu je doporučena při řízení nebo obsluhování strojů opatrnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Dospělá populace s MDS, CMML a AML (20–30 % blastů v kostní dřeni)

Nežádoucí účinky považované za možné nebo pravděpodobně související s podáváním azacitidinu se objevily u 97 % pacientů.

Nejčastěji zaznamenané závažné nežádoucí účinky v pivotní studii (AZA PH GL 2003 CL 001), které byly rovněž hlášeny v podpůrných studiích (CALGB 9221 a CALGB 8921), zahrnují febrilní neutropenii (8 %) a anémii (2,3 %). Další závažné nežádoucí účinky z těchto 3 studií zahrnují infekce, jako je neutropenická seps (0,8 %) a pneumonie (2,5 %) (některé s fatálními následky), trombocytopenie (3,5 %), hypersenzitivní reakce (0,25 %) a případy krvácení (např. cerebrální krvácení [0,5 %], gastrointestinální krvácení [0,8 %] a intrakraniální krvácení [0,5 %]).

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v souvislosti s léčbou azacitidinem byly hematologické reakce (71,4 %) zahrnující trombocytopenii, neutropenii a leukopenii (obvykle stupně 3–4), gastrointestinální nežádoucí účinky (60,6 %) zahrnující nauzeu, zvracení (obvykle stupně 1–2) nebo reakce v místě aplikace injekce (77,1 %, obvykle stupně 1–2).

Dospělá populace ve věku 65 let nebo více s AML s > 30 % blastů v kostní dřeni

Nejčastěji zaznamenané závažné nežádoucí účinky (≥ 10 %) ve studii AZA-AML-001 v léčebném ramenu s azacitidinem zahrnují febrilní neutropenii (25,0 %), pneumonii (20,3 %) a pyrexii (10,6 %). Další, méně často hlášené závažné nežádoucí účinky v léčebném ramenu s azacitidinem, zahrnují sepsi (5,1 %), anémii (4,2 %), neutropenickou sepsi (3,0 %), infekci močových cest (3,0 %), trombocytopenii (2,5 %), neutropenii (2,1 %), celulitidu (2,1 %), závrať (2,1 %) a dyspnoe (2,1 %).

Nejčastěji hlášené (≥ 30 %) nežádoucí účinky v souvislosti s léčbou azacitidinem byly gastrointestinální nežádoucí účinky zahrnující zácpu (41,9 %), nauzeu (39,8 %) a průjem (36,9 %; obvykle stupně 1–2), celkové poruchy a reakce v místě aplikace zahrnující pyrexii (37,7 %; obvykle stupně 1–2) a hematologické nežádoucí účinky zahrnující febrilní neutropenii (32,2 %) a neutropenii (30,1 %; obvykle stupně 3–4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 1 níže obsahuje nežádoucí účinky související s léčbou azacitidinem zaznamenané v hlavních klinických studiích s MDS a AML a během sledování po uvedení přípravku na trh.

Četnosti jsou definovány následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Nežádoucí účinky jsou v níže uvedené tabulce zařazeny podle nejvyšší frekvence, ve které byly pozorovány v kterékoli z hlavních klinických studií.

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s MDS nebo AML léčených azacitidinem
(v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh)**

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Infekce a infestace	pneumonie* (zahrnující bakteriální, virovou a mykotickou), nasofaryngitida	seps* (zahrnující bakteriální, virovou a mykotickou), neutropenická seps*, infekce dýchacího traktu (zahrnuje infekci horních cest dýchacích a bronchitidu), infekce močových cest, celulitida, divertikulitida, orální mykotická infekce, sinusitida, faryngitida, rinitida, herpes simplex, kožní infekce			nekrotizující fasciitida*
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)					diferenciační syndrom ^{*,a}

Poruchy krve a lymfatického systému	febrilní neutropenie*, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, anémie	pancytopenie*, selhání kostní dřeně			
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivní reakce		
Poruchy metabolismu a výživy	anorexie, snížená chuť k jídlu, hypokalemie	dehydratace		syndrom nádorového rozpadu	
Psychiatrické poruchy	insomnie	stav zmatenosti, úzkost			
Poruchy nervového systému	závrať, bolest hlavy	intrakraniální krvácení*, synkopa, somnolence, letargie			
Poruchy oka		krvácení do oka, krvácení do spojivky			
Srdeční poruchy		perikardiální výpotek	perikarditida		
Cévní poruchy		hypotenze*, hypertenze, ortostatická hypotenze, hematom			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	dyspnoe, epistaxe	pleurální výpotek, námahová dyspnoe, faryngolaryngeální bolest		intersticiální plicní onemocnění	
Gastrointestinální poruchy	průjem, zvracení, zácpa, nauzea, bolest břicha (zahrnuje horní polovinu břicha a abdominální diskomfort)	gastrointestinální krvácení* (včetně krvácení z dutiny ústní), hemoroidální krvácení, stomatitida, krvácení dásní, dyspepsie			
Poruchy jater a žlučových cest			selhání jater*, progresivní hepatální kóma		

Poruchy kůže a podkožní tkáně	petechie, pruritus (včetně generalizovaného), vyrážka, ekchymóza	purpura, alopecie, kopřivka, erytém, makulózní vyrážka	akutní febrilní neutrofilní dermatóza, pyoderma gangrenosum		kožní vaskulitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	artralgie, muskuloskeletální bolest (zahrnuje bolest zad, kostí a bolest v končetině)	svalové spasmy, myalgie			
Poruchy ledvin a močových cest		selhání ledvin*, hematurie, zvýšená hladina sérového kreatininu	renální tubulární acidóza		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	pyrexie*, únava, astenie, bolest na hrudi, erytém v místě aplikace injekce, bolest v místě aplikace injekce, reakce v místě aplikace injekce (nespecifikovaná)	podlitina, hematom, indurace, vyrážka, pruritus, zánět, změna barvy kůže, uzlíky a krvácení (v místě aplikace), malátnost, zimnice, krvácení v místě katetru		nekróza v místě aplikace	
Vyšetření	pokles tělesné hmotnosti				

* = vzácně byly hlášeny fatální případy

^a = viz bod 4.4

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hematologické nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené ($\geq 10\%$) hematologické nežádoucí účinky související s léčbou azacitidinem zahrnují anémii, trombocytopenii, neutropenii, febrilní neutropenii a leukopenii, obvykle stupně 3 nebo 4. Větší riziko vzniku těchto nežádoucích účinků je během prvních 2 cyklů, potom se u pacientů s úpravou hematologické funkce objevují s menší četností. Většina hematologických nežádoucích účinků byla kontrolována rutinním sledováním kompletního krevního obrazu, a, podle potřeby, pozdějším podáním azacitidinu v dalším cyklu, profylaktickými antibiotiky a/nebo podpůrnou léčbou růstovým faktorem (např. G-CSF) v případě neutropenie, a transfuzemi v případě anémie nebo trombocytopenie.

Infekce

Myelosuprese může vést k neutropenii a zvýšenému riziku infekce. U pacientů léčených azacitidinem byly hlášeny závažné nežádoucí účinky, jako například sepse, zahrnující neutropenickou sepsi, a pneumonie, některé s fatálními následky. Infekce mohou být léčeny pomocí antiinfektiv spolu s podpůrnou léčbou růstovým faktorem (např. G-CSF) v případě neutropenie.

Krvácení

U pacientů používajících azacitidin se může objevit krvácení. Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky, jako například gastrointestinální krvácení a intrakraniální krvácení. U pacientů je nutné sledovat známky a příznaky krvácení, a to zejména u pacientů s dříve existující nebo s léčbou související trombocytopenií.

Hypersenzitivita

U pacientů léčených azacitidinem byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce. V případě reakcí podobných anafylaktickým reakcím je třeba léčbu azacitidinem okamžitě přerušit a zahájit příslušnou symptomatickou léčbu.

Nežádoucí účinky týkající se kůže a podkožní tkáně

Většina nežádoucích účinků týkajících se kůže a podkožní tkáně souvisela s místem aplikace injekce. Žádný z těchto nežádoucích účinků nevedl v pivotních studiích k přerušení léčby azacitidinem nebo ke snížení dávek azacitidinu. Většina nežádoucích účinků se objevila v prvních 2 cyklech léčby s tendencí snižování četnosti v dalších cyklech. Subkutánní nežádoucí účinky, jako je vyrážka/zánět/svědění v místě aplikace injekce, vyrážka, erytém a kožní léze, mohou vyžadovat doprovodnou léčbu dalšími léčivými přípravky, například antihistaminiky, kortikosteroidy a nesteroidními protizánětlivými léčivými přípravky (NSAID). Tyto kožní reakce je nutné odlišit od infekcí měkkých tkání, které se občas vyskytnou v místě aplikace injekce. Po uvedení přípravku na trh byly při podávání azacitidinu hlášeny infekce měkkých tkání, zahrnující infekční celulitidu a nekrotizující fasciitidu, které ve vzácných případech vedly k úmrtí. Informace o klinické léčbě nežádoucích účinků infekčního charakteru jsou uvedeny v bodě 4.8 Infekce.

Gastrointestinální nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené gastrointestinální nežádoucí účinky v souvislosti s léčbou azacitidinem zahrnují zácpu, průjem, nauzeu a zvracení. Tyto nežádoucí účinky byly léčeny symptomaticky antiemetiky v případě nauzey a zvracení, protiprůjmovými přípravky v případě průjmu a laxativy a/nebo přípravky na změkčení stolice v případě zácpy.

Renální nežádoucí účinky

U pacientů léčených azacitidinem byly hlášeny renální abnormality v rozsahu od zvýšení hladiny sérového kreatininu a hematurie po renální tubulární acidózu, selhání ledvin a úmrtí (viz bod 4.4).

Hepatální nežádoucí účinky

U pacientů s rozsáhlou nádorovou zátěží způsobenou metastatickým onemocněním byl vzácně v průběhu léčby azacitidinem hlášen výskyt jaterního selhání, progresivního jaterního kómatu a úmrtí (viz bod 4.4).

Srdeční příhody

Údaje z klinické studie umožňující účast pacientů se známou anamnézou kardiovaskulárního nebo plicního onemocnění prokázaly nárůst srdečních příhod u pacientů s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukemií léčenou azacitidinem (viz bod 4.4).

Starší pacienti

K dispozici je pouze omezené množství informací o bezpečnosti azacitidinu u pacientů ve věku ≥ 85 let (se 14 [5,9 %] pacienty ve věku ≥ 85 let léčenými ve studii AZA-AML-001).

Pediatrická populace

Ve studii AZA-JMML-001, bylo 28 pediatrických pacientů (ve věku od 1 měsíce do méně než 18 let) léčeno azacitidinem pro MDS (n = 10) nebo juvenilní myelomonocytickou leukemii (JMML) (n = 18), (viz bod 5.1).

Všech 28 pacientů se setkala s alespoň 1 nežádoucím účinkem a 17 (60,7 %) se setkala alespoň s 1 účinkem spojeným s léčbou. Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky u celé pediatrické populace byly horečka, hematologické nežádoucí účinky, včetně anémie, trombocytopenie a febrilní neutropenie a gastrointestinální nežádoucí účinky, včetně zácpy a zvracení.

U tří (3) subjektů došlo v rámci léčby k náhlé příhodě, která vedla k přerušení podávání léku (horečka, progresse onemocnění a bolest břicha).

Ve studii AZA-AML-004 bylo 7 pediatrických pacientů (ve věku od 2 do 12 let) léčeno azacitidinem pro AML v molekulárním relapsu po první úplné remisi [CR1] (viz bod 5.1).

Všech 7 pacientů se setkala s alespoň 1 nežádoucím účinkem souvisejícím s léčbou. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly neutropenie, nauzea, leukopenie, trombocytopenie, průjem a zvýšená hladina alaninaminotransferázy (ALT). U dvou pacientů došlo v souvislosti s léčbou k příhodě vedoucí k přerušení podávání léku (febrilní neutropenie, neutropenie).

U omezeného počtu pediatrických pacientů léčených azacitidinem nebyly během klinické studie identifikovány žádné nové bezpečnostní signály. Celkový bezpečnostní profil byl konzistentní s tím, který se vyskytuje u dospělé populace.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Během klinických studií byl hlášen jeden případ předávkování azacitidinem. Po jedné intravenózní dávce přibližně 290 mg/m², tj. téměř po 4násobku doporučené počáteční dávky, se u pacienta vyskytly průjem, nauzea a zvracení.

V případě předávkování je potřeba u pacienta sledovat krevní obraz a je-li to nezbytné, podat podpůrnou léčbu. Na předávkování azacitidinem není známa žádná specifická protilátka.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, analoga pyrimidinu; ATC kód: L01BC07

Mechanismus účinku

Předpokládá se, že cytostatické účinky azacitidinu se uskutečňují pomocí mnoha mechanismů zahrnujících cytotoxicitu na abnormální hematopoetické buňky v kostní dřeni a hypomethylaci DNA. Cytotoxický účinek azacitidinu může být výsledkem řady mechanismů, včetně inhibice DNA, RNA a

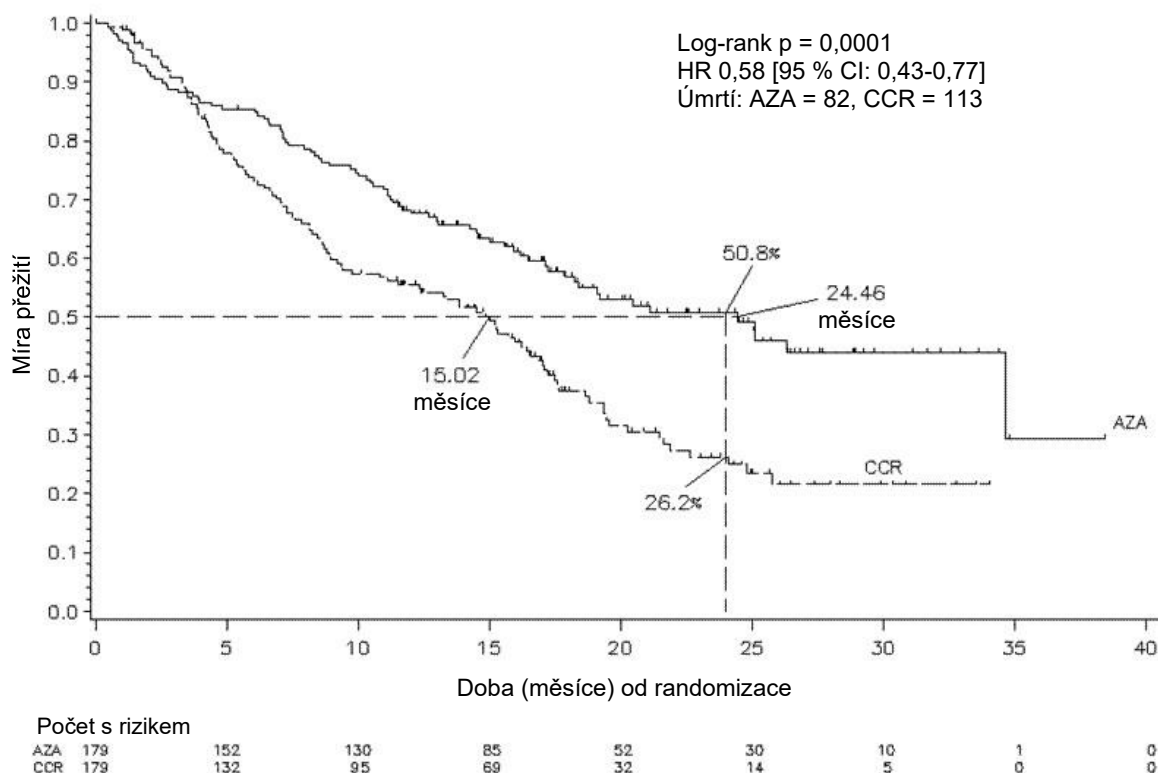
proteinové syntézy, inkorporace do RNA a DNA a aktivace drah vedoucích k poškození DNA. Neproliferující buňky jsou na azacitidin relativně necitlivé. Inkorporace azacitidinu do DNA má za následek deaktivaci DNA methyltransferáz, což vede k hypomethylaci DNA. Hypomethylace DNA aberantně methylovaných genů zapojených do regulace normálního buněčného cyklu, diferenciace a dráhy buněčné smrti může mít za následek opětovnou expresi genů a obnovení funkcí potlačujících tvorbu nádorů u nádorových buněk. Relativní význam hypomethylace DNA oproti cytotoxicitě nebo jiným účinkům azacitidinu na klinické výsledky nebyl stanoven.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dospělá populace (MDS, CMML a AML [20–30 % blastů v kostní dřeni])

Účinnost a bezpečnost azacitidinu byly studovány v mezinárodní, multicentrické, kontrolované, otevřené, randomizované, komparativní studii fáze 3 s paralelními skupinami (AZA PH GL 2003 CL 001) u dospělých pacientů s: myelodysplastickými syndromy (MDS) intermediárního rizika 2. stupně a vysokého rizika podle mezinárodního prognostického skórovacího systému (IPSS), refrakterní anémií s nadbytkem blastů (*Refractory Anaemia with Excess Blasts*, RAEB), refrakterní anémií s nadbytkem blastů v transformaci (*Refractory Anaemia with Excess Blasts in Transformation*, RAEB-T) a modifikovanou chronickou myelomonocytární leukémií (mCMML) podle francouzsko-americko-britského klasifikačního systému (FAB). Pacienti s RAEB-T (21–30 % blastů) jsou nyní podle aktuálního klasifikačního systému WHO považováni za pacienty s akutní myeloidní leukémií (AML). Léčba azacitidinem spolu s nejlepší podpůrnou léčbou (*Best Supportive Care*, BSC) (n = 179) byla porovnávána s konvenčními režimy léčby (*Conventional Care Regimens*, CCR). CCR se skládaly ze samostatné BSC (n = 105), léčby cytarabinem v nízkých dávkách spolu s BSC (n = 49) nebo standardní indukční chemoterapie spolu s BSC (n = 25). Před randomizací byli pacienti svými lékaři předem přiděleni do jedné ze tří skupin CCR. Pokud nebyli pacienti randomizováni do skupiny s azacitidinem, obdrželi tuto předem zvolenou léčbu. Jedním z kritérií pro zařazení do studie byl požadavek, aby pacienti měli výkonnostní stav ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group performance status*) 0–2. Pacienti se sekundárním MDS byli ze studie vyloučeni. Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii byla celková doba přežití. Azacitidin byl podáván v subkutánní dávce 75 mg/m² denně po dobu 7 dnů, po kterých následovalo období bez podávání přípravku 21 dnů (28denní léčebný cyklus), s mediánem 9 cyklů (rozmezí = 1–39) a průměrem 10,2 cyklu. Medián věku populace všech randomizovaných pacientů (*intent to treat*, ITT) byl 69 let (rozmezí 38 až 88 let).

V ITT analýze 358 pacientů (179 léčených azacitidinem a 179 CCR) byla léčba azacitidinem spojena s mediánem doby přežití 24,46 měsíce oproti 15,02 měsíce u pacientů léčených CCR, rozdíl byl 9,4 měsíce, se stratifikovanou log-rank p-hodnotou 0,0001. Poměr rizika (HR) pro léčebný efekt byl 0,58 (95% CI: 0,43; 0,77). Četnost dvouletého přežití byla 50,8 % u pacientů léčených azacitidinem oproti 26,2 % u pacientů léčených CCR (p < 0,0001).



Legenda: AZA = azacitidin; CCR = konvenční režimy léčby; CI = interval spolehlivosti; HR = poměr rizik

Přínosy léčby azacitidinem k době přežití byly konzistentní bez ohledu na druh léčby CCR (samotná BSC, léčba cytarabinem v nízkých dávkách spolu s BSC nebo standardní indukční chemoterapie spolu s BSC) v kontrolním ramenu.

Při analýze cytogenetických podskupin podle IPSS byly pozorovány podobné výsledky mediánu celkové doby přežití ve všech skupinách (s příznivou, intermediální, nepříznivou cytogenetikou, včetně monozomie 7).

V analýzách věkových podskupin bylo ve všech skupinách (< 65 let, ≥ 65 let a ≥ 75 let) pozorováno zvýšení mediánu celkové doby přežití.

Léčba azacitidinem byla spojena s mediánem doby do úmrtí nebo transformace na AML 13,0 měsíce oproti 7,6 měsíce u pacientů s léčbou CCR, tj. zlepšení o 5,4 měsíce se stratifikovanou log-rank p-hodnotou 0,0025.

Léčba azacitidinem byla také spojena se snížením výskytu cytopenie a s ní souvisejících příznaků. Léčba azacitidinem vedla ke snížení potřeby transfuzí erytrocytů a trombocytů. Z pacientů ve skupině léčené azacitidinem, kteří byli na počátku studie závislí na transfuzi erytrocytů, se 45 % z těchto pacientů stalo během léčby nezávislými na transfuzi, v porovnání s 11,4 % pacientů v kombinovaných skupinách CCR (statisticky významný ($p < 0,0001$) rozdíl 33,6 % (95% CI: 22,4; 44,6). U pacientů zpočátku závislých na transfuzi erytrocytů, kteří se stali nezávislými, byl medián doby trvání nezávislosti na transfuzi ve skupině s azacitidinem 13 měsíců.

Odpověď na léčbu byla hodnocena zkoušejícím nebo nezávislou hodnotící komisí (*Independent Review Committee, IRC*). Celková odpověď (kompletní remise [CR] + částečná remise [PR]) stanovená zkoušejícím byla 29 % ve skupině s azacitidinem a 12 % v kombinované skupině CCR ($p = 0,0001$). Celková odpověď (CR + PR) ve studii AZA PH GL 2003 CL 001, stanovená IRC, byla 7 %

(12/179) ve skupině s azacitidinem a 1 % (2/179) v kombinované skupině CCR ($p = 0,0113$). Rozdíly v hodnocení odpovědi mezi IRC a zkoušejícím jsou následkem kritérií mezinárodní pracovní skupiny (*International Working Group*, IWG), které požadují zlepšení počtu buněk v periferní krvi a udržení tohoto zlepšení po dobu alespoň 56 dnů. Přínos k době přežití byl prokázán i u pacientů, u kterých nebyla docílena kompletní/částečná odpověď na léčbu azacitidinem. Zlepšení hematologických hodnot (větší nebo menší) bylo dosaženo podle hodnocení IRC u 49 % pacientů léčených azacitidinem v porovnání s 29 % pacientů v kombinované skupině CCR ($p < 0,0001$).

U pacientů s jednou nebo více cytogenetickými abnormalitami na počátku studie bylo procentuální zastoupení pacientů s velkou cytogenetickou odpovědí podobné ve skupině s azacitidinem a v kombinované skupině CCR. Malá cytogenetická odpověď byla statisticky významně ($p = 0,0015$) vyšší ve skupině s azacitidinem (34 %) v porovnání s kombinovanou skupinou CCR (10 %).

Dospělá populace ve věku 65 let nebo více s AML s > 30 % blastů v kostní dřeni

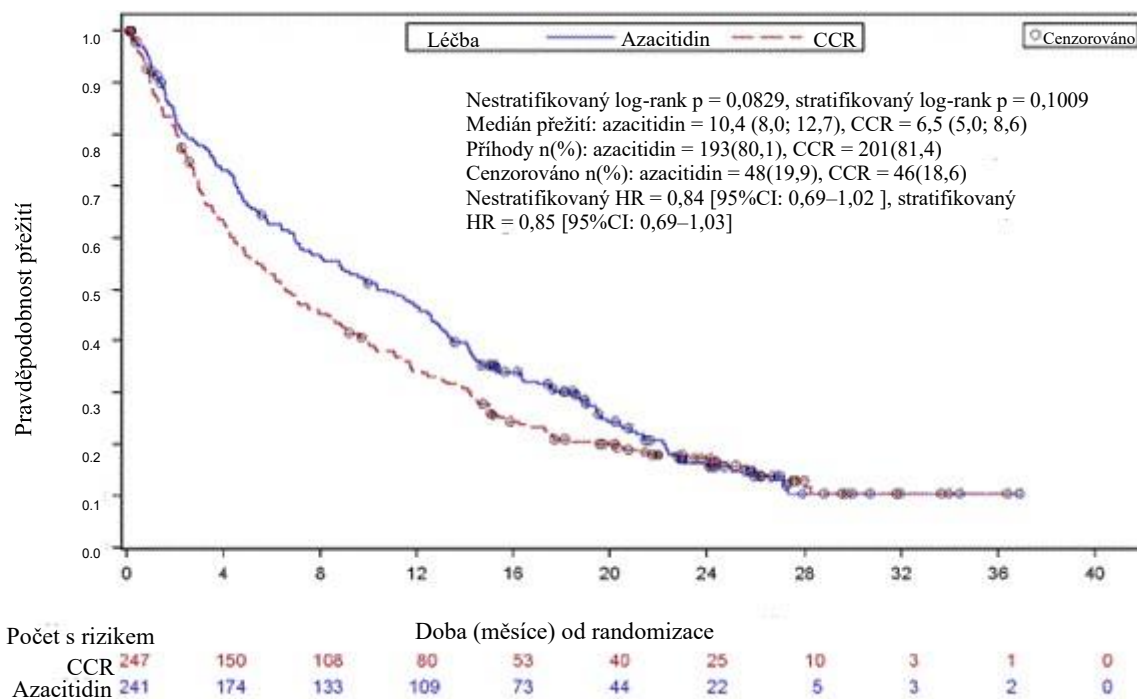
Níže uvedené výsledky představují populaci všech pacientů se záměrem léčit (ITT) ve studii AZA-AML-001 (pro schválenou indikaci viz bod 4.1).

Účinnost a bezpečnost azacitidinu byly studovány v mezinárodní, multicentrické, kontrolované, otevřené studii fáze 3 s paralelními skupinami u pacientů ve věku 65 let a více, u kterých byla nově diagnostikovaná AML *de novo* nebo sekundární AML s > 30 % blastů v kostní dřeni podle klasifikace WHO, kteří nebyli vhodní k HSCT. Azacitidin spolu s BSC ($n = 241$) byly srovnávány s CCR. CCR se skládaly ze samostatné BSC ($n = 45$), léčby cytarabinem v nízkých dávkách spolu s BSC ($n = 158$) nebo standardní intenzivní chemoterapie cytarabinem a antracyklinem spolu s BSC ($n = 44$). Před randomizací byli pacienti svými lékaři předem přiděleni do jedné ze tří skupin CCR. Pokud nebyli pacienti randomizováni do skupiny s azacitidinem, dostávali předem zvolenou léčbu. Jedním z kritérií pro zařazení do studie byl požadavek, aby pacienti měli výkonnostní stav ECOG 0-2 a střední nebo nízké riziko cytogenetických abnormalit. Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii byla celková doba přežití.

Azacitidin byl podáván v subkutánní dávce $75 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ po dobu 7 dnů, po kterých následovalo období 21 dnů bez podávání přípravku (28denní léčebný cyklus), s mediánem 6 cyklů (rozmezí: 1 až 28), u pacientů se samostatnou BSC byl medián 3 cykly (rozmezí: 1 až 20), u pacientů s cytarabinem v nízkých dávkách byl medián 4 cykly (rozmezí: 1 až 25) a u pacientů podstupujících standardní intenzivní chemoterapii byl medián 2 cykly (rozmezí: 1 až 3, indukční cyklus spolu s 1 nebo 2 konsolidačními cykly).

Jednotlivé parametry na počátku studie byly u skupiny s azacitidinem a u skupiny s CCR srovnatelné. Medián věku subjektů byl 75,0 let (rozmezí: 64 až 91 let), 75,2 % byli běloši a 59,0 % byli muži. Na počátku studie bylo 60,7 % klasifikováno jako AML jinak nespecifikovaná, 32,4 % jako AML se změnami spojenými s myelodysplazií, 4,1 % jako myeloidní novotvary spojené s terapií a 2,9 % jako AML s rekurentními genetickými abnormalitami podle klasifikace WHO.

V ITT analýze 488 pacientů (241 léčených azacitidinem a 247 CCR) byla léčba azacitidinem spojena s mediánem doby přežití 10,4 měsíce oproti 6,5 měsíce u pacientů léčených CCR, rozdíl byl 3,8 měsíce, se stratifikovanou log-rank p-hodnotou 0,1009 (dvoustrannou). Poměr rizik pro léčebný efekt byl 0,85 (95% CI = 0,69; 1,03). Výskyt jednoletého přežití byl 46,5 % u pacientů léčených azacitidinem oproti 34,3 % u pacientů léčených CCR.



Coxův model proporcionálních rizik upravený pro předem specifikované výchozí prognostické faktory definovaný jako HR azacitidinu oproti CCR 0,80 (95% CI= 0,66; 0,99; $p = 0,0355$).

Kromě toho, i když cílem studie nebylo prokázat statisticky významný rozdíl při porovnání skupin léčených azacitidinem a předem vybraných skupin léčených CCR, bylo přežití pacientů léčených azacitidinem delší ve srovnání se zvolenou léčbou CCR - BSC samostatně, nízkou dávkou cytarabinu spolu s BSC a bylo podobné ve srovnání se standardní intenzivní chemoterapií spolu s BSC.

Ve všech předem specifikovaných podskupinách (věk [< 75 let a ≥ 75 let], pohlaví, rasa, výkonnostní stav ECOG [0 nebo 1 a 2], cytogenetické riziko na počátku studie [střední a nízké], geografický region, klasifikace AML podle WHO [včetně AML se změnami souvisejícími s myelodysplazií], počet leukocytů na počátku studie [$\leq 5 \times 10^9/l$ a $> 5 \times 10^9/l$], počet blastů v kostní dřeni na počátku studie [$\leq 50\%$ a $> 50\%$] a MDS v anamnéze) byla zjištěna tendence k přínosu k celkovému přežití ve prospěch azacitidinu. V několika předem specifikovaných podskupinách dosáhl poměr rizika celkové doby přežití statistické významnosti, včetně pacientů s nízkým cytogenetickým rizikem, pacientů s AML se změnami spojenými s myelodysplazií, pacientů ve věku < 75 let, pacientek a pacientů bílé rasy.

Hematologická a cytogenetická odpověď na léčbu byla hodnocena zkoušejícím a IRC s podobnými výsledky. Výskyt celkové odpovědi (kompletní remise [CR] + kompletní remise s nekompletní úpravou počtu krvinek [CRi]) stanovená IRC byla 27,8 % ve skupině s azacitidinem a 25,1 % v kombinované skupině CCR ($p = 0,5384$). U pacientů, kteří dosáhli CR nebo CRi, byl medián doby remise 10,4 měsíce (95% CI = 7,2; 15,2) u subjektů s azacitidinem a 12,3 měsíce (95% CI = 9,0; 17,0) u subjektů s CCR. Přínos k přežití byl také prokázán u pacientů, kteří nedosáhli úplné odpovědi, u azacitidinu ve srovnání s CCR.

Léčba azacitidinem vedla ke zlepšení hodnot krevního obrazu v periferní krvi a ke snížení potřeby transfuzí erytrocytů a trombocytů. Pokud subjekt podstoupil jednu transfuzi nebo více transfuzí erytrocytů, resp. trombocytů v průběhu 56 dnů (8 týdnů) před randomizací nebo v průběhu randomizace, byl na počátku studie považován za pacienta závislého na transfuzi erytrocytů nebo trombocytů. Pokud subjekt nepodstoupil žádnou transfuzi erytrocytů, resp. trombocytů v průběhu

kterýchkoli z 56 po sobě následujících dnů období hlášení, byl v průběhu léčby považován za pacienta nezávislého na infuzi erytrocytů nebo trombocytů.

Z pacientů ve skupině léčené azacitidinem, kteří byli na počátku studie závislí na transfuzi erytrocytů, se 38,5 % (95% CI = 31,1; 46,2) z těchto pacientů stalo během léčby nezávislými na transfuzi erytrocytů, v porovnání s 27,6 % (95% CI = 20,9; 35,1) pacientů v kombinovaných skupinách CCR. U pacientů, kteří byli na počátku studie závislí na transfuzi erytrocytů a stali se v průběhu léčby nezávislými, byl medián doby trvání nezávislosti na transfuzi erytrocytů ve skupině s azacitidinem 13,9 měsíce a nebyl dosažen ve skupině CCR.

Z pacientů ve skupině léčené azacitidinem, kteří byli na počátku studie závislí na transfuzi trombocytů, se 40,6 % (95% CI = 30,9; 50,8) z těchto pacientů stalo během léčby nezávislými na transfuzi trombocytů, v porovnání s 29,3 % (95% CI = 19,7; 40,4) pacientů v kombinovaných skupinách CCR. U pacientů, kteří byli na počátku studie závislí na transfuzi trombocytů a stali se v průběhu léčby nezávislými, byl medián doby trvání nezávislosti na transfuzi trombocytů ve skupině s azacitidinem 10,8 měsíce a ve skupině CCR 19,2 měsíce.

Byla posuzována kvalita života v souvislosti se zdravím (*health-related quality of life*, HRQoL) za pomoci dotazníku týkajícího se kvality života Evropské organizace pro výzkum a léčbu onkologických onemocnění (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*, EORTC QLQ-C30). Údaje HRQoL bylo možné analyzovat na podskupině celé populace studie. Přestože je analýza omezená, dostupné údaje naznačují, že pacienti v průběhu léčby azacitidinem nepozorují významné zhoršení kvality života.

Pediatrická populace

Studie AZA-JMML-001 byla mezinárodní, multicentrická, otevřená studie fáze 2 k vyhodnocení farmakokinetiky, farmakodynamiky, bezpečnosti a účinnosti azacitidinu před HSCT u pediatrických pacientů s nově diagnostikovanou pokročilou MDS nebo JMML. Primárním cílem klinické studie bylo vyhodnotit účinek azacitidinu pro míru odpovědi v cyklu 3, dni 28.

Pacienti (MDS, n = 10; JMML, n = 18, 3 měsíce až 15 let; 71 % mužů) byli léčeni intravenózně podávaným azacitidinem 75 mg/m², denně ve dnech 1 až 7 a 28denním cyklu po minimálně 3 cykly a maximálně 6 cyklů.

Registrace do studijní skupiny s MDS byla ukončena po 10 pacientech s MDS z důvodu nedostatečné účinnosti; u těchto 10 pacientů nebyly potvrzeny žádné klinické odpovědi.

Do studijní skupiny s JMML bylo zařazeno 18 pacientů (13 *PTPN11*, 3 *NRAS*, 1 *KRAS* somatické mutace a 1 klinická diagnóza neurofibromatózy typu 1 [*NF-1*]). Šestnáct pacientů dokončilo 3 cykly terapie a 5 z nich dokončilo 6 cyklů. U celkem 11 pacientů s JMML byla zaznamenána klinická odpověď v cyklu 3, ve dni 28, z těchto 11 subjektů, byla u 9 (50 %) subjektů potvrzena klinická odpověď (3 subjekty s cCR a 6 subjektů s cPR). Mezi kohortou pacientů s JMML léčených azacitidinem, mělo 7 pacientů (43,8 %) trvalou odpověď trombocytů (počet $\geq 100 \times 10^9/l$) a 7 (43,8 %) pacientů potřebovalo transfuzi při HSCT. Celkem 17 z 18 pacientů postoupilo k HSCT.

Vzhledem k designu studie (malý počet pacientů a různé matoucí faktory) nelze na základě této klinické studie vyvodit, zda azacitidin před HSCT zlepšuje výsledek přežití u pacientů s JMML.

Studie AZA-AML-004 byla multicentrická otevřená studie fáze 2 k vyhodnocení bezpečnosti, farmakodynamiky a účinnosti azacitidinu ve srovnání s režimem bez protinádorové léčby u dětí a mladých dospělých s AML v molekulárním relapsu po CR1.

Sedm pacientů (medián věku 6,7 roku [rozmezí 2 až 12 let]; 71,4 % mužů) bylo léčeno intravenózně podaným azacitidinem 100 mg/m², denně ve dnech 1 až 7 v 28denním cyklu po maximálně 3 cykly.

Pět pacientů mělo v den 84 hodnocení minimální reziduální onemocnění (MRD), přičemž 4 pacienti dosáhli buď molekulární stabilizace (n = 3) nebo molekulárního zlepšení (n = 1) a 1 pacient měl klinický relaps. Šest ze 7 pacientů (90 % [95% interval spolehlivosti = 0,4; 1,0]) léčených azacitidinem podstoupilo HSCT.

Vzhledem k malé velikosti vzorku nelze účinnost azacitidinu u pediatrické AML stanovit.

Viz bod 4.8 pro informace o bezpečnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po subkutánním podání jednorázové dávky 75 mg/m² se azacitidin rychle vstřebával s maximální plazmatickou koncentrací 750 ± 403 ng/ml po 0,5 h po aplikaci (první odběrový bod). Absolutní biologická dostupnost azacitidinu po subkutánním podání v porovnání s intravenózním podáním (jednorázové dávky 75 mg/m²) byla přibližně 89 % na základě plochy pod křivkou (AUC).

Plocha pod křivkou a maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) po subkutánním podání azacitidinu byly přibližně proporcionální v dávkovém rozmezí 25 až 100 mg/m².

Distribuce

Po intravenózně podané dávce byl průměrný distribuční objem 76 ± 26 l a systémová clearance byla 147 ± 47 l/h.

Biotransformace

Na základě *in vitro* údajů se metabolismus azacitidinu nezdá být zprostředkován izoenzymy cytochromu P450 (CYP), UDP-glukuronosyltransferázou (UGT), sulfotransferázou (SULT) ani glutathiontransferázou (GST).

Azacitidin podléhá spontánní hydrolyze a deaminaci zprostředkované cytidindeaminázou. U S9 frakcí z lidských jater probíhala tvorba metabolitů nezávisle na NADPH, což naznačuje, že metabolismus azacitidinu nebyl zprostředkován izoenzymy cytochromu P450. *In vitro* studie azacitidinu s kultivovanými lidskými hepatocyty naznačuje, že v koncentracích 1,0 μM až 100 μM (tj. až asi 30násobně vyšší než klinicky dosažitelné koncentrace) azacitidin neindukuje CYP 1A2, 2C19, 3A4 ani 3A5. Ve studiích hodnotících inhibici sady izoenzymů P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4) azacitidin v koncentracích až do 100 μM nezpůsobil inhibici. Z tohoto důvodu je indukce či inhibice CYP enzymů azacitidinem v klinicky dosažitelných plazmatických koncentracích nepravděpodobná.

Eliminace

Azacitidin je z plazmy rychle eliminován, přičemž průměrný poločas eliminace (t_{1/2}) činí 41 ± 8 minut po subkutánním podání. Po subkutánním podání 75 mg azacitidinu/m² jednou denně po dobu 7 dní nedochází k žádné kumulaci. Hlavní cestou eliminace azacitidinu a/nebo jeho metabolitů je vylučování močí. Po intravenózním a subkutánním podání ¹⁴C-azacitidinu bylo 85, resp. 50 % podané radioaktivity zjištěno v moči, zatímco ve stolici to bylo < 1 %.

Zvláštní skupiny pacientů

Vlivy poruch funkce jater (viz bod 4.2), pohlaví, věku nebo rasy na farmakokinetické vlastnosti azacitidinu nebyly cíleně zkoumány.

Pediatrická populace

Ve studii AZA-JMML-001 byla farmakokinetická analýza určena na základě 10 pediatrických pacientů s MDS a 18 pediatrických pacientů s JMML v den 7 cyklu 1 (viz bod 5.1). Medián věku (rozpětí) pacientů s MDS byl 13,3 (1,9 – 15) roku a 2,1 (0,2 – 6,9) roku u pacientů s JMML.

Po intravenózním podání dávky 75 mg/m², azacitidin rychle dosáhl C_{max} během 0,083 hodiny jak v populaci s MDS, tak v populaci s JMML. Geometrický průměr C_{max} byl 1797,5 a 1066,3 ng/ml, a geometrický průměr AUC_{0-∞} byl 606,9 a 240,2 ng×h/ml v daném pořadí u pacientů s MDS a JMML. Geometrický průměr distribučního objemu u subjektů s MDS byl 103,9 a u subjektů s JMML 61,1 l. Ukázalo se, že celková plazmatická expozice azacitidinu byla vyšší u subjektů s MDS; nicméně mírná až vysoká variabilita mezi pacienty byla zaznamenána jak u AUC, tak u C_{max}.

Geometrický průměr t_{1/2} byl 0,4 a 0,3 hodiny a geometrický průměr clearance byl u MDS 166,4 a u JMML 148,3 l/h.

Farmakokinetická data ze studie AZA-JMML-001 byla spojena a porovnána s farmakokinetickými daty od 6 dospělých subjektů s MSD, kterým bylo intravenózně podáváno 75 mg/m² azacitidinu ve studii AZA-2002-BA-002. Průměr C_{max} a AUC_{0-t} azacitidinu byl podobný mezi dospělými pacienty a pediatrickými pacienty po intravenózním podání (2750 ng/ml versus 2841 ng/ml a 1025 ng×h/ml versus 882,1 ng×h/ml, v daném pořadí).

Ve studii AZA-AML-004 byla farmakokinetická analýza provedena u 6 ze 7 pediatrických pacientů, kteří měli alespoň jednu měřitelnou farmakokinetickou koncentraci po podání dávky (viz bod 5.1). Medián věku (rozmezí) pacientů s AML byl 6,7 (2–12) let.

Po opakovaných dávkách 100 mg/m² byly geometrické průměry pro C_{max} a AUC_{0-tau} v cyklu 1, den 7 rovny 1557 ng/ml a 899,6 ng×h/ml, s vysokou interindividuální variabilitou (CV% 201,6 % a 87,8 %). Azacitidin rychle dosáhl C_{max} s mediánem doby po intravenózním podání 0,090 hodin, která klesala s geometrickým průměrem t_{1/2}=0,380 hodin. Geometrické průměry pro clearance a distribuční objem byly 127,2 l/h a 70,2 l.

Farmakokinetická expozice (azacitidinu) pozorovaná u dětí s AML při molekulárním relapsu po CR1 byla srovnatelná s expozicí získanou ze souhrnných údajů 10 dětí s MDS a 18 dětí s JMML a rovněž srovnatelná s expozicí azacitidinu u dospělých s MDS.

Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin nemá žádný výrazný vliv na farmakokinetickou expozici azacitidinu po jednorázovém ani po opakovaném subkutánním podání. Po subkutánním jednorázovém podání dávky 75 mg/m² byly průměrné hodnoty expozice (AUC a C_{max}) u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin zvýšené o 11–21 %, 15–27 %, respektive 41–66 %, ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Expozice se však pohybovala ve stejném celkovém rozmezí expozic, jaké byly pozorovány u pacientů s normální funkcí ledvin. Azacitidin lze podávat pacientům s poruchou funkce ledvin bez počáteční úpravy dávek, pokud je u těchto pacientů sledována toxicita, protože azacitidin a/nebo jeho metabolity jsou vylučovány zejména ledvinami.

Farmakogenomika

Účinek známého polymorfismu cytidindeaminázy na metabolismus azacitidinu nebyl cíleně zkoumán.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Azacitidin indukuje genové mutace a chromozomální aberace v bakteriálních a savčích buněčných systémech *in vitro*. Potenciální kancerogenita azacitidinu byla hodnocena u myší a potkanů. Azacitidin indukoval nádory hematopoetického systému u samic myší po intraperitoneálním podání 3krát týdně po dobu 52 týdnů. U myší, kterým byl podáván azacitidin intraperitoneálně po dobu 50 týdnů byl

pozorován zvýšený výskyt nádorů v lymforetikulárním systému, plicích, mléčné žláze a kůži. Studie tumorigenity u potkanů odhalila zvýšený výskyt nádorů varlat.

Studie časně embryotoxicity u myši odhalily 44% četnost intrauterinního embryonálního úmrtí (zvýšená resorpce) po jedné intraperitoneální injekci azacitidinu během organogeneze. Byly zjištěny vývojové abnormality mozku u myši po podání azacitidinu během uzavírání nebo před uzavřením tvrdého patra. U potkanů nezpůsobil azacitidin žádné nežádoucí účinky při podání v období před implantací, avšak v případě podání během organogeneze byl zřetelně embryotoxický. Fetální abnormality během organogeneze u potkanů zahrnují: anomálie CNS (exencefalie/encefalokéla), anomálie končetin (mikromelie, pes equinovarus, syndaktylie, oligodaktylie) a další (mikroftalmie, mikrognatie, gastroschiza, edém, abnormality žeber).

Podání azacitidinu myším samcům před pářením s neléčenými samicemi mělo za následek snížení fertility a ztrátu potomstva během následného embryonálního a postnatálního vývoje. Léčba samců potkanů způsobila snížení hmotnosti varlat a nadvarlat, snížení počtu spermií, snížení počtu březostí, zvýšení počtu abnormálních embryí a zvýšení ztráty embryí u oplodněných samic (viz bod 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička s práškem:

2 roky

Po rekonstituci:

Jestliže je azacitidin rekonstituován nechlazenou vodou pro injekci, pak byla prokázána chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci před použitím rekonstituovaného léčivého přípravku při teplotě 25 °C 60 minut a při teplotě 2 °C až 8 °C 24 hodin při uchovávání v injekční lahvičce a stříkačce.

Dobu použitelnosti rekonstituovaného léčivého přípravku je možné prodloužit rekonstitucí chlazenou (2 °C až 8 °C) vodou pro injekci. Jestliže se azacitidin rekonstituoval chlazenou (2 °C až 8 °C) vodou pro injekci, byla prokázána chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci před použitím rekonstituovaného léčivého přípravku při teplotě 2 °C až 8 °C 36 hodin při uchovávání v injekční lahvičce a 30 hodin při uchovávání ve stříkačce.

Z mikrobiologického hlediska je třeba rekonstituovaný přípravek použít okamžitě. Jestliže není použit okamžitě, zodpovídá za podmínky a dobu uchování před použitím uživatel, a nesmí to být déle než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C po rekonstituci nechlazenou vodou pro injekci, nebo 36 hodin (při uchovávání v injekční lahvičce) nebo 30 hodin (při uchovávání ve stříkačce) po rekonstituci chlazenou (2 °C až 8 °C) vodou pro injekci.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřené injekční lahvičky

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Rekonstituovaná suspenze

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z bezbarvého skla třídy I s brombutylovou pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a polypropylenovým krytem obsahující 100 mg azacitidinu.

Injekční lahvičky mohou být v případě potřeby umístěny do polypropylenového krytu (spodní a horní součásti a drážky jsou zarovnané) nebo mohou být přímo zabaleny do krabičky.

Velikost balení: 1 injekční lahvička

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Doporučení pro bezpečné zacházení

Azacitidin je cytotoxický léčivý přípravek a jako u jiných potenciálně toxických látek je třeba při manipulaci a přípravě azacitidinové suspenze postupovat opatrně. Mají být aplikovány postupy ke správné manipulaci a likvidaci protinádorových léčivých přípravků.

Jestliže se rekonstituovaný azacitidin dostane do kontaktu s kůží, okamžitě postižené místo pečlivě omyjte mýdlem a vodou. Pokud přijde do kontaktu se sliznicemi, opláchněte je pečlivě vodou.

Postup rekonstituce

Azacitidin je nutno rekonstituovat vodou pro injekci. Dobu použitelnosti rekonstituovaného léčivého přípravku je možné prodloužit rekonstitucí chlazenou (2 °C až 8 °C) vodou pro injekci. Podrobnosti o uchovávání rekonstituovaného přípravku jsou uvedeny níže.

1. Je třeba si připravit následující pomůcky:
injekční lahvičku (lahvičky) azacitidinu, injekční lahvičku (lahvičky) s vodou pro injekci, nesterilní chirurgické rukavice, alkoholové tampóny, 5ml injekční stříkačku (stříkačky) s jehlou (jehlami).
2. Natáhněte 4 ml vody pro injekci do stříkačky, ujistěte se, že jste nenasáli žádný vzduch.
3. Vsuňte jehlu se stříkačkou obsahující 4 ml vody pro injekci skrz pryžový uzávěr injekční lahvičky s azacitidinem a vstříkněte vodu pro injekci do injekční lahvičky.
4. Vyjměte stříkačku a jehlu. Injekční lahvičku je třeba rázně protřepat, až se utvoří rovnoměrná kalná suspenze. Po rekonstituci obsahuje jeden ml suspenze 25 mg azacitidinu (100 mg/4 ml). Rekonstituovaný přípravek je homogenní, kalná suspenze, bez sraženin. Pokud suspenze obsahuje velké částice nebo sraženiny, musí se zlikvidovat. Po rekonstituci suspenzi nefiltrujte, mohlo by dojít k odstranění léčivé látky. Je potřeba vzít v úvahu, že filtry jsou obsaženy v některých adaptérech, jehlách a uzavřených systémech; proto se tyto systémy nesmí používat pro podání léčivého přípravku po rekonstituci.
5. Očistěte pryžový uzávěr a vsuňte do injekční lahvičky novou stříkačku s jehlou. Injekční lahvičku je třeba otočit dnem vzhůru. Ujistěte se, že špička jehly je pod hladinou kapaliny. Natáhněte píst zpět a odeberte množství léčivého přípravku potřebné pro jednu dávku. Ujistěte se, že jste nenasáli do stříkačky žádný vzduch. Vytáhněte jehlu se stříkačkou z injekční lahvičky a jehlu zlikvidujte.
6. Pevně připojte novou subkutánní jehlu (doporučuje se velikost 25 G) ke stříkačce. Do jehly se před injekcí nemá nasát žádná suspenze, aby se snížil výskyt lokálních reakcí v místě aplikace.
7. Pokud je třeba více než jedna injekční lahvička, zopakujte všechny výše uvedené kroky pro přípravu suspenze. U dávek vyžadujících více než jednu injekční lahvičku se má dávka rovnoměrně rozdělit, např. dávka 150 mg = 6 ml, 2 stříkačky, každá se 3 ml. Vzhledem k

retenci v injekční lahvičce a v jehle nemusí být možné nasát veškerou suspenzi z injekční lahvičky.

8. Obsah stříkačky s dávkou se musí těsně před podáním resuspendovat. Před podáním se má stříkačka naplněná rekonstituovanou suspenzí nechat po dobu až 30 minut, aby dosáhla teploty přibližně 20 °C–25 °C. Pokud je uplynulá doba delší než 30 minut, suspenze se musí náležitě zlikvidovat a připravit nová. Při resuspendaci otáčejte rázně stříkačku mezi dlaněmi, až vznikne jednolitá kalná suspenze. Pokud suspenze obsahuje velké částice nebo sraženiny, musí se zlikvidovat.

Uchovávání rekonstituovaného přípravku

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

Výpočet jednotlivé dávky

Celková dávka podle plochy povrchu těla (*body surface area*, BSA) se vypočte následujícím způsobem:

$$\text{Celková dávka (mg)} = \text{dávka (mg/m}^2\text{)} \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

Následující tabulka je uvedena pouze jako příklad výpočtu jednotlivé dávky azacitidinu na základě průměrné hodnoty BSA 1,8 m².

Dávka mg/m ² (% doporučené počáteční dávky)	Celková dávka vycházející z BSA 1,8 m ²	Potřebný počet injekčních lahviček	Celkové potřebné množství rekonstituované suspenze
75 mg/m ² (100 %)	135 mg	2 injekční lahvičky	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50 %)	67,5 mg	1 injekční lahvička	2,7 ml
25 mg/m ² (33 %)	45 mg	1 injekční lahvička	1,8 ml

Způsob podání

Rekonstituovaný azacitidin se podává subkutánní injekcí (jehlu vsunout pod úhlem 45–90°), za použití jehly o velikosti 25 G, do horní části paže, do stehna nebo do břicha.

Dávky větší než 4 ml se mají aplikovat do dvou různých míst.

Místa vpichu injekce je třeba střídát. Další injekce je třeba podávat nejméně 2,5 cm od předchozího místa a nikdy ne do citlivého místa, do podlitiny, do zarudlého nebo zatvrdlého místa.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44/186/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 1. 2021

Datum posledního prodloužení registrace: 2. 6. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 7. 2025