

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Azacitidine Kabi 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 až téměř bílý prášek nebo koláč.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Azacitidine Kabi je indikován k léčbě dospělých pacientů, kteří nejsou způsobilí pro transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) s:

- myelodysplastickými syndromy (MDS) intermediárního rizika 2. stupně a vysokého rizika podle Mezinárodního prognostického skórovacího systému (International Prognostic Scoring System, IPSS),
- chronickou myelomonocytární leukemií (CMML) s 10–29 % blastů v kostní dřeni bez myeloproliferativního onemocnění,
- akutní myeloidní leukemií (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 Azacitidine Kabi má být zahájena a sledována lékařem se zkušenostmi v podávání chemoterapeutických látek. Před léčbou mají být pacienti premedikováni antiemetiky, aby se zabránilo 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 subkutánní injekcí denně po dobu 7 dní, poté následuje období 21 dní bez podání 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.

U pacientů je třeba sledovat hematologickou odpověď/toxicitu a renální toxicitu (viz bod 4.4), možná bude zapotřebí odložit zahájení dalšího cyklu či snížit dávku (popsáno níže).

Azacitidin se nemá zaměňovat s perorálně podávaným azacitidinem. Kvůli rozdílům v expozici se doporučení ohledně dávky a dávkovacího schématu pro perorálně podávaný azacitidin liší od

doporučení pro injekčně podávaný azacitidin. Zdravotnickým pracovníkům se doporučuje ověřit název léčivého přípravku, dávkování 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 počtem nadir a výchozím počtem plus počet nadir (tj. počet krevních buněk při úpravě $\geq$ počet nadir + $(0,5 \times [\text{výchozí počet} - \text{počet nadir}])$).

Pacienti bez snížených výchozích hodnot krevního obrazu (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 azacitidinem pozorována hematologická toxicita, má být následující cyklus léčby odložen až do doby, kdy se obnoví počet trombocytů a ANC. Jestliže dojde k úpravě 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.

Počet 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 $\geq$ počet nadir + $(0,5 \times [\text{výchozí počet} - \text{počet nadir}])$

Pacienti se sníženými výchozími hodnotami krevního obrazu (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 snížen počet 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 dojde k úpravě 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:

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

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

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

Zvláštní populace

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.

Porucha funkce ledvin

Pacientům s poruchou funkce ledvin lze azacitidin podávat bez úpravy úvodní dávky (viz bod 5.2). Jestliže dojde k nevysvětlitelnému snížení hladiny sérového bikarbonátu na méně než 20 mmol/l, je třeba v dalším cyklu snížit dávku o 50 %. Jestliže dojde k nevysvětlitelnému zvýšení sérového kreatininu nebo močoviny v krvi (blood urea nitrogen, BUN) na ≥ 2 násobek 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).

Porucha funkce jater

Cílené studie u pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny (viz bod 4.4). Pacienti s těžkou poruchou 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 nebyly dosud stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Rekonstituovaný přípravek Azacitidine Kabi se podává subkutánní injekcí do horní části paže, stehna nebo 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.

Po rekonstituci se suspenze nesmí 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 anemie, 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 počtu nadir 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 metastatického 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 podávaným 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 renální 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 a neprodleně zahájit vhodná léčba.

Syndrom nádorového rozpadu

U pacientů s vysokým nádorovým zatížením před započatím 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 diferenční syndrom má být zvážena léčba vysokými dávkami intravenózně podávaných 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-glukoronosyltransferázou (UGT), sulfotransferázou (SULT) a glutathiontransferázou (GST), proto jsou *in vivo* interakce související s těmito enzymy metabolismu považovány za nepravděpodobné.

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

Žádné cílené 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 a ještě alespoň 6 měsíců po ukončení léčby účinnou formu antikoncepce. Mužům se doporučuje, aby po dobu léčby nepočali dítě, a mají používat během a ještě alespoň 3 měsíce po ukončení léčby účinnou formu antikoncepce.

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání azacitidinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na myších prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potencionální riziko pro člověka není známo. Na základě výsledků studií na zvířatech a mechanismu účinku se azacitidin nemá podávat během těhotenství, zejména během prvního trimestru, není-li to nezbytně nutné. V každém individuálním případě je nutné zvážit přínos léčby s možným rizikem pro plod.

Kojení

Není známo, zda se azacitidin nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Vzhledem k potenciálním závažným nežádoucím účinkům na kojené dítě je kojení během léčby azacitidinem kontraindikováno.

Fertilita

Údaje o účincích azacitidinu na fertilitu člověka nejsou k dispozici. U zvířat byly dokumentovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3). Před zahájením léčby se mužům doporučuje, 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 či obsluhovat stroje. Při podávání azacitidinu byla hlášena únava. Proto se doporučuje opatrnost při řízení nebo obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí 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 anemii (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), trombocytopenii (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 %) včetně trombocytopenie, neutropenie a leukopenie (obvykle stupně 3–4), gastrointestinální příhody (60,6 %) zahrnující nauzeu, zvracení (obvykle stupně 1–2) nebo reakce v místě vpichu 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 léčebné skupině s azacitidinem zahrnují febrilní neutropenii (25,0 %), pneumonii (20,3 %) a pyrexii (10,6 %). Další, méně často hlášené závažné nežádoucí účinky v léčebné skupině s azacitidinem zahrnují sepsi (5,1 %), anemii (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).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka 1 níže obsahuje nežádoucí účinky související s léčbou azacitidinem zaznamenané v hlavních klinických studiích s MDS a AML a z postmarketingového sledování.

Frekvence 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 frekvencí 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 z postmarketingu)

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Infekce a infestace	Pneumonie* (zahrnující bakteriální, virovou a mykotickou) Nazofaryngitida	Seps* (zahrnující bakteriální, virovou a mykotickou) Neutropenická seps* Infekce dýchacích cest (včetně horních cest a bronchitidy) Infekce močových cest Celulitida Divertikulitida Orální mykotická infekce Sinusitida Faryngitida Rinitida			Nekrotizující fasciitida*

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
		Herpes simplex Kožní infekce			
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cysty a polypy)					Diferenciační syndrom ^{*,a}
Poruchy krve a lymfatického systému	Febrilní neutropenie* Neutropenie, Leukopenie Trombocytopenie, Anemie	Pancytopenie* Selhání kostní dřeně			
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivní reakce		
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexi 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 spojivek			
Srdeční poruchy		Perikardiální výpotek	Perikarditida		
Cévní poruchy		Hypotenze* Hypertenze Ortostatická hypotenze Hematom			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe Epistaxe	Pleuralní efuze Námahová dyspnoe Faryngolaryngeální bolest		Intersticiální plicní onemocnění	
Gastrointestinální poruchy	Průjem Zvracení Zácpa Nauzea Bolest břicha (zahrnuje bolest horní části 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		

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Petechie Svědění (včetně generalizovaného) Vyrážka, Ekchymóza	Purpura Alopecie Kopřivka Erytém Makulární vyrážka	Akutní febrilní neutrofilní dermatóza Pyoderma gangrenosum		Kožní vaskulitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie Muskuloskeletální bolest (včetně zad, kostí, bolest v končetině)	Svalové křeče 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 vpichu injekce, Bolest v místě vpichu injekce, Reakce v místě vpichu injekce (nespecifikovaná)	Podlitina Hematom Indurace Vyrážka Pruritus Zánět Změna barvy kůže Tvorba uzlíků a krvácení (v místě vpichu) Malátnost Zimnice Krvácení v místě katétru		Nekróza v místě vpichu	
Vyšetření	Pokles tělesné hmotnosti				

* = vzácně byly hlášeny případy s fatálním koncem

^a = viz bod 4.4

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hematologické nežádoucí účinky

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

Většina nežádoucích účinků týkajících se kůže a podkoží souvisela s místem vpichu 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. Nežádoucí účinky podkoží, jako je vyrážka/zánět/svědění v místě vpichu 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 vpichu injekce. Z postmarketingu byly při podávání azacitidinu hlášeny infekce měkkých tkání, zahrnující infekční celulitidu (flegmóna) a nekrotizující fasciitidu, které ve vzácných případech vedly k úmrtí. Informace jak zvládat nežádoucí účinky infekčního charakteru jsou uvedeny výše v odstavci 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 metastazujícím onemocněním byl vzácně v průběhu léčby azacitidinem zaznamenán 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 leukémií léčenou azacitidinem (viz bod 4.4).

Starší populace

K dispozici je pouze omezené množství informací o použití 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 leukémií (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 příhody, včetně anémie, trombocytopenie a febrilní neutropenie a gastrointestinální příhody, včetně zácpy a zvracení.

U tří (3) subjektů došlo v rámci léčby k náhlé příhodě, která vedla k přerušení podávání léčiva (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).

Vsich 7 pacientů se setkala s alespoň 1 nežádoucí příhodou související s léčbou. Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami byly neutropenie, nauzea, leukopenie, trombocytopenie, průjem a zvýšená alaninaminotransferáza (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 národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Během klinických studií byl zaznamenán jeden případ předávkování azacitidinem. U pacienta se objevil průjem, nauzea a zvracení po podání jedné intravenózní dávky přibližně 290 mg/m², což je téměř 4x více než je doporučená počáteční dávka.

V případě předávkování je potřeba u pacienta sledovat krevní obraz, je-li to nezbytné podat podpurnou léčbu. V případě předávkování azacitidinem není známé specifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Předpokládá se, že antineoplastické účinky azacitidinu jsou uskutečňovány více mechanismy, včetně cytotoxicity na abnormální hematopoetické buňky v kostní dřeni a hypomethylace 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 mohou mít za následek opětovnou expresi genů a obnovení tumor-supresních funkcí vůči nádorovým buňkám. Relativní význam hypomethylace DNA oproti cytotoxicitě nebo jiným účinkům azacitidinu na klinické výsledky nebyl stanoven.

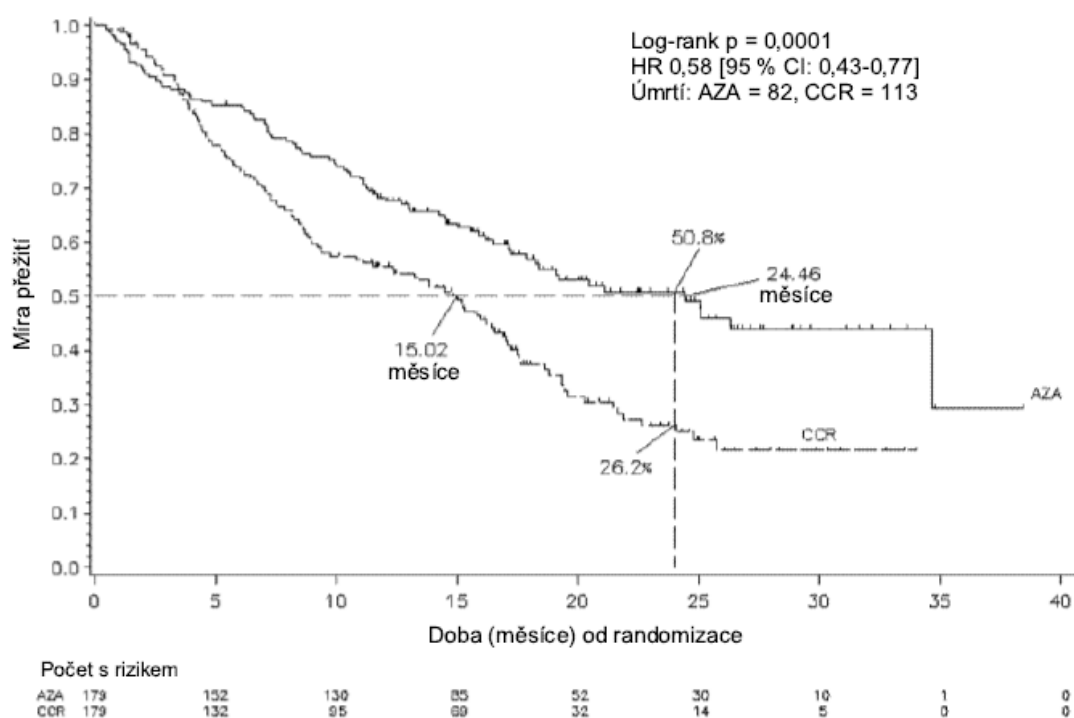
Klinická účinnost a bezpečnost

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 anemii s nadbytkem blastů (Refractory Anaemia with Excess Blasts, RAEB), refrakterní anemii s nadbytkem blastů v transformaci (Refractory Anaemia with Excess Blasts in Transformation, RAEB-T) a modifikovanou chronickou myelomonocytovou 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 lékaři předrozděleni 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 podle původního léčebného záměru (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 rizik pro léčebný efekt byl 0,58 (95% CI: 0,43; 0,77). Četnost dvouletého přežívání byla 50,8 % u pacientů léčených azacitidinem oproti 26,2 % u pacientů léčených CCR (p < 0,0001).



AZA = azacitidin; CCR = konvenční režimy léčby; CI = interval spolehlivosti (confidence interval); HR = poměr rizik (hazard ratio)

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 kontrolní skupině.

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), která 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 procento 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 podle původního léčebného záměru (ITT) ve studii AZA-AML-001 (pro schválenou indikaci viz bod 4.1).

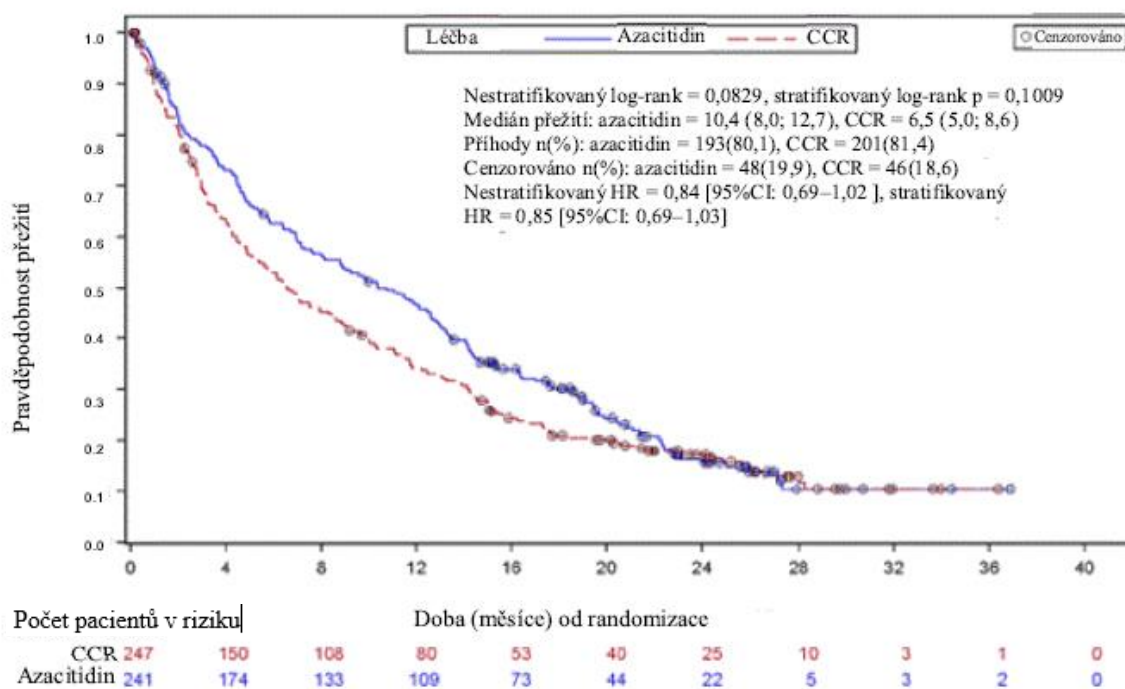
Účinnost a bezpečnost azacitidinu byly studovány v mezinárodní, multicentrické, kontrolované, otevřené studii fáze 3 s paralelními skupinami u pacientů ve věku 65 let a více, u kterých byla nově diagnostikovaná AML *de novo* nebo sekundární AML s > 30 % blastů v kostní dřeni podle klasifikace WHO, kteří 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 lékaři předrozděleni 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 nepříznivý rizikový profil cytogenetických abnormalit. Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii byla celková doba přežití.

Azacitidin byl podáván v subkutánní dávce 75 mg/m²/den po dobu 7 dnů, po kterých následovalo období bez podávání přípravku 21 dnů (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 % AML se změnami spojenými s myelodysplazií, 4,1 % myeloidní novotvary spojené s terapií a 2,9 % 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 přežívání 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 (≤ 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 rizik celkové doby přežití statistické významnosti, včetně pacientů s nepříznivým cytogenetickým rizikovým profilem, 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 nekompletním 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 přežití byl také prokázán u pacientů, kteří nedosáhli úplné odpovědi u azacitidinu ve srovnání s CCR.

Léčba azacitidinem vedla ke zlepšení krevního obrazu v periferní krvi a ke snížení potřeby transfuze 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 krevních destiček (počet > 100 x 10⁹/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 zkreslující 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 poměrně přibližně 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* získaných údajů se metabolismus azacitidinu nezdá být zprostředkován izoenzymy cytochromu P450 (CYP), UDP-glukuronosyltransferázou (UGT), sulfotransferázou (SULT) a 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 se rychle odstraňuje z plazmy s průměrným poločasem eliminace (t_{1/2}) 41 ± 8 minut po subkutánním podání. Po subkutánním podání 75 mg azacitidinu/m² jednou denně po dobu 7 dnů 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 populace

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. Geometrická průměrná hodnota C_{max} byla 1797,5 a 1066,3 ng/ml, a geometrická průměrná hodnota AUC_{0-∞} byla 606,9 a 240,2 ng-h/ml v daném pořadí u pacientů s MDS a JMML. Geometrická průměrná hodnota distribučního objemu u subjektů s MDS byla 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}.

Geometrická průměrná hodnota t_{1/2} byla 0,4 a 0,3 hodiny a geometrická průměrná hodnota clearance byla 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. Průměrná hodnota C_{max} a AUC_{0-t} azacitidinu byla podobná 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 myší odhalily 44% četnost nitroděložní embryonální odúmrti (zvýšená resorpce) po jedné intraperitoneální injekci azacitidinu během organogeneze. Byly zjištěny vývojové abnormality mozku u myší 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, gastroschíza, edém, abnormality žeber).

Podání azacitidinu myším samcům před pářením s neléčenými samicemi mělo za následek snížení fertility a ztrátu potomstva během následného zárodečného 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 přípravek Azacitidine Kabi rekonstituován nechlazenou vodou pro injekci, pak byla prokázána chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím rekonstituovaného léčivého přípravku po dobu 60 minut při teplotě 25 °C a po dobu 8 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, a dále po dobu 30 minut při teplotě 25 °C.

Dobu použitelnosti rekonstituovaného léčivého přípravku je možné prodloužit rekonstitucí chlazenou (2 °C až 8 °C) vodou pro injekci. Jestliže byl přípravek Azacitidine Kabi rekonstituován chlazenou (2 °C až 8 °C) vodou pro injekci, byla prokázána chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím rekonstituovaného léčivého přípravku po dobu 22 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, a dále po dobu 30 minut při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele, a normálně doba nemá být delší než 8 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C po rekonstituci nechlazenou vodou pro injekci, nebo 22 hodin 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 čirého, bezbarvého tubicového skla třídy I se zátkou z chlorbutylové (Lyo) pryže a uzavřené hliníkovým odtrhovacím uzávěrem. Každá injekční lahvička je obalena smrštitelnou plastovou fólií.

Velikost balení: 1 injekční lahvička v krabičce

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Doporučení pro bezpečné zacházení

Přípravek Azacitidine Kabi je cytotoxický léčivý přípravek a stejně jako u jiných potenciálně toxických látek je třeba při manipulaci s azacitidinem a přípravě suspenze postupovat s opatrností. Mají být aplikovány postupy pro správnou 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, důkladně je vypláchněte vodou.

Postup rekonstituce

Přípravek Azacitidine Kabi 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 v bodě 6.3.

1. Je třeba si připravit následující pomůcky:
injekční lahvičku (lahvičky) s azacitidinem, 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. Vpíchněte jehlu stříkačky 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 zakalená suspenze. Po rekonstituci obsahuje jeden ml suspenze 25 mg azacitidinu (100 mg/4 ml). Rekonstituovaný přípravek je homogenní, zakalená 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 nemají používat pro podání léčivého přípravku po rekonstituci.
5. Očistěte pryžový uzávěr a vpíchněte do injekční lahvičky novou stříkačku s jehlou. Injekční lahvičku je třeba otočit dnem vzhůru. Ujistěte se, že špička jehly je pod hladinou suspenze. Natáhněte píst zpět a odeberte množství léčivého přípravku potřebné pro správnou 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 dosáhnout teploty přibližně 20 °C – 25 °C. Pokud je uplynulá doba delší než 30 minut, suspenze se musí odpovídajícím způsobem zlikvidovat a připravit nová. Při resuspendaci otáčejte rázně stříkačku mezi dlaněmi, až vznikne jednolitá zakalená suspenze. Pokud suspenze obsahuje velké částice nebo sraženiny, musí se zlikvidovat.

Vypočet 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 vypočtu jednotlivé dávky azacitidinu na základě průměrné hodnoty BSA 1,8 m².

<u>Dávka mg/m²</u> <i>(% doporučené počáteční dávky)</i>	<u>Celková dávka</u> <u>vycházející z BSA</u> <u>1,8 m²</u>	<u>Potřebný počet</u> <u>injekčních lahviček</u>	<u>Celkový potřebný objem</u> <u>rekonstituované suspenze</u>
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 přípravek Azacitidine Kabi se podává subkutánní injekcí (vpíchněte jehlu pod úhlem 45–90°) za použití jehly o velikosti 25 G do horní části paže, stehna nebo 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/23/1777/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 05. 01. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Azacitidine Kabi 25 mg/ml prášek pro injekční suspenzi
azacitidin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol (E 421)

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

prášek pro injekční suspenzi
1 injekční lahvička – 100 mg

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému použití.
Před podáním suspenzi rázně protřepejte.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxické

8. POUŽITELNOST

EXP

Přečtěte si příbalovou informaci o době použitelnosti rekonstituovaného léčivého přípravku.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1777/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2 D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Azacitidine Kabi 25 mg/ml prášek pro injekční suspenzi
azacitidin
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

100 mg

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Azacitidine Kabi 25 mg/ml prášek pro injekční suspenzi azacitidin

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Azacitidine Kabi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Azacitidine Kabi používat
3. Jak se přípravek Azacitidine Kabi používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Azacitidine Kabi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Azacitidine Kabi a k čemu se používá

Co je přípravek Azacitidine Kabi

Přípravek Azacitidine Kabi je určený k léčbě nádorových onemocnění (rakoviny), patří do skupiny léků zvaných „antimetabolity“. Tento léčivý přípravek obsahuje léčivou látku azacitidin.

K čemu se přípravek Azacitidine Kabi používá

Tento léčivý přípravek se používá u dospělých, kteří nemohou podstoupit transplantaci kmenových buněk, k léčbě:

- myelodysplastického syndromu (MDS) vyššího rizika.
- chronické myelomonocytární leukemie (CMML).
- akutní myeloidní leukemie (AML).

Tato onemocnění postihují kostní dřeň a mohou způsobovat problémy s normální tvorbou krevních buněk.

Jak přípravek Azacitidine Kabi působí

Přípravek Azacitidine Kabi působí tak, že zabráňuje růstu nádorových buněk. Azacitidin se stává součástí genetického materiálu buněk (ribonukleové kyseliny (RNA) a deoxyribonukleové kyseliny (DNA)). Pravděpodobně působí tak, že mění způsob, jakým buňka zapíná a vypíná geny a také tím, že narušuje tvorbu nové RNA a DNA. Předpokládá se, že tyto účinky upravují problémy se zráním a růstem mladých krvinek v kostní dřeni, které způsobují myelodysplastické poruchy, a zabíjejí nádorové buňky při leukemii.

Informujte se u svého lékaře nebo zdravotní sestry, pokud máte jakékoliv otázky týkající se působení přípravku Azacitidin Kabi nebo toho, proč Vám byl tento léčivý přípravek předepsán.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Azacitidine Kabi používat

Nepoužívejte přípravek Azacitidine Kabi

- jestliže jste alergický(á) na azacitidin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

- jestliže máte pokročilou rakovinu jater.
- jestliže kojíte.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Azacitidine Kabi se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže máte nízký počet krevních destiček, červených nebo bílých krvinek.
- jestliže máte onemocnění ledvin.
- jestliže máte onemocnění jater.
- jestliže jste se v minulosti léčil(a) se srdcem, prodělal(a) srdeční infarkt, nebo jste měl(a) onemocnění plic.

Přípravek Azacitidine Kabi může způsobit závažnou alergickou reakci nazývanou “diferenciační syndrom” (viz bod 4).

Krevní testy

Před zahájení léčby přípravkem Azacitidine Kabi a před zahájením každého léčebného období (cyklu) Vám budou provedeny krevní testy. Tím se kontroluje, zda máte dostatek krvinek a zda játra a ledviny správně fungují.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek se nedoporučuje používat u dětí a dospívajících mladších 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Azacitidine Kabi

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek Azacitidine Kabi může mít vliv na účinek jiných léků. Stejně tak jiné léčivé přípravky mohou mít vliv na účinek přípravku Azacitidine Kabi.

Těhotenství, kojení a plodnost

Těhotenství

Přípravek Azacitidine Kabi se nemá používat během těhotenství, protože může být škodlivý pro dítě. Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte používat účinnou metodu antikoncepce během léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby přípravkem Azacitidine Kabi. Ihned informujte svého lékaře, pokud otěhotníte během léčby.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Kojení

Během používání přípravku Azacitidine Kabi nesmíte kojit. Není známo, zda se tento přípravek vylučuje do lidského mateřského mléka.

Plodnost

Muži nesmí počít dítě během léčby přípravkem Azacitidine Kabi. Muži musí během léčby a ještě 3 měsíce po ukončení léčby přípravkem Azacitidine Kabi používat účinnou formu antikoncepce.

Informujte se u svého lékaře o možnosti uchování spermatu před zahájením léčby.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříďte nebo neobsluhujte žádné stroje nebo nástroje, jestliže pocítíte nežádoucí účinky jako je únava.

3. Jak se přípravek Azacitidine Kabi používá

Před podáním přípravku Azacitidine Kabi Vám lékař na začátku každého léčebného cyklu podá jiný léčivý přípravek, aby zabránil pocitu na zvracení a zvracení.

- Doporučená dávka je 75 mg/m² plochy povrchu těla. Lékař rozhodne o dávce léčivého přípravku pro Vás, na základě Vašeho zdravotního stavu, tělesné výšky a tělesné hmotnosti. Lékař bude sledovat vývoj a dle potřeby může změnit dávkování.
- Léčivý přípravek Azacitidine Kabi je podáván každý den po dobu jednoho týdne, poté následuje 3týdenní období bez podávání přípravku. Tento „léčebný cyklus“ se bude opakovat každé 4 týdny. Obvykle budete dostávat alespoň 6 léčebných cyklů.

Tento léčivý přípravek Vám podá lékař nebo zdravotní sestra injekcí pod kůži (subkutánně). Může být podáván pod kůži do stehna, břicha nebo do horní části paže.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto léku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Okamžitě informujte lékaře, jestli se u Vás vyskytne kterýkoli z těchto nežádoucích účinků:

- **Ospalost, třes, žloutenka, nadýmání a snadná tvorba podlitin.** Mohou to být příznaky selhání jater a mohou být život ohrožující.
- **Otoky nohou a chodidel, bolest zad, snížené močení, zvýšená žízeň, rychlý pulz, pocit na zvracení, zvracení, snížená chuť k jídlu, pocit zmatenosti, neklidu nebo vyčerpání.** Mohou to být příznaky selhání ledvin a mohou být život ohrožující.
- **Horečka.** Může být způsobena infekcí v důsledku nízkého počtu bílých krvinek, což může být život ohrožující.
- **Bolest na hrudi nebo dušnost, která může být doprovázena horečkou.** Může to být způsobeno infekcí plic nazývanou „pneumonie“ a může to být život ohrožující.
- **Krvácení.** Přítomnost krve ve stolici z důvodu krvácení do žaludku nebo do střeva, krvácení do mozku. To může být příznakem nízkého počtu krevních destiček.
- **Obtíže s dýcháním, otok rtů, svědění nebo vyrážka.** To může být způsobeno alergickou (hypersenzitivní) reakcí.

Další nežádoucí účinky jsou:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u více než 1 pacienta ze 10)

- Snížený počet červených krvinek (anémie). Můžete se cítit unavený(á) a slabý(á).
- Snížený počet bílých krvinek. To může být doprovázeno horečkou. Jste také náchylnější k infekci.
- Nízký počet krevních destiček (trombocytopenie). Jste náchylnější ke krvácení a tvorbě podlitin.
- Zápcha, průjem, pocit na zvracení, zvracení.
- Zápal plic (pneumonie).
- Bolest na hrudi, dušnost.
- Únava (vyčerpání).
- Reakce v místě vpichu injekce včetně zarudnutí, bolesti a kožní reakce.
- Ztráta chuti k jídlu.
- Bolest kloubů.
- Podlitina.
- Vyrážka.
- Červené nebo purpurové skvrny pod kůží.

- Bolest břicha.
- Svědění.
- Horečka.
- Podráždění nosu nebo hrdla.
- Závrať.
- Bolest hlavy.
- Potíže se spánkem (nespavost).
- Krvácení z nosu (epistaxe).
- Bolest svalů.
- Slabost (astenie).
- Ztráta tělesné hmotnosti.
- Nízká hodnota draslíku v krvi.

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 pacienta ze 10)

- Nitrolební krvácení.
- Infekce krve způsobená bakteriemi (seps). To může být způsobeno nízkou hladinou bílých krvinek.
- Selhání kostní dřeně. To může způsobit nízké hladiny červených, bílých krvinek a krevních destiček.
- Určitý druh anémie, kdy je snížen počet červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček.
- Močová infekce.
- Virová infekce způsobující opary (herpes).
- Krvácení z dásní, krvácení do žaludku nebo střev, krvácení z konečníku způsobené hemoroidy (hemoroidální krvácení), krvácení do oka, podkožní krvácení nebo krvácení do kůže (modřina).
- Krev v moči.
- Vředy v ústech nebo na jazyku.
- Změny kůže v místě vpichu injekce. To může zahrnovat otok, zatvrdnutí, podlitinu, krvácení do kůže (modřina), vyrážka, svědění, změny barvy kůže.
- Zarudnutí kůže.
- Infekce kůže (infekční celulitida).
- Infekce v nose a v krku, nebo bolest v hrdle.
- Bolest v nose nebo rýma nebo zánět vedlejších nosních dutin (sinusitida).
- Vysoký nebo nízký krevní tlak (hypertenze nebo hypotenze).
- Dušnost při pohybu.
- Bolest v krku a v oblasti hlasivek.
- Porucha trávení.
- Netečnost (letargie).
- Celkový pocit nemoci.
- Úzkost.
- Zmatenost.
- Ztráta vlasů.
- Selhání ledvin.
- Nedostatek vody v těle (dehydratace).
- Bílý povlak pokrývající jazyk, vnitřní stranu tváře a někdy patro dutiny ústní, dásně a mandle (plísňová infekce v dutině ústní).
- Mdloby.
- Pokles krevního tlaku ve vzprámené poloze (ortostatická hypotenze) vedoucí k závratí při vstávání nebo zvedání do sedu.
- Spavost, ospalost (somnia).
- Krvácení v souvislosti se zavedeným katétre (cévkou).
- Onemocnění postihující střeva, které může vést k horečce, zvracení a bolestem břicha (zánět střevních výčhlípek).
- Tekutina kolem plic (pleurální výpotek).

- Třesavka (zimnice).
- Svalové křeče.
- Vyvýšená svědivá vyrážka na kůži (kopřivka).
- Hromadění tekutiny kolem srdce (výpotek v osrdečníku).

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 pacienta ze 100)

- Alergická (hypersenzitivní) reakce.
- Třes.
- Selhání jater.
- Velké, tmavě modré, vystouplé, bolestivé skvrny na kůži doprovázené horečkou.
- Bolestivé vředy na kůži (pyoderma gangrenosum).
- Zánět osrdečníku (perikarditida).

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 pacienta ze 1 000)

- Suchý kašel.
- Bezbolestné otoky konečků prstů (paličkovité prsty).
- Syndrom nádorového rozpadu - metabolické komplikace, které se mohou objevit v průběhu léčby nádorového onemocnění, někdy se objevují i bez léčby. Tyto komplikace jsou způsobené produktem odumírajících nádorových buněk a mohou zahrnovat následující: změny chemického složení krve, zvýšené hodnoty draslíku, fosforu, kyseliny močové a snížené hodnoty vápníku v krvi, což vede ke změnám funkce ledvin, srdečního rytmu, epileptickým záchvatům/křečím a někdy k úmrtí.

Není známo (z dostupných údajů četnost nelze určit)

- Infekce hlubších vrstev kůže, která se rychle šíří, přičemž dochází k poškození kůže a tkáně, a která může být život ohrožující (nekrotizující fascitida).
- Závažná imunitní reakce (diferenciační syndrom), která může způsobit horečku, kašel, dýchací obtíže, vyrážku, snížené množství moči, nízký krevní tlak (hypotenzi), otoky paží nebo nohou a rychlý přírůstek tělesné hmotnosti.
- Zánět krevních cév v kůži, který může vyústit ve vyrážku (kožní vaskulitida).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Azacitidine Kabi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky a na krabici. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Lékař, lékárník či zdravotní sestra jsou zodpovědní za uchovávání přípravku Azacitidine Kabi. Jsou také zodpovědní za přípravu a za správnou likvidaci nespotřebovaného přípravku Azacitidine Kabi.

Neotevřené injekční lahvičky tohoto přípravku - nevyžadují žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Při okamžitém použití

Jakmile je suspenze připravena, má být podána do 60 minut.

Při pozdějším použití

Jestliže je suspenze přípravku Azacitidine Kabi připravována za použití nechlazené vody pro injekci, musí se suspenze okamžitě po přípravě umístit do chladničky (2 °C – 8 °C) a zde je možné ji uchovávat maximálně po dobu 8 hodin.

Jestliže je suspenze přípravku Azacitidine Kabi připravována za použití chlazené (2 °C – 8 °C) vody pro injekci, suspenze musí být okamžitě umístěna do chladničky (2 °C – 8 °C) a zde je možné ji uchovávat maximálně po dobu 22 hodin.

Před podáním se má suspenze nechat stát po dobu až 30 minut, aby dosáhla pokojové teploty (20 °C – 25 °C).

Jsou-li v suspenzi přítomné velké částice, suspenze musí být zlikvidována.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Azacitidine Kabi obsahuje

- Léčivou látkou je azacitidin. Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg azacitidinu. Po rekonstituci se 4 ml vody pro injekci obsahuje rekonstituovaná suspenze 25 mg/ml azacitidinu.
- Další složkou je mannitol (E 421).

Jak přípravek Azacitidine Kabi vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Azacitidine Kabi 25 mg/ml prášek pro injekční suspenzi je bílý až téměř bílý prášek nebo koláč a dodává se ve skleněných injekčních lahvičkách.

Jedno balení obsahuje jednu injekční lahvičku v krabičce.

Držitel rozhodnutí o registraci

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

Výrobce

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg,
Německo

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Doporučení pro bezpečné zacházení

Přípravek Azacitidine Kabi je cytotoxický léčivý přípravek a jako u jiných potenciálně toxických látek je třeba při manipulaci s azacitidinem a přípravě suspenze postupovat s opatrností. 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, důkladně je vypláchněte vodou.

Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny níže (viz "Postup rekonstituce").

Postup rekonstituce

Přípravek Azacitidine Kabi 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. Vpíchněte jehlu stříkačky 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 zakalená suspenze. Po rekonstituci obsahuje jeden ml suspenze 25 mg azacitidinu (100 mg/4 ml). Rekonstituovaný přípravek je homogenní, zakalená 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 nemají používat pro podání léčivého přípravku po rekonstituci.
5. Očistěte pryžový uzávěr a vpíchněte do injekční lahvičky novou stříkačku s jehlou. Injekční lahvičku je třeba otočit dnem vzhůru. Ujistěte se, že špička jehly je pod hladinou suspenze. Natáhněte píst zpět a odeberte množství léčivého přípravku potřebné pro správnou 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 dosáhnout teploty přibližně 20 °C – 25 °C. Pokud je uplynulá doba delší než 30 minut, suspenze se musí odpovídajícím způsobem zlikvidovat a připravit nová. Při resuspendaci otáčejte rázně stříkačku mezi dlaněmi, až vznikne jednolitá zakalená suspenze. Pokud suspenze obsahuje velké částice nebo sraženiny, musí se zlikvidovat.

Uchovávání rekonstituovaného přípravku

K okamžitému použití

Suspenzi přípravku Azacitidine Kabi je možné připravit těsně před použitím, ale rekonstituovaná suspenze se musí aplikovat během 60 minut. Pokud je uplynulá doba delší než 60 minut, rekonstituovaná suspenze se musí odpovídajícím způsobem zlikvidovat a připravit nová.

Pro pozdější použití

Jestliže je k rekonstituci použita nechlazená voda pro injekci, musí se rekonstituovaná suspenze okamžitě uchovat v chladničce (2 °C až 8 °C). Zde je možné ji uchovávat maximálně po dobu 8 hodin. Pokud je uplynulá doba uchovávání v chladničce delší než 8 hodin, suspenze se musí odpovídajícím způsobem zlikvidovat a připravit nová.

Jestliže je k rekonstituci použita chlazená (2 °C až 8 °C) voda pro injekci, musí se rekonstituovaná suspenze okamžitě uchovat v chladničce (2 °C až 8 °C). Zde je možné ji uchovávat maximálně po dobu 22 hodin. Pokud je uplynulá doba uchovávání v chladničce delší než 22 hodin, suspenze se musí odpovídajícím způsobem zlikvidovat a připravit nová.

Před podáním se má stříkačka naplněná rekonstituovanou suspenzí nechat po dobu až 30 minut dosáhnout teploty přibližně 20 °C – 25 °C. Pokud je uplynulá doba delší než 30 minut, suspenze se musí odpovídajícím způsobem zlikvidovat a připravit nová.

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.

<u>Dávka mg/m²</u> <u>(% doporučené počáteční</u> <u>dávky)</u>	<u>Celková dávka</u> <u>vycházející z BSA 1,8 m²</u>	<u>Potřebný počet</u> <u>injekčních lahviček</u>	<u>Celkový potřebný objem</u> <u>rekonstituované suspenze</u>
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

Po rekonstituci suspenzi nefiltrujte.

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