

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Azacidin Kabi 25 mg/ml prašek za suspenzijo za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 100 mg azacidina. Po rekonstituciji vsebuje 1 ml suspenzije 25 mg azacidina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za suspenzijo za injiciranje

Bel do skoraj bel prašek ali pogača.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Azacidin Kabi je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov, ki niso primerni za presaditev krvotvornih matičnih celic (HSCT - Hematopoietic Stem Cell Transplantation) s/z:

- mielodisplastičnimi sindromi (MDS - MyeloDysplastic Syndromes) opredeljenimi z vmesno stopnjo 2 ali veliko stopnjo tveganja po Mednarodnem prognostičnem sistemu ocenjevanja (IPSS - International Prognostic Scoring System),
- kronično mielomonocitno levkemijo (CMML - Chronic MyeloMonocytic Leukaemia) z 10–29 % blastnih celic kostnega mozga brez mieloproliferativne bolezni,
- akutno mieloično levkemijo (AML - Acute Myeloid Leukaemia) z 20-30 % blastnih celic in displazijo več celičnih linij po razvrstitvi Svetovne zdravstvene organizacije (SZO),
- AML z > 30 % blastnih celic v kostnem mozgu po razvrstitvi SZO.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z azacidinom mora uvesti in spremljati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo kemoterapevtskih zdravil. Bolnikom je treba pred začetkom kemoterapije dati antiemetike proti navzei in bruhanju.

Odmerjanje

Priporočen začetni odmerek za prvi cikel zdravljenja je za vse bolnike, ne glede na izhodiščne hematološke laboratorijske vrednosti, 75 mg/m² površine telesa (BSA - Body Surface Area), injicirano subkutano enkrat na dan 7 dni, čemur sledi 21-dnevno obdobje mirovanja brez dajanja zdravila (28-dnevni cikel zdravljenja).

Priporočeno je, da se bolnike zdravi vsaj 6 ciklov. Zdravljenje je treba nadaljevati tako dolgo, dokler bolniku koristi ali bolezen ne napreduje.

Pri bolnikih je treba spremljati hematološki odziv/toksičnost in nefrotoksičnost (glejte poglavje 4.4). Kot je opisano spodaj, bo morda treba začetek naslednjega cikla prestaviti (zakasniti) ali odmerek zmanjšati.

Zdravilo Azacitidin Kabi ni zamenljivo s peroralnim azacitidinom. Zaradi razlik v izpostavljenosti se priporočila glede velikosti odmerka in razporeda odmerjanja za peroralni azacitidin razlikujejo od tistih za azacitidin za injiciranje. Zdravstvenim delavcem se priporoča, da preverijo ime zdravila, odmerek in način uporabe.

Laboratorijski testi

Pred začetkom zdravljenja in pred vsakim ciklom zdravljenja je treba opraviti teste delovanja jeter in določiti vrednosti serumskega kreatinina in serumskega bikarbonata. Pred začetkom zdravljenja je treba pridobiti celotno krvno sliko in po potrebi spremljati odziv in toksičnost, najmanj pa pred vsakim ciklom zdravljenja.

Prilagoditev odmerka zaradi hematološke toksičnosti

Hematološka toksičnost je opredeljena kot najnižje število celic (najnižja točka) v zadevnem ciklu, če je število trombocitov $\leq 50,0 \times 10^9/l$ in/ali je absolutno število nevtrofilcev (ANC - Absolute Neutrophil Count) $\leq 1 \times 10^9/l$.

Obnovitev (vrnitev na normalne vrednosti) je opredeljena kot porast celične linije/celičnih linij, pri katerih so opazili hematološko toksičnost za vsaj polovico absolutne razlike med številom v najnižji točki in izhodišnim številom plus število v najnižji točki (tj. število krvnih celic ob obnovitvi \geq število v najnižji točki + $(0,5 \times [\text{izhodiščno število} - \text{število v najnižji točki}])$).

Bolniki, pri katerih pred prvim zdravljenjem izhodiščno število krvnih celic ni bilo zmanjšano (tj. število levkocitov $\geq 3,0 \times 10^9/l$ in ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ter trombocitov $\geq 75,0 \times 10^9/l$)

Če se po zdravljenju z azacitidinom opazi hematološka toksičnost, je treba naslednji cikel zdravljenja prestaviti do obnovitve števila trombocitov in ANC. Če pride do obnovitve v 14 dneh, odmerka ni treba prilagajati. Če v 14 dneh ne pride do obnovitve, je treba odmerek zmanjšati v skladu s spodnjo razpredelnico. Po spremembi odmerka mora biti dolžina cikla ponovno 28 dni.

Število v najnižji točki na cikel		Odmerek v naslednjem ciklu, če ni obnovitve* v 14 dneh (%)
ANC ($\times 10^9/l$)	Trombociti ($\times 10^9/l$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50 %
$> 1,0$	$> 50,0$	100 %

*Obnovitev = število \geq število v najnižji točki + $(0,5 \times [\text{izhodiščno število} - \text{število v najnižji točki}])$

Bolniki, pri katerih je bilo pred prvim zdravljenjem zmanjšano izhodiščno število krvnih celic (tj. število levkocitov $< 3,0 \times 10^9/l$ ali ANC $< 1,5 \times 10^9/l$ ali trombocitov $< 75,0 \times 10^9/l$)

Po zdravljenju z azacitidinom se naslednjega cikla ne sme prestaviti in odmerka prilagajati, če je zmanjšanje števila levkocitov ali ANC ali trombocitov ≤ 50 % od stanja pred zdravljenjem ali če je zmanjšanje večje kot 50 %, vendar s sočasnim izboljšanjem v diferenciaciji katerekoli celične linije.

Če je zmanjšanje števila levkocitov ali ANC ali trombocitov večje od 50 % od stanja pred zdravljenjem in ni izboljšanja v diferenciaciji celične linije, je treba naslednji cikel zdravljenja z azacitidinom prestaviti do obnovitve števila trombocitov in ANC. Če pride do obnovitve v 14 dneh, ni treba prilagajati odmerka. Če v 14 dneh ne pride do obnovitve, je treba določiti celularnost kostnega mozga. Če je celularnost kostnega mozga > 50 %, ni treba prilagajati odmerka. Če je celularnost kostnega mozga ≤ 50 %, je treba zdravljenje preložiti in odmerek zmanjšati v skladu s spodnjo razpredelnico:

Celularnost kostnega mozga	Odmerek v naslednjem ciklu, če ni obnovitve v 14 dneh po ciklu (%)	
	Obnovitev* ≤ 21 dni	Obnovitev* > 21 dni
15–50 %	100 %	50 %

< 15 %	100 %	33 %
--------	-------	------

*Obnovitev = število \geq število v najnižji točki + (0,5 x [izhodiščno število – število v najnižji točki])

Po spremembi odmerka mora biti dolžina naslednjega cikla ponovno 28 dni.

Posebne skupine

Starejši bolniki

Ni priporočil o posebnih prilagajanjih odmerka za starejše bolnike. Ker je pri starejših bolnikih večja verjetnost zmanjšane ledvične funkcije, je morda koristno spremljati delovanje ledvic.

Bolniki z okvaro ledvic

Azacitidin lahko dajemo bolnikom z okvaro ledvic brez začetne prilagoditve odmerka (glejte poglavje 5.2). Če pride do nepojasnjene zmanjšanja ravni serumskega bikarbonata na manj kot 20 mmol/l, je treba odmerek v naslednjem ciklu zmanjšati za 50 %. Če pride do nepojasnenih zvišanj serumskega kreatinina ali dušika sečnine v krvi za ≥ 2 -krat nad izhodiščnimi vrednostmi in nad zgornjo mejo normalne vrednosti, je treba naslednji cikel preložiti, dokler vrednosti ne postanejo normalne ali izhodiščne, odmerek pa je treba v naslednjem ciklu zdravljenja zmanjšati za 50 % (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro jeter

Formalnih študij pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli (glejte poglavje 4.4). Bolnike s hudo okvaro jeter je treba skrbno spremljati glede morebitnega pojava neželenih dogodkov. Pri bolnikih z okvaro jeter posebne prilagoditve začetnega odmerka pred začetkom zdravljenja niso priporočljive; kasnejše prilagoditve odmerka naj temeljijo na hematoloških laboratorijskih vrednostih. Azacitidin je kontraindiciran pri bolnikih z napredovalo obliko malignih jetrnih tumorjev (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost azacitidina pri otrocih, starih 0–17 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče podati.

Način uporabe

Rekonstituirano zdravilo Azacitidin Kabi je treba injicirati subkutano v nadlaket, stegno ali trebuh. Mesta injiciranja je treba menjavati. Nove injekcije je treba dati vsaj 2,5 cm od prejšnjega mesta injiciranja in nikoli na predel, ki je občutljiv, pordel ali otrdel ali predel s podplutbo.

Suspenzije po rekonstituciji ne smete filtrirati.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Napredovala oblika malignih jetrnih tumorjev (glejte poglavje 4.4).

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hematološka toksičnost

Zdravljenje z azacitidinom je, še zlasti v prvih 2 ciklih, povezano z anemijo, nevtropenijo in trombocitopenijo (glejte poglavje 4.8). Za spremljanje odziva in toksičnosti je po potrebi, vendar ne manj kot pred vsakim ciklom zdravljenja, treba pridobiti celotno krvno sliko. Po dajanju priporočenega odmerka zdravila v prvem ciklu je treba odmerek za naslednje cikle zmanjšati ali uporabo prestaviti na podlagi števila krvnih celic v najnižji točki in hematološkega odziva (glejte poglavje 4.2). Bolnike je treba

opozoriti, da morajo takoj poročati, če se pojavi zvišana telesna temperatura. Bolnike in zdravnike je treba tudi opozoriti, da naj bodo pozorni na znake in simptome krvavitve.

Okvara jeter

Formalnih študij pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli. Pri bolnikih, ki so imeli obširno tumorsko breme zaradi metastatske bolezni, so med zdravljenjem z azacitidinom poročali o progresivni jetrni komi in smrti, še zlasti pri bolnikih z izhodiščnim serumskim albuminom < 30 g/l. Azacitidin je kontraindiciran pri bolnikih z napredovalo obliko malignih jetrnih tumorjev (glejte poglavje 4.3).

Okvara ledvic

Pri bolnikih, zdravljenih z intravensko danim azacitidinom v kombinaciji z drugimi kemoterapevtskimi zdravili so poročali o ledvičnih abnormalnostih, ki so vključevale od zvišanega serumskega kreatinina do ledvične odpovedi in smrti. Poleg tega se je pri 5 osebah s kronično mieloično levkemijo, ki so jih zdravili z azacitidinom in etopozidom, pojavila renalna tubulna acidoza, opredeljena kot znižanje serumskega bikarbonata na < 20 mmol/l v povezavi z alkalnim urinom in hipokaliemijo (serumski kalij < 3 mmol/l). Če pride do nepojasnjene znižanja serumskega bikarbonata (< 20 mmol/l) ali zvišanja serumskega kreatinina ali BUN, je treba odmerek zmanjšati ali preložiti uporabo (glejte poglavje 4.2).

Bolnikom je treba svetovati, naj o oliguriji in anuriji nemudoma obvestijo svojega zdravstvenega delavca.

Čeprav niso opazili klinično pomembnih razlik v pogostnosti neželenih učinkov pri osebah z normalno ledvično funkcijo v primerjavi s tistimi z okvaro ledvic, je treba bolnike z okvaro ledvic skrbno spremljati glede morebitnega pojava toksičnosti, saj se azacitidin in/ali njegovi presnovki primarno izločajo skozi ledvice (glejte poglavje 4.2).

Laboratorijski testi

Pred začetkom zdravljenja in pred vsakim ciklom zdravljenja je treba opraviti teste delovanja jeter in določiti vrednosti serumskega kreatinina in serumskega bikarbonata. Pred začetkom zdravljenja je treba pregledati celotno krvno sliko in po potrebi, najmanj pa pred vsakim ciklom zdravljenja, spremljati odziv in toksičnost, glejte tudi poglavje 4.8.

Bolezni srca in pljuč

Iz ključnih registracijskih študij (AZA PH GL 2003 CL 001 in AZA-AML-001) so bili izločeni bolniki z anamnezo hudega kongestivnega srčnega popuščanja, klinično nestabilne bolezni srca ali bolezni pljuč, zato varnost in učinkovitost azacitidina pri teh bolnikih nista bili dokazani. Novejši podatki iz klinične študije so pri bolnikih z znano anamnezo kardiovaskularnih ali pljučnih bolezni pri uporabi azacitidina pokazali značilno povišano incidenco srčnih dogodkov (glejte poglavje 4.8), zato je pri predpisovanju azacitidina pri teh bolnikih potrebna previdnost. Razmisliti je treba o kardiopulmonarni oceni pred zdravljenjem in med njim.

Nekrotizirajoči fasciitis

Pri bolnikih, zdravljenih z azacitidinom, so poročali o nekrotizirajočem fasciitisu, vključno s smrtnimi primeri. Pri bolnikih, pri katerih se razvije nekrotizirajoči fasciitis, je treba zdravljenje z azacitidinom ukiniti in takoj začeti ustrezno zdravljenje.

Sindrom tumorske lize

Bolniki s tveganjem za pojav sindroma tumorske lize so bolniki, ki imajo pred zdravljenjem veliko tumorsko breme. Te bolnike je treba skrbno spremljati in uvesti ustrezne previdnostne ukrepe.

Sindrom diferenciacije

Pri bolnikih, ki so prejeli azacitidin za injiciranje, so poročali o primerih sindroma diferenciacije (imenovanem tudi sindrom retinojske kisline). Sindrom diferenciacije je lahko smrten; simptomi in klinični znaki vključujejo dihalno stisko, pljučne infiltrate, zvišano telesno temperaturo, izpuščaj, pljučni edem, periferni edem, hitro pridobivanje telesne mase, plevralne izlive, perikardialne izlive, hipotenzijo in motnje delovanja ledvic (glejte poglavje 4.8). Ob prvem pojavu simptomov ali znakov sindroma diferenciacije je treba razmisliti o i.v. zdravljenju z velikimi odmerki kortikosteroidov in spremljanju hemodinamike. Razmisliti je treba o začasni prekinitvi zdravljenja z azacitidinom za injiciranje, dokler simptomi ne izzvenijo, ob ponovni uvedbi zdravljenja pa je potrebna previdnost.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Podatki *in vitro* kažejo, da presnove azacitidina ne posredujejo izoenzimi citokroma P450 (CYPs), UDPglukuronoziltransferaze (UGTs), sulfotransferaze (SULTs) in glutation S-transferaze (GSTs); zato ni verjetno, da bi prišlo do interakcij, povezanih s temi presnovnimi encimi *in vivo*.

Klinično pomembni zaviralni ali spodbujevalni učinki azacitidina na encime citokroma P450 niso verjetni (glejte poglavje 5.2).

Formalnih kliničnih študij medsebojnega delovanja zdravil z azacitidinom niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati zanesljivo kontracepcijo med zdravljenjem in še najmanj 6 mesecev po zdravljenju. Moške je treba opozoriti, da naj v času zdravljenja ne zaplodijo otroka in da morajo med zdravljenjem in še najmanj 3 mesece po njem uporabljati zanesljivo kontracepcijo.

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi azacitidina pri nosečnicah. Študije na miših so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Na podlagi rezultatov študij na živalih in njegovega mehanizma delovanja se azacitidina ne sme uporabljati med nosečnostjo, še zlasti ne v prvem trimesečju, razen če je to nujno potrebno. V vsakem posameznem primeru je treba pretehtati prednosti zdravljenja glede na možna tveganja za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se azacitidin/presnovki azacitidina izločajo v materino mleko. Zaradi možnih resnih neželenih učinkov pri dojenih otrocih je dojenje med zdravljenjem z azacitidinom kontraindicirano.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu azacitidina na plodnost pri ljudeh. Pri živalih so dokumentirane neželene reakcije pri uporabi azacitidina na plodnost samcev (glejte poglavje 5.3). Bolnikom moškega spola je treba pred začetkom zdravljenja svetovati, da naj gredo na posvet o shranitvi sperme.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Azacitidin ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri uporabi azacitidina so poročali o utrujenosti. Pri vožnji ali upravljanju strojev je zato priporočljiva previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Odrasla populacija z MDS, KMML in AML (20–30 % blastnih celic v kostnem mozgu)

Neželeni učinki, ki so morda ali verjetno povezani z zdravljenjem z azacitidinom, so se pojavili pri 97 % bolnikov.

Najbolj pogosta resna neželena učinka, opažena v ključni študiji (AZA PH GL 2003 CL 001), sta bila febrilna nevtropenija (8,0 %) in anemija (2,3 %), o katerima so poročali tudi v podpornih študijah (CALGB 9221 in CALGB 8921). Drugi resni neželeni učinki v teh 3 študijah so zajemali okužbe, na primer nevtropenično sepso (0,8 %) in pljučnico (2,5 %) (nekatero s smrtnim izidom), trombocitopenijo (3,5 %), preobčutljivostne reakcije (0,25 %) in hemoragične dogodke (npr. možganska krvavitev [0,5 %], gastrointestinalna krvavitev [0,8 %] in intrakranialna krvavitev [0,5 %]).

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali v zvezi z zdravljenjem z azacitidinom, so bile hematološke reakcije (71,4 %) vključno s trombocitopenijo, nevtropenijo in levkopenijo (običajno 3. –4. stopnje), prebavni dogodki (60,6 %) vključno z navzeo, bruhanjem (običajno 1. –2. stopnje), ali reakcije na mestu injiciranja (77,1 %; običajno 1. –2. stopnje).

Odrasla populacija, stara 65 let ali več, z AML z > 30 % blastnih celic v kostnem mozgu

Najpogostejši resni neželeni učinki (≥ 10 %), ki so jih opazili v študiji AZA-AML-001 v skupini zdravljenja z azacitidinom, so vključevali febrilno nevtropenijo (25,0 %), pljučnico (20,3 %), in pireksijo (10,6 %). Drugi resni neželeni učinki v skupini zdravljeni z azacitidinom, o katerih so poročali manj pogosto, so vključevali sepso (5,1 %), anemijo (4,2 %), nevtropenično sepso (3,0 %), okužbe sečil (3,0 %), trombocitopenijo (2,5 %), nevtropenijo (2,1 %), celulitis (2,1 %), omotico (2,1 %) in dispnejo (2,1 %). Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali (≥ 30 %) pri zdravljenju z azacitidinom, so bili gastrointestinalni dogodki, vključno z zaprtjem (41,9 %), navzeo (39,8 %) in drisko (36,9 %; običajno 1. –2. stopnje), splošne težave in spremembe na mestu aplikacije, vključno s pireksijo (37,7 %; običajno 1. –2. stopnje), in hematološki dogodki, vključno s febrilno nevtropenijo (32,2 %) in nevtropenijo (30,1 %; običajno 3. –4. stopnje).

Preglednica neželenih učinkov

Preglednica 1 spodaj vsebuje neželene učinke, povezane z zdravljenjem z azacitidinom, pridobljene iz glavnih kliničnih študij MDS in AML in iz obdobja spremljanja zdravila na tržišču.

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Neželeni učinki so predstavljeni v spodnji preglednici v skladu z največjo pogostnostjo, ki so jo opazili v kateri koli od glavnih kliničnih študij.

Preglednica 1: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih z MDS ali AML, zdravljenih z azacitidinom (klinične študije in poročanja po prihodu zdravila na trg)

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	pljučnica* (vključno z bakterijsko, virusno in glivično), nazofaringitis	sepsa* (vključno z bakterijsko, virusno in glivično) nevtropenična sepsa* okužbe dihalnih poti (vključujejo zgornja dihala in bronhitis) okužba sečil celulitis divertikulitis glivična okužba ust, sinuzitis faringitis rinitis herpes simpleks okužba kože			nekrotizirajoči fasciitis*
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)					sindrom diferenciacije*, a
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	febrilna nevtropenija* nevtropenija levkopenija trombocitopenija anemija	pancitopenija* odpoved kostnega mozga			
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostne reakcije		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija zmanjšan apetit hipokaliemija	dehidracija		sindrom tumorske lize	
Psihiatrične motnje	nespečnost	stanje zmedenosti tesnoba			
Bolezni živčevja	omotica glavobol	intrakranialna krvavitev* sinkopa somnolenca letargija			
Očesne bolezni		očesna krvavitev krvavitev očesne veznice			
Srčne bolezni		perikardialni izliv	perikarditis		
Žilne bolezni		hipotenzija* hipertenzija ortostatska hipotenzija hematom			

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja epistaksa	plevralni izliv dispneja ob naporu faringolaringealna bolečina		intersticijska pljučna bolezen	
Bolezni prebavil	diareja bruhanje zaprtje navzea bolečine v trebuhu (vključuje nelagodje v zgornjem delu prebavil in trebuhu)	krvavitev v prebavila* (vključuje krvavitve v ustih) hemoroidna krvavitev stomatitis krvavitev dlesni dispepsija			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			odpoved jeter* progresivna jetrna koma		
Bolezni kože in podkožja	petehije pruritus (vključuje generalizirani pruritus) izpuščaj ekhimoza	purpura alopecija urtikarija eritem makularni izpuščaj	akutna febrilna nevtrofilna dermatoma gangrenozna pioderma		kožni vaskulitis
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija bolečine v mišicah in kosteh (vključuje bolečine v hrbtu, kosteh in udih)	mišični spazmi mialgija			
Bolezni sečil		odpoved ledvic* hematurija povišanje ravni serumskega kreatinina	renalna tubulna acidoza		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija* utrujenost astenija bolečine v prsnem košu eritem na mestu injiciranja bolečina na mestu injiciranja reakcija na mestu injiciranja (nedoločena)	modrice hematom induracija osip srbenje vnetje razbarvanje vozli in krvavitve (na mestu injiciranja) splošno slabo počutje mrzlica krvavitev na mestu kateteriziranja		nekroza injekcijskega mesta (na mestu injiciranja)	
Preiskave	zmanjšanje telesne mase				

* = redko so poročali o smrtnih primerih.

^a = glejte poglavje 4.4

Opis izbranih neželenih učinkov

Hematološki neželeni učinki

Hematološki neželeni učinki, o katerih so najpogosteje ($\geq 10\%$) poročali v zvezi z zdravljenjem z azacitidinom, vključujejo anemijo, trombocitopenijo, nevtropenijo, febrilno nevtropenijo in levkopenijo, običajno 3. ali 4. stopnje. Tveganje za pojav teh dogodkov je večje v prvih 2 ciklih, nato se pri bolnikih, pri katerih se krvotvorna funkcija ponovno vzpostavi, pojavijo manj pogosto. Večino hematoloških neželenih učinkov so obvladovali z rutinskim spremljanjem celotne krvne slike in preložitvijo zdravljenja z azacitidinom v naslednji cikel, s profilaktičnim dajanjem antibiotikov in/ali podporo rastnih dejavnikov (npr. G-CSF (granulocitne kolonije stimulirajoči faktor)) za nevtropenijo in s transfuzijami za anemijo ali trombocitopenijo, kot je bilo potrebno.

Okužbe

Mielosupresija lahko povzroči nevtropenijo in poveča tveganje za okužbe. Pri bolnikih, ki so prejeli azacitidin, so poročali o resnih neželenih učinkih, kot sta sepsa, vključno z nevtropenično sepsa, in pljučnica, pri nekaterih s smrtnim izidom. Okužbe je mogoče obvladovati z uporabo protimikrobnih zdravil in s podporo rastnih dejavnikov (npr. G-CSF) za nevtropenijo.

Krvavitve

Pri bolnikih, ki prejema azacitidin, se lahko pojavi krvavitev. Poročali so o resnih neželenih učinkih, kot sta krvavitev v prebavila in intrakranialna krvavitev. Bolnike je treba spremljati glede morebitnega pojava znakov in simptomov krvavitve, še zlasti tiste, ki imajo predhodno obstoječo ali z zdravljenjem povezano trombocitopenijo.

Preobčutljivost

Pri bolnikih, ki so se zdravili z azacitidinom, so poročali o hudih preobčutljivostnih reakcijah. V primeru reakcije, podobne anafilaktični, je treba zdravljenje z azacitidinom takoj ukiniti in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

S kožo in podkožjem povezani neželeni učinki

Večina neželenih učinkov, povezanih s kožo in podkožjem, se je nanašala na mesto injiciranja. Noben od teh neželenih učinkov ni bil vzrok za prekinitev zdravljenja z azacitidinom ali zmanjšanje odmerka azacitidina v ključnih študijah. Večina neželenih učinkov se je pojavila v prvih 2 ciklih zdravljenja in se je v naslednjih ciklih manjšala. Neželeni učinki, povezani s podkožjem, kot so osip/vnetje/srbenje na mestu injiciranja, izpuščaj, eritem in lezije kože, je morda treba zdraviti s sočasnim jemanjem zdravil, kot so antihistaminiki, kortikosteroidi in nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila (NSAID). Te kožne reakcije je treba razlikovati od okužb mehkih tkiv, ki se včasih pojavijo na mestu injiciranja. Po prihodu zdravila na trg so v povezavi z azacitidinom poročali o okužbah mehkih tkiv, vključno s celulitisom in nekrotizirajočim fasciitisom, kar se je v redkih primerih končalo s smrtjo. Za klinično obravnavo neželenih učinkov, povezanih z okužbami, glejte poglavje *Okužbe* zgoraj.

Neželeni učinki, povezani s prebavili

Najbolj pogosti neželeni učinki, povezani s prebavili, o katerih so poročali v zvezi z zdravljenjem z azacitidinom, so vključevali zaprtje, diarejo, navzeo in bruhanje. Ti neželeni učinki so bili zdravljeni simptomatsko z antiemetiki za navzeo in bruhanje; z antidiaroiiki za diarejo ter z odvajali in/ali mehčalci blata pri zaprtju.

Neželeni učinki, povezani z ledvicami

Pri bolnikih, zdravljenih z azacitidinom, so poročali o ledvičnih nenormalnostih, ki so vključevale od zvišanih vrednosti serumskega kreatinina in hematurije do renalne tubulne acidoze, odpovedi ledvic in smrti (glejte poglavje 4.4).

Neželeni učinki, povezani z jetri

Pri bolnikih z obširnimi tumorskim bremenom zaradi metastatske bolezni so med zdravljenjem z azacitidinom poročali o odpovedi jeter, progresivni jetrni komi in smrti (glejte poglavje 4.4).

Srčni dogodki

Podatki iz klinične študije, v katero so lahko vključili bolnike z znano anamnezo kardiovaskularnih ali pljučnih bolezni, so pokazali zvečanje pojavnosti srčnih dogodkov pri bolnikih z na novo diagnosticirano AML, zdravljenih z azacitidinom (glejte poglavje 4.4).

Starejša populacija

Na voljo je malo podatkov o varnosti uporabe azacitidina pri bolnikih, starih ≥ 85 let (pri 14 [5,9 %] bolnikih, starih ≥ 85 let, zdravljenih v študiji AZA-AML-001).

Pediatrična populacija

V študiji AZA-JMML-001 so pri 28 pediatričnih bolnikih (starih od 1 meseca do manj kot 18 let) z azacitidinom zdravili MDS (n = 10) ali juvenilno mielomonocitno levkemijo (JMML - Juvenile MyeloMonocytic Leukaemia) (n = 18) (glejte poglavje 5.1).

Pri vseh 28 bolnikih je prišlo do vsaj 1 neželenega dogodka, pri 17 (60,7%) pa je prišlo do vsaj 1 z zdravljenjem povezanega dogodka. Najpogostejši poročani neželeni dogodki v celotni pediatrični populaciji so bili pireksija, hematološki dogodki, ki so vključevali anemijo, trombocitopenijo in febrilno nevtropenijo, ter s prebavili povezani dogodki, ki so vključevali zaprtje in bruhanje.

Pri treh (3) osebah je prišlo do dogodkov, povezanih z zdravljenjem, zaradi katerih je prišlo do prekinitve jemanja zdravila (pireksija, napredovanje bolezni in bolečine v trebuhu).

V študiji AZA-AML-004 so pri 7 pediatričnih bolnikih (starost od 2 do 12 let) z azacitidinom zdravili AML z molekularnim relapsom po prvi popolni remisiji [CR1] (glejte poglavje 5.1).

Pri vseh 7 bolnikih je prišlo do vsaj 1 neželenega dogodka, povezanega z zdravljenjem. Najpogosteje poročani neželeni dogodki so bili nevtropenija, navzea, levkopenija, trombocitopenija, diareja in zvišane ravni alanin aminotransferaze (ALT). Dva bolnika sta doživela z zdravljenjem povezan dogodek, ki je povzročil prekinitev dajanja zdravila (febrilna nevtropenija, nevtropenija).

Pri majhnem številu pediatričnih bolnikov, ki so jih med klinično študijo zdravili z azacitidinom, niso zaznali novih varnostnih signalov. Skupni varnostni profil se je ujemal z varnostnim profilom za odraslo populacijo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Med kliničnimi študijami so poročali o enem primeru prevelikega odmerjanja azacitidina. Po prejemu enkratnega intravenskega odmerka približno 290 mg/m², kar je skoraj 4-kratni priporočeni začetni odmerek, je bolnik dobil diarejo, občutil je navzeo ter je bruhal.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika spremljati z ustreznimi pregledi krvne slike in mu po potrebi nuditi podporno zdravljenje. Posebna antidota za preveliko odmerjanje azacitidina ni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), analogi pirimidinskih baz; oznaka ATC: L01BC07

Mehanizem delovanja

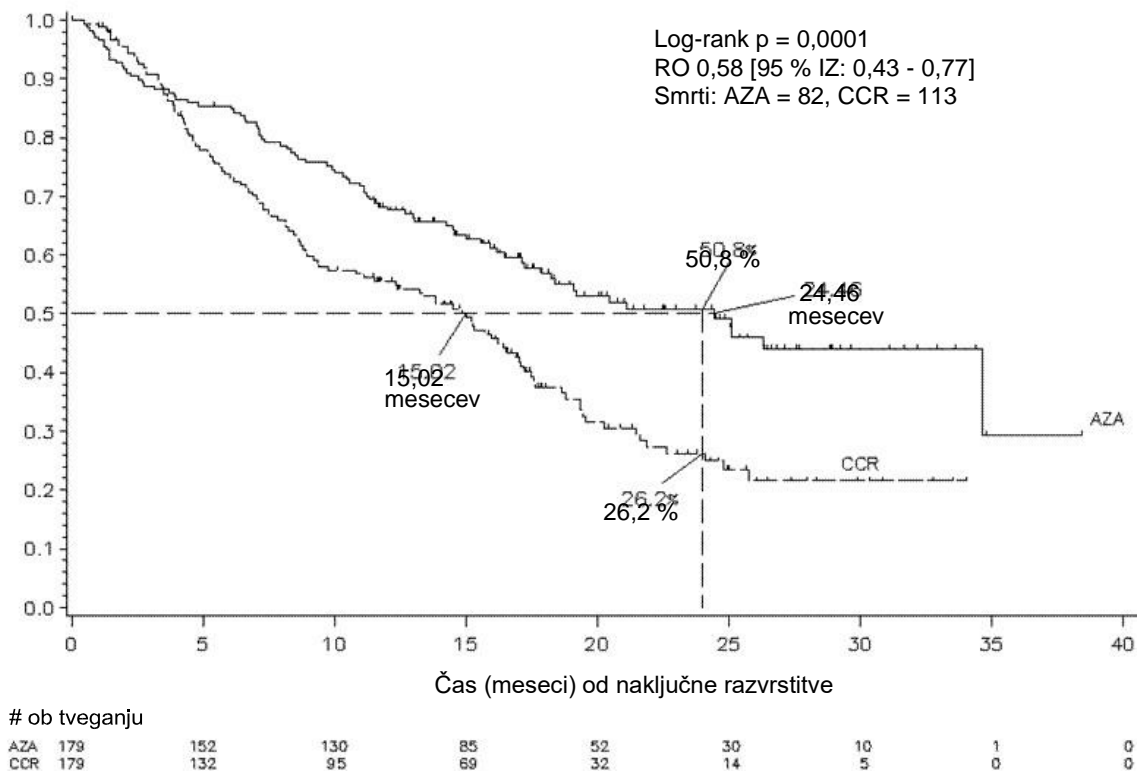
Predvideva se, da izvirajo antineoplastični učinki azacitidina iz več mehanizmov, vključno s citotoksičnostjo na nenormalne krvotvorne celice v kostnem mozgu in hipometilacijo DNK. Citotoksični učinki azacitidina morda izvirajo iz več mehanizmov, vključno z zaviranjem sinteze DNK, RNK in beljakovin, vgradnjo v RNK in DNK in aktiviranjem poti poškodovanja DNK. Neoproliferativne celice so relativno neobčutljive na azacitidin. Vgradnja azacitidina v DNK povzroči deaktiviranje metiltransferaz DNK, kar vodi do hipometilacije DNK. Hipometilacija DNK aberantnih metiliranih genov, ki sodelujejo pri regulaciji normalnega celičnega cikla, diferenciaciji in poti celične smrti, lahko povzroči ponovno izražanje genov in obnovo funkcij supresije raka v rakavih celicah. Relativne pomembnosti hipometilacije DNK v primerjavi s citotoksičnostjo ali drugimi delovanji azacitidina na klinični izid niso ugotavljali.

Klinična učinkovitost in varnost

Odrasla populacija (MDS, KMML in AML [20–30 % blastnih celic v kostnem mozgu])

Učinkovitost in varnost azacitidina sta bili preučevani v mednarodni, multicentrični, kontrolirani, odprti, randomizirani primerjalni študiji faze III z vzporednimi skupinami (AZA PH GL 2003 CL 001) pri odraslih bolnikih z: mielodisplastičnimi sindromi (MDS) opredeljenimi z vmesno stopnjo 2 in veliko stopnjo tveganja po Mednarodnem prognostičnem sistemu ocenjevanja (IPSS – International Prognostic Scoring System), refraktorno anemijo s presežkom blastov (RAEB - Refractory Anaemia with Excess Blasts), refraktorno anemijo s presežkom blastov v transformaciji (RAEB-T - Refractory Anaemia with Excess Blasts in Transformation) in modificirano kronično mielomonocitno levkemijo (mKMML) po francosko-ameriško-britanskem razvrstitvenem sistemu. Bolniki z RAEB-T (21–30 % blastov) se sedaj obravnavajo kot bolniki z AML po sedanjem razvrstitvenem sistemu SZO. Azacitidin z najboljšo podporno oskrbo (BSC – Best Supportive Care) (n = 179) je bil primerjan z običajnimi režimi oskrbe (CCR - Conventional Care Regimens). CCR so obsegali samo BSC (n = 105), nizek odmerek citarabina in BSC (n = 49) ali standardno indukcijsko kemoterapijo in BSC (n = 25). Zdravniki so bolnike pred naključno razvrstitvijo razporedili v eno od teh treh skupin CCR. Bolniki so bili zdravljeni na predhodno izbrani način, če niso bili naključno razvrščeni v skupino, ki je prejela azacitidin. Kot del vključitvenih kriterijev so morali imeti bolniki stanje zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 do 2. Bolniki s sekundarnim MDS so bili izključeni iz študije. Primarni končni cilj študije je bil ugotoviti celokupno preživetje. Bolniki so azacitidin prejeli kot subkutani odmerek 75 mg/m² na dan 7 dni, ki mu je sledilo 21-dnevno obdobje brez dajanja zdravila (28-dnevni cikel zdravljenja), z mediano 9 ciklov (razpon = 1–39) in povprečjem 10,2 cikla. V populaciji bolnikov, ki so jih nameravali zdraviti (ITT – Intent To Treat), je bila mediana starosti 69 let (razpon od 38 do 88 let).

V analizi skupine 358 bolnikov ITT (179 azacitidin in 179 CCR) je bilo zdravljenje z azacitidinom povezano z mediano preživetja 24,46 mesecev v primerjavi s 15,02 meseca v skupinah, zdravljenih s CCR, kar predstavlja 9,4 meseca razlike, s stratificirano log-rank p-vrednostjo 0,0001. Razmerje ogroženosti (RO; HR - Hazard Ratio) za ta učinek zdravljenja je bilo 0,58 (95 % IZ: 0,43; 0,77). Dvoletna stopnja preživetja je bila 50,8 % pri bolnikih, zdravljenih z azacitidinom, v primerjavi s 26,2 % pri bolnikih v skupini s CCR (p < 0,0001).



LEGENDA: AZA = azacitidin; CCR = običajni režimi zdravljenja; IZ = interval zaupanja; RO = razmerje ogroženosti

Izboljšanje preživetja z azacitidinom je bilo dosledno, ne glede na izbrano skupino CCR (samo BSC, nizek odmerek citarabina plus BSC ali standardna indukcijska kemoterapija plus BSC) v kontrolni skupini.

Pri analiziranju citogenetskih podskupin IPSS so bili izsledki v smislu mediane celokupnega preživetja v vseh skupinah podobni (dobra, srednja, slaba citogenetika, vključno z monosomijo 7).

V analizah starostnih podskupin so v vseh skupinah opazili podaljšanje mediane celokupnega preživetja (< 65 let, ≥ 65 let in ≥ 75 let).

Zdravljenje z azacitidinom je bilo povezano z mediano časa do smrti ali pretvorbo v AML 13,0 mesecev v primerjavi s 7,6 meseci za bolnike, zdravljeni s CCR, kar predstavlja izboljšanje za 5,4 mesece s stratificirano log-rank p-vrednostjo 0,0025.

Zdravljenje z azacitidinom je bilo povezano tudi z zmanjšanjem citopenij in z njimi povezanih simptomov. Zdravljenje z azacitidinom je povzročilo manjšo potrebo po transfuzijah eritrocitov (RBCs – Red Blood Cells) in trombocitov. Pri bolnikih v skupini z azacitidinom, ki so bili na izhodišču odvisni od transfuzije eritrocitov, jih je 45,0 % postalo neodvisnih od transfuzije eritrocitov med obdobjem zdravljenja, v primerjavi z 11,4 % bolnikov v kombiniranih skupinah CCR (statistično značilna ($p < 0,0001$) razlika 33,6 % (95 % IZ: 22,4; 44,6)). Pri bolnikih, ki so bili na izhodišču odvisni od transfuzije eritrocitov in so nato postali od nje neodvisni, je bila mediana trajanja neodvisnosti od transfuzije eritrocitov 13 mesecev v skupini z azacitidinom.

Odziv je ocenil raziskovalec ali neodvisni odbor za pregled (IRC - Independent Review Committee). Celokupni odziv (popolna remisija [CR - Complete Remission] + delna remisija [PR - Partial Remission]), ki ga je ugotovil raziskovalec, je bil 29 % v skupini zdravljeni z azacitidinom in 12 % v kombinirani skupini CCR ($p = 0,0001$). Celokupni odziv (CR + PR), ki ga je ugotovil IRC v študiji AZA PH GL 2003 CL 001, je bil 7 % (12/179) v skupini zdravljeni z azacitidinom v primerjavi z 1 % (2/179) v kombinirani skupini CCR ($p = 0,0113$). Razlike med ocenami odziva IRC in raziskovalca so bile posledica kriterijev

Mednarodne delovne skupine (IWG - International Working Group), ki so zahtevali izboljšanje vrednosti periferne krvi in vzdrževanje teh izboljšanj vsaj 56 dni. Tudi pri bolnikih, kjer ni bil dosežen popolni/delni odziv po zdravljenju z azacitidinom, je bilo dokazano izboljšanje preživetja. Hematološko izboljšanje (bistveno ali manjše), določeno po IRC, je bilo doseženo pri 49 % bolnikov, ki so prejeli azacitidin, v primerjavi z 29 % bolnikov, ki so bili zdravljeni v kombinirani skupini CCR ($p < 0,0001$).

Pri bolnikih z eno ali več citogenetskih abnormalnosti ob izhodišču je bil odstotek bolnikov z bistvenim citogenetskim odzivom podoben v skupini z azacitidinom in v kombinirani skupini CCR. Manjši citogenetski odziv je bil statistično značilno ($p = 0,0015$) večji v skupini z azacitidinom (34 %) v primerjavi s kombinirano skupino CCR (10 %).

Odrasla populacija, stara 65 let ali več, z AML z > 30 % blastnih celic v kostnem mozgu

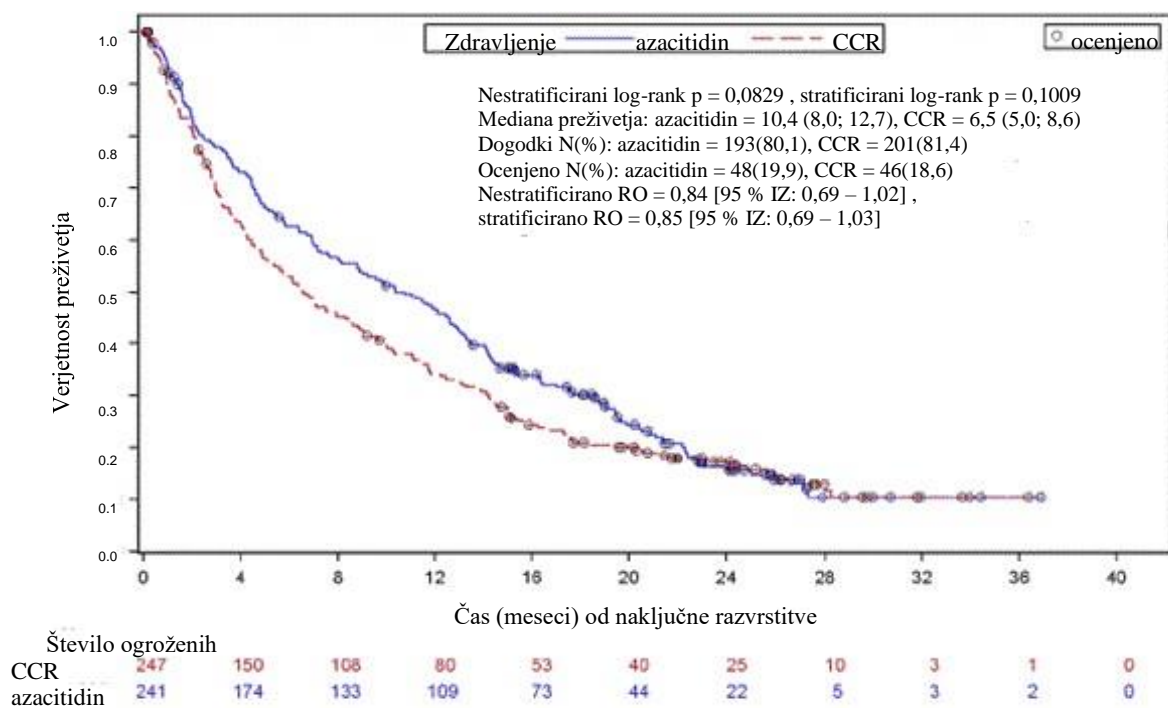
Rezultati, predstavljeni v nadaljevanju, predstavljajo populacijo, namenjeno za zdravljenje, ki so jo proučevali v študiji AZA-AML-001 (glejte poglavje 4.1 za odobreno indikacijo).

Učinkovitost in varnost azacitidina so proučevali v mednarodni, multicentrični, kontrolirani, odprti študiji faze III s paralelnimi skupinami pri bolnikih, starih 65 let ali več, z novo diagnosticirano *de novo* ali sekundarno AML z > 30 % blastnih celic v kostnem mozgu po klasifikaciji SZO, ki niso bili primerni za PKMC. Azacitidin skupaj z BSC ($n = 241$) so primerjali s CCR. CCR so sestavljali samo BSC ($n = 45$), citarabin v majhnem odmerku skupaj z BSC ($n = 158$) ali standardna intenzivna kemoterapija s citarabinom in antraciklinskim antibiotikom skupaj z BSC ($n = 44$). Bolnike je pred naključno razvrstitvijo vnaprej izbral njihov zdravnik v eno od treh skupin CCR. Bolniki so prejeli vnaprej izbrano shemo zdravljenja, če niso bili naključno razvrščeni na azacitidin. Kot del vključitvenih meril so bolniki morali imeti stanje zmogljivosti po ECOG 0-2 in citogenetske abnormalnosti s srednjim ali velikim tveganjem. Primarni končni cilj študije je bilo celokupno preživetje.

Azacitidin so dajali v subkutanem (s.c.) odmerku $75 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ 7 dni, sledilo je obdobje brez dajanja zdravila, ki je trajalo 21 dni (28-dnevni cikel zdravljenja), mediana števila ciklov je bila 6 (razpon: od 1 do 28). Pri bolnikih, ki so prejeli samo BSC, je bila mediana števila ciklov 3 (razpon: od 1 do 20); pri bolnikih, ki so prejeli citarabin v majhnem odmerku, je bila mediana števila ciklov 4 (razpon od 1 do 25); pri bolnikih, ki so prejeli standardno intenzivno kemoterapijo, pa je bila mediana števila ciklov 2 (razpon: od 1 do 3, indukcijski cikel plus 1 ali 2 konsolidacijska cikla).

Posamezni izhodiščni parametri so bili med skupino, zdravljeno z azacitidinom, in skupino s CCR primerljivi. Mediana starosti preskušancev je bila 75,0 let (razpon: od 64 do 91 let), 75,2 % jih je bilo belcev, 59,0 % je bilo moških. V izhodišču jih je bilo 60,7 % razvrščenih kot AML, ki ni podrobneje opredeljena, 32,4 % kot AML s spremembami, povezanimi z mielodisplazijo, 4,1 % kot mieloidne neoplazme, povezane z zdravljenjem, in 2,9 % kot AML z recidivnimi genetskimi abnormalnostmi po razvrstitvi SZO.

V analizi ITT 488 bolnikov (241 azacitidin in 247 CCR) je bilo zdravljenje z azacitidinom povezano z medianim preživetjem 10,4 meseca v primerjavi s 6,5 meseca pri tistih, ki so prejeli zdravljenje CCR, kar je razlika 3,8 meseca, s stratificirano log-rank vrednostjo $p = 0,1009$ (dvostransko). Razmerje ogroženosti za učinek zdravljenja je bilo 0,85 (95 % IZ = 0,69; 1,03). Pogostnosti enoletnega preživetja sta bili 46,5 % pri bolnikih, ki so prejeli azacitidin, v primerjavi s 34,3 % pri bolnikih, ki so prejeli CCR.



Coxov PH model, prilagojen za vnaprej določene izhodiščne prognostične dejavnike, je definiral RO za azacitidin v primerjavi s CCR, ki je bilo 0,80 (95 % IZ = 0,66; 0,99; $p = 0,0355$).

Poleg tega, čeprav študija ni bila zasnovana tako, da bi dokazala statistično signifikantno razliko pri primerjavi azacitidina z vnaprej izbranimi skupinami, zdravljenimi s CCR, je bilo preživetje bolnikov, zdravljenih z azacitidinom, daljše, v primerjavi z opcijama zdravljenja s CCR - bodisi samo BSC bodisi citarabin v majhnem odmerku skupaj z BSC - podobno pa je bilo, če so jih primerjali s standardno intenzivno kemoterapijo skupaj z BSC.

V vseh vnaprej določenih podskupinah (po starosti [< 75 let in ≥ 75 let], spolu, rasi, stanju zmogljivosti po ECOG [0 ali 1 in 2], izhodiščnem citogenetskem tveganju [srednje in veliko], zemljepisnem območju, razvrstitvi AML po klasifikaciji SZO [vključno z AML s spremembami, povezanimi z mielodisplazijo], izhodiščnim številom levkocitov [$\leq 5 \times 10^9/l$ in $> 5 \times 10^9/l$], izhodiščnimi blastnimi celicami v kostnem mozgu [$\leq 50\%$ in $> 50\%$] in prejšnjo anamnezo MDS) se je pokazala tendenca v korist celokupnemu preživetju (OS – Overall Survival) v prid azacitidina. Pri nekaj vnaprej določenih podskupinah je razmerje ogroženosti (RO) celokupnega preživetja (OS) doseglo statistično signifikantnost, vključno z bolniki z velikim citogenetskim tveganjem, bolniki z AML s spremembami, povezanimi z mielodisplazijo, bolniki mlajšimi od 75 let, bolnicami ženskega spola in bolniki bele rase.

Hematološke in citogenetske odzive sta raziskovalec in IRC ocenila s podobnimi rezultati. Stopnja celokupnega odziva (popolna remisija [CR] + popolna remisija z nepopolnim (i – incomplete) okrevanjem krvne slike [CRi]), ki jo je ugotovil IRC, je bila v skupini z azacitidinom 27,8 %, v skupini s kombiniranim CCR pa 25,1 % ($p = 0,5384$). Pri bolnikih, ki so dosegli CR ali CRi, je bilo mediano trajanje remisije 10,4 meseca (95 % IZ = 7,2; 15,2) pri preskušancih z azacitidinom in 12,3 meseca (95 % IZ = 9,0; 17,0) pri preskušancih s CCR. Korist za preživetje v primerjavi s CCR so dokazali tudi pri bolnikih, ki niso dosegli popolnega odziva na azacitidin.

Zdravljenje z azacitidinom je izboljšalo periferno krvno sliko in zmanjšalo potrebo po transfuzijah eritrocitov in trombocitov. Bolnik je veljal za odvisnega od transfuzij eritrocitov ali trombocitov v izhodišču, če je imel eno ali več transfuzij eritrocitov oziroma trombocitov v 56 dneh (8 tednih) ob randomizaciji ali pred njo. Bolnik je veljal za neodvisnega od transfuzij eritrocitov ali trombocitov v

obdobju zdravljenja, če ni imel nobene transfuzije eritrocitov oziroma trombocitov v obdobju katerih koli zaporednih 56 dni v času poročanja.

Od bolnikov v skupini zdravljeni z azacitidinom, ki so bili v izhodišču odvisni od transfuzij eritrocitov, jih je 38,5 % (95 % IZ = 31,1; 46,2) v obdobju zdravljenja postalo neodvisnih od transfuzij eritrocitov, v primerjavi s 27,6 % (95 % IZ = 20,9; 35,1) bolnikov v skupinah s kombiniranimi CCR. Pri bolnikih, ki so bili v izhodišču odvisni od transfuzij eritrocitov in so z zdravljenjem dosegli neodvisnost od transfuzij, je bilo mediano trajanje neodvisnosti od transfuzij eritrocitov v skupini z azacitidinom 13,9 meseca, česar v skupini s CCR niso dosegli.

Od bolnikov v skupini zdravljeni z azacitidinom, ki so bili v izhodišču odvisni od transfuzij trombocitov, jih je 40,6 % (95 % IZ = 30,9; 50,8) v obdobju zdravljenja postalo neodvisnih od transfuzij trombocitov, v primerjavi z 29,3 % (95 % IZ = 19,7; 40,4) bolnikov v skupinah s kombiniranimi CCR. Pri bolnikih, ki so bili v izhodišču odvisni od transfuzij trombocitov in so ob zdravljenju dosegli neodvisnost od transfuzij, je bilo mediano trajanje neodvisnosti od transfuzij trombocitov v skupini z azacitidinom 10,8 meseca, v skupini s CCR pa 19,2 meseca.

Z zdravjem povezano kakovost življenja (HRQoL - Health-Related Quality of Life) so ocenjevali z osnovnim vprašalnikom o kakovosti življenja Evropske organizacije za raziskovanje in zdravljenje raka (EORTC QLQ-C30 - European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire). Podatke HRQoL je bilo mogoče analizirati po določenih podskupinah celotne študijske populacije. Čeprav so v analizi nekatere omejitve, podatki, ki so na voljo, kažejo, da pri bolnikih med zdravljenjem z azacitidinom ne pride do pomembnega poslabšanja kakovosti življenja.

Pediatrična populacija

Študija AZA-JMML-001 je bila mednarodna, multicentrična, odprta študija faze II za ocenjevanje farmakokinetike, farmakodinamike, varnosti in učinkovitosti azacitidina pred PKMC pri pediatričnih bolnikih z novo diagnosticirano napredovano MDS ali JMML. Primarni cilj klinične študije je bil oceniti učinek azacitidina na stopnjo odziva v 3. ciklu na 28. dan.

Bolniki (MDS, n = 10, JMML, n = 18, od 3 mesecev do 15 let, 71 % moških) so bili zdravljeni intravensko z azacitidinom v odmerku 75 mg/ m² na dan od 1. do 7. dne 28-dnevnega cikla, kar je trajalo vsaj 3 cikle in največ 6 ciklov.

Vključevanje v krak študije za MDS se je zaradi pomanjkanja učinkovitosti zaključilo pri 10 bolnikih z MDS: pri teh 10 bolnikih niso opazili nobenih potrjenih odzivov.

V krak študije za JMML so vključili 18 bolnikov (somatske mutacije: 13 *PTPN11*, 3 *NRAS*, 1 *KRAS*, in 1 klinična diagnoza nevrofibromatoze tipa 1 [NF-1]). Šestnajst bolnikov je končalo 3 cikle zdravljenja, 5 od njih pa je končalo 6 ciklov. Do kliničnega odziva v 3. ciklu na 28. dan je prišlo pri vsega skupaj 11 bolnikih z JMML, od teh 11 oseb pa jih je imelo 9 (50 %) potrjen klinični odziv (3 osebe s cCR (confirmed Complete Remission) in 6 oseb s cPR (confirmed Partial Remission)). V kohorti bolnikov z JMML, ki so se zdravili z azacitidinom, je imelo 7 bolnikov (43,8 %) trajen odziv trombocitov (število $\geq 100 \times 10^9/L$), 7 (43,8 %) bolnikov pa je potrebovalo transfuzije pri PKMC. Pri 17 od 18 bolnikov je sledila presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC).

Zaradi zasnove študije (majhno število bolnikov in različni prispevajoči dejavniki) iz te klinične študije ni mogoče zaključiti, ali je azacitidin pred PKMC izboljšal rezultat preživetja bolnikov z JMML.

Študija AZA-AML-004 je bila multicentrična odprta študija faze II, pri pediatričnih bolnikih in mladih odraslih z AML in molekularnim relapsom po CR1, za ocenjevanje varnosti, farmakodinamike in učinkovitosti zdravljenja z azacitidinom v primerjavi z obravnavo brez uporabe zdravil za zdravljenja raka.

Sedem bolnikov (mediana starosti 6,7 leta [razpon od 2 do 12 let]; 71,4 % moških) je bilo zdravljenih intravensko z azacitidinom v odmerku 100 mg/m² na dan od 1. do 7. dne 28-dnevnega cikla, kar je trajalo največ 3 cikle.

Pet bolnikov je imelo oceno minimalne rezidualne bolezni (MRD) na 84. dan, 4 bolniki so dosegli bodisi molekularno stabilizacijo (n = 3) bodisi molekularno izboljšanje (n = 1), 1 bolnik pa je imel klinični relaps. Pri 6 od 7 bolnikov (90 % [95 % IZ = 0,4; 1,0]), zdravljenih z azacitidinom, je bila opravljena PKMC.

Zaradi majhnega vzorca števila udeležencev, učinkovitosti azacitidina pri pediatričnih bolnikih z AML ni bilo mogoče dokazati. Za informacije o varnosti glejte poglavje 4.8.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po subkutanem dajanju enkratnega odmerka 75 mg/m² se je azacitidin hitro absorbiral z največjimi koncentracijami v plazmi 750 ng/ml ± 403 ng/ml, ki so nastopile 0,5 ure po injiciranju (prva točka vzorčenja). Absolutna biološka razpoložljivost azacitidina, danega subkutano, v primerjavi z intravensko danim azacitidinom (enkratni odmerki po 75 mg/m²), je bila približno 89 % na osnovi izpostavljenosti/površine pod krivuljo (AUC).

Pri subkutanem dajanju azacitidina v razponu odmerkov od 25 mg/m² do 100 mg/m² sta bili površina pod krivuljo in največja koncentracija v plazmi (C_{max}) približno proporcionalni.

Porazdelitev

Po intravenskem dajanju je bil srednji volumen porazdelitve 76 l ± 26 l in sistemski očistek 147 l/h ± 47 l/h.

Biotransformacija

Podatki pridobljeni *in vitro* kažejo, da presnove azacitidina ne posredujejo izoencimi citokroma P450 (CYPs), UDP-glukuronoziltransferaze (UGTs), sulfotransferaze (SULTs) in glutation S-transferaze (GSTs).

Azacitidin se spontano hidrolizira in deaminira s citidin deaminazo. V S9 frakcijah človeških jeter je bilo nastajanje presnovkov neodvisno od NADPH, kar pomeni, da presnova azacitidina ne poteka z izoencimi citokroma P450. *In vitro* študija z gojenimi humanimi hepatociti kaže, da pri koncentraciji 1,0 µM do 100 µM (tj. do približno 30-krat večje kot klinično dosegljive koncentracije), azacitidin ne inducira CYP 1A2, 2C19 ali 3A4 oziroma 3A5. V študijah za oceno zaviranja vrste izoencimov P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4) azacitidin do 100 µM ni povzročil zaviranja. Zato ni verjetno, da bi azacitidin induciral ali zaviral encime CYP pri klinično dosegljivih koncentracijah v plazmi.

Izločanje

Azacitidin se po subkutanem dajanju hitro očisti iz plazme s srednjim razpolovnim časom izločanja (t_{1/2}) 41 minut ± 8 minut. Po 7-dnevnem subkutanem dajanju 75 mg/m² azacitidina enkrat na dan ne pride do kopičenja. Glavna pot izločanja azacitidina in/ali njegovih presnovkov je izločanje z urinom. Po intravenskem in subkutanem dajanju ¹⁴C-azacitidina je v urinu določena radioaktivnost znašala 85 % oziroma 50 % radioaktivnosti glede na celotno administrirano dozo, in < 1 % v blatu.

Posebne skupine

Učinek jeterne okvare (glejte poglavje 4.2), spola, starosti ali rase na farmakokinetiko azacitidina niso formalno preučili.

Pediatrična populacija

V študiji AZA-JMML-001 so farmakokinetično analizo določili s pomočjo 10 pediatričnih bolnikov z MSD in 18 pediatričnih bolnikov z JMML na 7. dan 1. cikla (glejte poglavje 5.1). Mediana starosti (razpon) je bila 13,3 let (1,9–15 let) za bolnike z MDS in 2,1 (0,2–6,9) let za bolnike z JMML.

Po intravenskem dajanju odmerka 75 mg/m² je azacitidin hitro dosegel C_{max} v 0,083 ure pri bolnikih z MDS in JMML. Geometrično srednji C_{max} sta bili 1797,5 ng/ml in 1066,3 ng/ml, geometrično srednji AUC_{0-∞} pa sta bili 606,9 ng*h/ml in 240,2 ng*h/ml za bolnike z MSD in JMML v danem vrstnem redu. Geometrično srednja volumna porazdelitve pri bolnikih z MDS in JMML sta bila 103,9 l in 61,1 l v danem vrstnem redu. Kaže, da je bila skupna plazemska izpostavljenost azacitidinu večja pri osebah z MDS, vendar pa so med bolniki opazili zmerno do veliko variabilnost v AUC in C_{max}.

Geometrično srednji t_{1/2} za MDS je znašal 0,4 ure, geometrični srednji očistek pa 166,4 l/h. Za JMML je bil geometrično srednji t_{1/2} 0,3 ure, geometrični srednji očistek pa 148,3 l/h.

Farmakokinetični podatki iz študije AZA-JMML-001 so bili zbrani in primerjani s farmakokinetičnimi podatki pridobljenimi pri 6 odraslih osebah z MDS, ki so jim dali 75 mg/m² azacitidina intravensko v študiji AZA-2002-BA-002. Po intravenskem dajanju sta bili srednji vrednosti C_{max} in AUC_{0-t} azacitidina podobni pri odraslih in pediatričnih bolnikih (2750 ng/ml v primerjavi z 2841 ng/ml oz. 1025 ng*h/ml v primerjavi z 882,1 ng*h/ml, v danem vrstnem redu).

V študiji AZA-AML-004 so farmakokinetično analizo določili s pomočjo 6 od 7 pediatričnih bolnikov, ki so imeli po odmerku vsaj eno merljivo farmakokinetično koncentracijo (glejte poglavje 5.1). Mediana starosti bolnikov z AML je bila 6,7 (razpon 2–12) let.

Po večkratnem dajanju odmerka 100 mg/m² sta bili na 7. dan prvega cikla geometrično srednja C_{max} 1557 ng/ml in geometrično srednja AUC_{0-tau} 899,6 ng*h/ml, z veliko variabilnostjo med bolniki (CV % (koeficient variabilnosti) 201,6 % oziroma 87,8 %). Azacitidin je hitro dosegel C_{max} z mediano časa 0,090 ure po intravenskem dajanju, ki je upadla z geometrično srednjim t_{1/2} 0,380 ure. Geometrično srednji očistek je bil 127,2 l/h, geometrično srednji volumen porazdelitve pa 70,2 l.

Farmakokinetična izpostavljenost (azacitidinu) pri otrocih z AML z molekularnim recidivom po CR1 je bila primerljiva z izpostavljenostjo iz združenih podatkov 10 otrok z MDS in 18 otrok z JMML ter primerljiva tudi z izpostavljenostjo azacitidinu pri odraslih z MDS.

Okvara ledvic

Okvara ledvic po enkratnem in večkratnem subkutanem dajanju nima večjega vpliva na farmakokinetično izpostavljenost azacitidinu. Po subkutanem dajanju enkratnega odmerka 75 mg/m² so se srednje vrednosti izpostavljenosti (AUC in C_{max}) oseb z blago, zmerno oz. hudo okvaro ledvic zvečale za 11–21 %, 15–27 %, oziroma 41–66 %, v primerjavi z osebami z normalno ledvično funkcijo. Vendar pa je bila izpostavljenost znotraj istega splošnega razpona izpostavljenosti, ki so jih opažali pri osebah z normalno ledvično funkcijo. Azacitidin lahko bolnikom z okvaro ledvic dajemo brez začetne prilagoditve odmerka pod pogojem, da te bolnike spremljamo glede morebitnega pojava toksičnosti, saj se azacitidin in/ali njegovi presnovki primarno izločajo skozi ledvice.

Farmakogenomika

Učinka znanih polimorfizmov citidin deaminaze na presnovo azacitidina niso formalno preučevali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Azacitidin *in vitro* inducira mutacije genov in kromosomske aberacije pri celičnih sistemih bakterij in sesalcev. Potencialno karcinogenost azacitidina so ocenili pri miših in podganah. Azacitidin je inducirал tumorje krvotvornega sistema pri mišjih samicah, če je bil apliciran 52 tednov intraperitonealno trikrat na teden. Opazili so povečano pojavnost tumorjev v limforetikularnem sistemu, pljučih, mlečnih žlezah in na koži miši, ki so 50 tednov prejemale azacitidin, apliciran intraperitonealno. Študija tumorogenosti pri podganah je razkrila povečano pojavnost testikularnih tumorjev.

Študije zgodnje embriotoksičnosti pri miših so pokazale 44 % pogostnost smrti zarodka v maternici (povečana resorpcija) po enkratnem intraperitonealnem injiciranju azacitidina med organogenezo. Pri miših, ki so dobivale azacitidin med ali pred zapiranjem trdega neba, so opazili razvojne abnormalnosti v možganih. Pri podganah azacitidin ni povzročil nobenih neželenih reakcij, če je bil apliciran pred vsaditvijo zarodka, če pa je bil apliciran med organogenezo, je bil izrazito embriotoksičen. Abnormalnosti plodov med organogenezo pri podganah so zajemale: anomalije osrednjega živčnega sistema (eksencefalija/encefalokela), anomalije okončin (mikromelija, čolničasto stopalo (*talipes*), sindaktilija, oligodaktilija) in druge (mikroftalmija, mikrognatija, gastroshiza, edem in abnormalnosti reber).

Dajanje azacitidina mišjim samcem pred parjenjem z nezdravljenimi mišjimi samicami je povzročilo zmanjšano plodnost in smrt mladičev med nadaljnjim embrionalnim in postnatalnim razvojem. Posledice zdravljenja mišjih samcev so zajemale zmanjšanje mase mod in epididimisov, zmanjšanje števila spermijev, zmanjšano stopnja brejosti podgan, povečanje števila abnormalnih zarodkov in povečano izgubo zarodkov pri parjenih samicah (glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala s praškom:

2 leti

Po rekonstituciji:

Pri rekonstituciji zdravila Azacitidin Kabi z vodo za injekcije, ki ni bila v hladilniku, je rekonstituirano zdravilo kemijsko in fizikalno stabilno 60 minut pri 25 °C in 8 ur pri 2 °C do 8 °C, ter nato 30 minut pri 25 °C.

Rok uporabnosti rekonstituiranega zdravila se lahko podaljša, če se za rekonstitucijo uporabi voda za injekcije, ki je bila v hladilniku (2 °C do 8 °C). Pri rekonstituciji zdravila Azacitidin Kabi z vodo za injekcije, ki je bila v hladilniku (2 °C do 8 °C), je rekonstituirano zdravilo kemijsko in fizikalno stabilno 22 ur pri 2 °C do 8 °C ter nato 30 minut pri 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba rekonstituirano zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, so čas in pogoji shranjevanja zdravila pred uporabo odgovornost uporabnika in ne smejo presegati 8 ur pri 2 °C do 8 °C, če je bilo zdravilo rekonstituirano z vodo za injekcije, ki ni bila v hladilniku, ali ne več kot 22 ur, če je bilo zdravilo rekonstituirano z vodo za injekcije, ki je bila v hladilniku (od 2 °C do 8 °C).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprte viale

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Rekonstituirana suspenzija

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Cevasta viala iz prozornega, brezbarvnega stekla tipa I, z zamaškom iz klorobutilne (Lyo) gume, zapечатena s snemno aluminijasto zaporko.

Pakiranje: 1 viala pakirana v eno kartonasto škatlo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priporočila za varno ravnanje z zdravilom

Azacididin Kabi je citotoksično zdravilo, zato je pri rokovanju s suspenzijo azacididina in med njeno pripravo tako kot pri drugih potencialno toksičnih spojinah potrebna previdnost. Upoštevati je treba postopke za pravilno ravnanje z zdravili za zdravljenje raka in njihovo odstranjevanje.

Če pride rekonstituirana suspenzija azacididina v stik s kožo, jo takoj in temeljito sperite z milom in vodo.

Če pride zdravilo v stik s sluznicami, jih temeljito sperite z vodo.

Postopek rekonstitucije

Zdravilo Azacididin Kabi je treba rekonstituirati z vodo za injekcije. Rok uporabnosti rekonstituiranega zdravila se lahko podaljša, če se za rekonstitucijo uporabi voda za injekcije, ki je bila v hladilniku (2 °C do 8 °C). Podrobnosti o shranjevanju rekonstituiranega zdravila so navedene v poglavju 6.3.

1. Pripraviti je treba naslednje pripomočke:
vialo (viale) azacididina; vialo (viale) vode za injekcije; nesterilne kirurške rokavice; alkoholne krpice; 5 ml injekcijsko brizgo (brizge) z iglo (iglami).
2. V brizgo potegnite 4 ml vode za injekcije ter se prepričajte, da so iz brizge iztisnjeni vsi zračni mehurčki.
3. Iglo brizge, ki vsebuje 4 ml vode za injekcije, vstavite skozi gumijast pokrovček vialo z azacididinom in v vialo injicirajte vodo za injekcije.
4. Po odstranitvi brizge in igle vialo močno pretresite, dokler ne nastane enotna motna suspenzija. Po rekonstituciji bo 1 ml suspenzije vseboval 25 mg azacididina (100 mg/4 ml). Rekonstituirano zdravilo je homogena, motna suspenzija, ki ne vsebuje aglomeratov. Zdravilo zavrzite, če vsebuje večje delce ali aglomerate. Ne filtrirajte rekonstituirane suspenzije, ker bi s tem lahko odstranili učinkovino. Upoštevati morate, da so filtri nameščeni v nekaterih adapterjih, konicah in zaprtih sistemih; zato se takih sistemov ne sme uporabljati za dajanje zdravila po rekonstituciji.
5. Gumijasti pokrovček očistite in v vialo vstavite novo brizgo z iglo. Nato vialo obrnite navzdol, tako da je konica igle pod ravnjo tekočine. Bat potegnite nazaj, da izvlčete dovolj zdravila za pravilni odmerek, ob tem pa se prepričajte, da iz brizge iztisnete vse morebiti prisotne zračne mehurčke. Nato brizgo z iglo izvlčite iz vialo in iglo odstranite.

6. Novo iglo za subkutano aplikacijo (priporočena velikost 25 G) čvrsto pritrdite na brizgo. Da zmanjšate pojavnost reakcij na mestu injiciranja, iz igle pred injiciranjem ne smete iztisniti suspenzije.
7. Kadar je potrebna več kot 1 viala, ponovite vse zgornje korake za pripravo suspenzije. Pri odmerkih, za katere je potrebna več kot 1 viala, je potrebno odmerek enakomerno razdeliti, npr. odmerek 150 mg = 6 ml, 2 injekcijski brizgi s 3 ml v vsaki injekcijski brizgi. Zaradi zadrževanja v viali in igli morda iz vial ne boste mogli izvleči vse suspenzije.
8. Vsebino odmerne brizge tik pred dajanjem zdravila ponovno suspendirajte. Brizgo, napolnjeno z rekonstituirano suspenzijo, pustite do 30 minut pred uporabo, da se segreje na približno 20–25 °C. Če od priprave do administracije poteče več kot 30 minut, morate suspenzijo zavreči v skladu s priporočili in pripraviti nov odmerek. Za ponovno suspendiranje močno valjajte brizgo med dlanmi, da nastane enotna, motna suspenzija. Zdravilo zavrzite, če vsebuje večje delce ali aglomerate.

Izračun individualnega odmerka

Celotni odmerek glede na površino telesa se izračuna tako:

$$\text{Celotni odmerek (mg)} = \text{odmerek (mg/m}^2\text{)} \times \text{površina telesa (m}^2\text{)}$$

Naslednja preglednica je prikazana samo kot primer izračuna za pripravo individualnih odmerkov azacitidina na podlagi povprečne vrednosti površine telesa, ki je 1,8 m².

<u>Odmerek mg/m²</u> <i>(% priporočenega začetnega odmerka)</i>	<u>Celotni odmerek glede na površino telesa 1,8 m²</u>	<u>Število potrebnih vial</u>	<u>Celotni volumen potrebne rekonstituirane suspenzije</u>
75 mg/m ² (100 %)	135 mg	2 viali	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50 %)	67,5 mg	1 viala	2,7 ml
25 mg/m ² (33 %)	45 mg	1 viala	1,8 ml

Način uporabe

Rekonstituirano zdravilo Azacitidin Kabi injicirajte subkutano z iglo velikosti 25 G (iglo vstavite pod kotom 45-90°) v nadelket, stegno ali trebuh.

Odmerke, večje kot 4 ml, injicirajte na dve različni mesti.

Mesta injiciranja menjujte. Nove injekcije morate dati vsaj 2,5 cm od prejšnjega mesta injiciranja in nikoli na predel, ki je občutljiv, pordel ali otrdel ali ki ima modrice.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/23/1777/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca(-ov), odgovornega(-ih) za sproščanje serij

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53, 61169 Friedberg,
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznam EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu za zdravila.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2. dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- Na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica sprejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Azacidin Kabi 25 mg/ml prašek za suspenzijo za injiciranje
azacidin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 100 mg azacidina. Po rekonstituciji vsebuje 1 ml suspenzije 25 mg azacidina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol (E421).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za suspenzijo za injiciranje.

1 viala – 100 mg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Samo za enkratno uporabo.
Suspenzijo pred aplikacijo močno pretresite.
Subkutana uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Citotoksično

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Za rok uporabnosti rekonstituiranega zdravila preberite priloženo navodilo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno raztopino zavržite

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1777/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Dvodimenzionalna črna koda z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

OZNAKA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Azacitidin Kabi 25 mg/ml prašek za suspenzijo za injiciranje
azacitidin
subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

100 mg

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Azacitidin Kabi 25 mg/ml prašek za suspenzijo za injiciranje azacitidin

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Azacitidin Kabi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Azacitidin Kabi
3. Kako uporabljati zdravilo Azacitidin Kabi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Azacitidin Kabi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Azacitidin Kabi in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Azacitidin Kabi

Zdravilo Azacitidin Kabi je zdravilo za zdravljenje raka. Spada v skupino zdravil, ki se imenujejo »antimetaboliti«.

Zdravilo Azacitidin Kabi vsebuje učinkovino »azacitidin«.

Za kaj uporabljamo zdravilo Azacitidin Kabi

Zdravilo Azacitidin Kabi se uporablja pri odraslih bolnikih, pri katerih ni možna presaditev matičnih celic, za zdravljenje:

- mielodisplastičnih sindromov z večjim tveganjem;
- kronične mielomonocitne levkemije;
- akutne mieloične levkemije.

To so bolezni, ki prizadenejo kostni mozeg in lahko povzročijo težave pri normalnem nastajanju krvnih celic.

Kako zdravilo Azacitidin Kabi deluje

Zdravilo Azacitidin Kabi deluje tako, da rakastim celicam preprečuje rast. Azacitidin se vključi v genetski material celic (ribonukleinsko kislino (RNK) in deoksiribonukleinsko kislino (DNK)).

Domneva se, da deluje tako, da spremeni način, na katerega celica vključuje in izključuje gene, in tudi tako, da ovira nastajanje nove RNK in DNK. Domnevno ti učinki popravijo težave pri dozorevanju in rasti mladih krvnih celic v kostnem mozgu, ki povzročajo mielodisplastične bolezni, in ubijajo rakaste celice pri levkemiji.

Če imate kakšna vprašanja o tem, kako zdravilo Azacitidin Kabi deluje oziroma zakaj so vam predpisali to zdravilo, se posvetujte s svojim zdravnikom ali medicinsko sestro.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Azacitidin Kabi

Ne uporabljajte zdravila Azacitidin Kabi

- če ste alergični na azacitidin ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate napredovalo obliko raka jeter;
- če dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Azacitidin Kabi se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate zmanjšano število trombocitov, eritrocitov ali levkocitov;
- če imate bolezen ledvic;
- če imate bolezen jeter;
- če ste kdaj imeli bolezen srca ali srčni infarkt ali če imate anamnezo boleznih pljuč.

Zdravilo Azacitidin Kabi lahko povzroči resno imunsko reakcijo, imenovano »sindrom diferenciacije« (glejte poglavje 4).

Krvne preiskave

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Azacitidin Kabi in ob začetku vsakega obdobja zdravljenja (imenovanega »cikel«) boste opravili pregled krvi. Na tak način se preveri, ali imate dovolj krvnih celic in ali vaša jetra in ledvice pravilno delujejo.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Azacitidin Kabi ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Azacitidin Kabi

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katerokoli drugo zdravilo. Zdravilo Azacitidin Kabi lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Prav tako lahko nekatera druga zdravila vplivajo na delovanje zdravila Azacitidin Kabi.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Nosečnost

Med nosečnostjo ne uporabljajte zdravila Azacitidin Kabi, ker lahko škodi otroku.

Če ste ženska, ki lahko zanosi, morate v času jemanja zdravila Azacitidin Kabi in še 6 mesecev po prenehanju zdravljenja uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. Takoj obvestite zdravnika, če med zdravljenjem z zdravilom Azacitidin Kabi zanosite.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Dojenje

Če uporabljate zdravilo Azacitidin Kabi, ne smete dojiti. Ni znano, ali to zdravilo prehaja v materino mleko.

Plodnost

Moški naj med zdravljenjem z zdravilom Azacitidin Kabi ne zaplodijo otroka. Moški morajo v času jemanja zdravila Azacitidin Kabi in še 3 mesece po prenehanju zdravljenja s tem zdravilom uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

Pogovorite se z zdravnikom, če želite pred začetkom zdravljenja shraniti svojo spermo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne vozite avtomobila in ne upravljajte orodij ali strojev, če imate neželene učinke, kot je na primer utrujenost.

3. Kako uporabljati zdravilo Azacitidin Kabi

Preden boste prejeli zdravilo Azacitidin Kabi, vam bo zdravnik na začetku vsakega cikla dal še zdravilo za preprečevanje slabosti in bruhanja.

- Priporočeni odmerek je 75 mg/m² površine telesa. Zdravnik bo določil odmerek tega zdravila glede na vaše splošno počutje, višino in telesno maso. Preveril bo vaš napredek in po potrebi morda spremenil odmerek.
- Zdravilo Azacitidin Kabi boste prejeli en teden vsak dan, nato sledi tritedensko obdobje mirovanja. Ta „cikel zdravljenja“ se ponovi vsake 4 tedne. Običajno je ciklov zdravljenja vsaj 6.

To zdravilo vam bosta zdravnik ali medicinska sestra dala z injekcijo pod kožo (subkutano). Zdravilo se lahko daje pod kožo v stegno, trebuh ali nadlaket.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj obvestite svojega zdravnika, če opazite kateregakoli od naslednjih neželenih učinkov:

- zaspanost, tresenje, zlatenica, napihnjen trebuh in nagnjenje k nastajanju modric. To so lahko simptomi odpovedi jeter in so lahko smrtno nevarni;
- otekanje nog in stopal, bolečina v hrbtu, zmanjšano izločanje urina, zvečana žeja, pospešen srčni utrip, omotica in slabost, bruhanje ali zmanjšan apetit in občutek zmedenosti, nemirnost ali utrujenost. To so lahko simptomi odpovedi ledvic in so lahko smrtno nevarni;

- zvišana telesna temperatura. Vzrok je lahko okužba kot posledica nizke ravni levkocitov, ki je lahko smrtno nevarna;
- bolečine v prsih ali kratka sapa, ki jo lahko spremlja zvišana telesna temperatura. Vzrok je lahko okužba pljuč, imenovana „pljučnica“, ki je lahko smrtno nevarna;
- krvavitev, na primer kri v blatu zaradi krvavitve v trebuhu ali prebavilih, možna je tudi krvavitev v glavi. To so lahko simptomi nizke ravni krvnih ploščic (trombocitov) v vaši krvi;
- težave z dihanjem, otekanje ustnic, srbenje ali izpuščaj. Vzrok je lahko alergijska (preobčutljivostna) reakcija.

Med druge neželene učinke spadajo:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšano število rdečih krvnih celic (anemija). Lahko se počutite utrujeni in bleedi;
- zmanjšano število belih krvnih celic. Lahko ga spremlja zvišana telesna temperatura. Zaradi tega ste tudi bolj nagnjeni k okužbam;
- majhno število krvnih ploščic (trombocitopenija). Bolj ste nagnjeni h krvavitvam in modricam;
- zaprtost, driska, slabost, bruhanje,
- pljučnica,
- bolečine v prsih, kratka sapa,
- izčrpanost (utrujenost),
- reakcija na mestu injiciranja, vključno s pordelostjo, bolečino ali kožno reakcijo,
- izguba apetita,
- bolečine v sklepih,
- modrice,
- izpuščaj,
- rdeče ali vijolične lise pod kožo,
- bolečine v trebuhu (abdominalne bolečine),
- srbenje,
- zvišana telesna temperatura,
- vnetje nosu in žrela,
- omotica,
- glavobol,
- težave s spanjem (nespečnost),
- krvavitve iz nosu (epistaksa),
- bolečine v mišicah,
- šibkost (astenija),
- izguba telesne mase,
- nizka raven kalija v krvi.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- krvavitev v glavi,
- z bakterijo povzročena okužba krvi (sepsa). Vzrok je lahko majhno število belih krvnih celic (levkocitov) v krvi;
- odpoved kostnega mozga. To lahko povzroči majhno število eritrocitov, levkocitov in trombocitov;
- vrsta slabokrvnosti, pri kateri je število eritrocitov, levkocitov in trombocitov zmanjšano,

- okužba sečil,
- z virusom povzročen herpes,
- krvavitev iz dlesni, krvavitev v trebuhu ali prebavilih, krvavitev v predelu zadnjika (hemoroidna krvavitev), krvavitev v očesu, krvavitev pod ali v kožo (hematom),
- kri v urinu,
- razjede v ustih ali na jeziku,
- spremembe kože na mestu injiciranja. To vključuje oteklost, zatrdelost, modrice, krvavitve v kožo (hematom), izpuščaj, srbenje in spremembo barve kože;
- pordelost kože,
- okužba kože (celulitis),
- okužba nosu in žrela ali vneto žrelo,
- vnetje nosu, izcedek iz nosu ali sinusov (sinuzitis),
- visok ali nizek krvni tlak (hipertenzija ali hipotenzija),
- kratka sapa med gibanjem,
- bolečine v žrelu in grlu,
- prebavne motnje,
- letargija,
- splošno slabo počutje,
- tesnoba,
- zmedenost,
- izpadanje las,
- odpoved ledvic,
- dehidracija,
- bele obloge na jeziku, notranji strani lic in včasih na ustnem nebu, dlesnih in mandljih (glivična okužba ust),
- omedlevica,
- padec krvnega tlaka v stoječem položaju (ortostatska hipotenzija), ki pri premiku v stoječi ali sedeči položaj povzroči omedlevico,
- zaspanost, dremavost (somnia),
- krvavitev zaradi žilnega katetra,
- črevesna bolezen, ki lahko povzroči zvišano telesno temperaturo, bruhanje in bolečine v trebuhu (divertikulitis),
- tekočina okrog pljuč (plevralni izliv),
- drgetanje (mrzlica),
- mišični spazmi,
- izbočen srbeč izpuščaj na koži (urtikarija),
- nabiranje tekočine okrog srca (perikardialni izliv).

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- alergijska (preobčutljivostna) reakcija,
- tresenje,
- odpoved jeter,
- velike izbokle boleče zaplate na koži temno modre barve z zvišano telesno temperaturo,
- boleče kožne razjede (gangrenozna pioderma),
- vnetje osrčnika, t.j. mreene, ki obdaja srce (perikarditis).

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- suh kašelj,
- neboleča oteklina konic prstov (kladivasti prsti),
- sindrom tumorske lize – presnovni zapleti, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem raka, včasih celo brez zdravljenja. Te zaplete povzročijo razgradni produkti odmirajočih rakavih celic in lahko vključujejo: spremembe kemijske sestave krvi; visoko raven kalija, fosforja, sečne kisline in nizko raven kalcija, ki posledično vodijo do sprememb delovanja ledvic, utripa srca, epileptičnih napadov in včasih smrti.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- okužba globljih plasti kože, ki se hitro širi, poškoduje kožo in tkiva in je lahko življenje ogrožajoča (nekrotizirajoči fasciitis),
- resna imunska reakcija (sindrom diferenciacije), ki lahko povzroči zvišano telesno temperaturo, kašelj, oteženo dihanje, izpuščaj, zmanjšanje količine urina, nizek krvni tlak (hipotenzijo), otekanje rok ali nog in hitro pridobivanje telesne mase,
- vnetje krvnih žil v koži, ki lahko povzroči izpuščaj (kožni vaskulitis).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na: [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Azacitidin Kabi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na nalepki vial. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila Azacitidin Kabi so odgovorni zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra. Odgovorni so tudi za pravilno pripravo in odstranitev neuporabljenega zdravila Azacitidin Kabi.

Za neodprte vial tega zdravila niso potrebna posebna navodila za shranjevanje.

Kadar zdravilo uporabite takoj

Ko je suspenzija pripravljena, jo morate uporabiti v 60 minutah.

Kadar zdravilo uporabite pozneje

Če suspenzijo zdravila Azacitidin Kabi pripravite z vodo za injekcije, ki ni bila v hladilniku, morate suspenzijo takoj po pripravi dati v hladilnik (2 °C–8 °C), kjer sme biti shranjena največ 8 ur.

Če suspenzijo zdravila Azacitidin Kabi pripravite z vodo za injekcije, ki je bila shranjena v hladilniku (2 °C–8 °C), morate suspenzijo takoj po pripravi dati v hladilnik (2 °C–8 °C), kjer sme biti shranjena največ 22 ur.

Pred uporabo pustite suspenzijo na sobni temperaturi do 30 minut, da se segreje na sobno temperaturo (20 °C–25 °C).

Če so v suspenziji prisotni večji delci, jo zavrzite.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Azacitidin Kabi

- Učinkovina je azacitidin. Ena viala vsebuje 100 mg azacitidina. Po rekonstituciji s 4 ml vode za injekcije vsebuje rekonstituirana suspenzija 25 mg/ml azacitidina.
- Druga sestavina zdravila je manitol (E421).

Izgled zdravila Azacitidin Kabi in vsebina pakiranja

Zdravilo Azacitidin Kabi 25 mg/ml prašek za suspenzijo za injiciranje je bel do skoraj bel prašek ali pogača, ki je na voljo v stekleni viali.

Vsako pakiranje vsebuje eno vialo v eni kartonski škatli.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Fresenius Kabi Deutschland
GmbH
Pfingstweide 53, 61169
Friedberg,
Nemčija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Priporočila za varno ravnanje z zdravilom

Azacitidin Kabi je citotoksično zdravilo, zato je pri rokovanju s suspenzijo azacitidina in med njeno pripravo, tako kot pri drugih potencialno toksičnih spojinah, potrebna previdnost. Upoštevati je treba postopke za pravilno ravnanje z zdravili za zdravljenje raka in njihovo odstranjevanje.

Če pride rekonstituirana suspenzija azacitidina v stik s kožo, jo takoj in temeljito sperite z milom in vodo. Če pride zdravilo v stik s sluznicami, jih temeljito sperite z vodo.

Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v nadaljevanju (glejte „Postopek rekonstitucije“).

Postopek rekonstitucije

Zdravilo Azacitidin Kabi je treba rekonstituirati z vodo za injekcije. Rok uporabnosti rekonstituiranega zdravila se lahko podaljša, če se za rekonstitucijo uporabi voda za injekcije, ki je bila v hladilniku (2 °C do 8 °C). Podrobnosti o shranjevanju rekonstituiranega zdravila so navedene spodaj.

1. Pripraviti je treba naslednje pripomočke:
vialo (viale) azacitidina; vialo (viale) vode za injekcije; nesterilne kirurške rokavice; alkoholne krpice; 5 ml injekcijsko brizgo (brizge) z iglo (iglami).
2. V brizgo potegnite 4 ml vode za injekcije ter se prepričajte, da so iz brizge iztisnjeni vsi zračni mehurčki.
3. Iglo brizge, ki vsebuje 4 ml vode za injekcije, vstavite skozi gumijast pokrovček viala z azacitidinom in v vialo injicirajte vodo za injekcije.
4. Po odstranitvi brizge in igle vialo močno pretresite, dokler ne nastane enotna motna suspenzija. Po rekonstituciji bo 1 ml suspenzije vseboval 25 mg azacitidina (100 mg/4 ml). Rekonstituirano zdravilo je homogena, motna suspenzija, ki ne vsebuje aglomeratov. Zdravilo zavrzite, če vsebuje večje delce ali aglomerate. Ne filtrirajte rekonstituirane suspenzije, ker bi s tem lahko odstranili učinkovino. Upoštevati morate, da so filtri nameščeni v nekaterih adapterjih, konicah in zaprtih sistemih; zato se takih sistemov ne sme uporabljati za dajanje zdravila po rekonstituciji.
5. Gumijasti pokrovček očistite in v vialo vstavite novo brizgo z iglo. Nato vialo obrnite navzdol, tako da je konica igle pod ravnjo tekočine. Bat potegnite nazaj, da izvlčete dovolj zdravila za pravilni odmerek, ob tem pa se prepričajte, da iz brizge iztisnete vse morebiti prisotne zračne mehurčke. Nato brizgo z iglo izvlčite iz viala in iglo odstranite.
6. Novo iglo za subkutano aplikacijo (priporočena velikost 25 G) čvrsto pritrdite na brizgo. Da zmanjšate pojavnost reakcij na mestu injiciranja, iz igle pred injiciranjem ne smete iztisniti suspenzije.
7. Kadar je potrebna več kot 1 viala, ponovite vse zgornje korake za pripravo suspenzije. Pri odmerkih, za katere je potrebna več kot 1 viala, je potrebno odmerek enakomerno razdeliti, npr. odmerek 150 mg = 6 ml, 2 injekcijski brizgi s 3 ml v vsaki injekcijski brizgi. Zaradi zadrževanja v viali in igli morda iz viala ne boste mogli izvlči vse suspenzije.
8. Vsebino odmerne brizge tik pred dajanjem zdravila ponovno suspendirajte. Brizgo, napolnjeno z rekonstituirano suspenzijo, pustite do 30 minut pred uporabo, da se segreje na približno 20–25 °C. Če od priprave do administracije poteče več kot 30 minut, morate suspenzijo zavreči v skladu s priporočili in pripraviti nov odmerek. Za ponovno suspendiranje močno valjajte brizgo med dlanmi, da nastane enotna, motna suspenzija. Zdravilo zavrzite, če vsebuje večje delce ali aglomerate.

Shranjevanje rekonstituiranega zdravila

Za takojšnjo uporabo

Suspenzijo zdravila Azacitidin Kabi se lahko pripravi neposredno pred uporabo, rekonstituirano suspenzijo pa je treba uporabiti v 60 minutah. Če preteče več kot 60 minut, je treba rekonstituirano suspenzijo pravilno zavreči in pripraviti nov odmerek.

Za kasnejšo uporabo

Pri rekonstituciji zdravila Azacitidin Kabi z vodo za injekcije, ki ni bila v hladilniku, je treba rekonstituirano suspenzijo takoj po rekonstituciji postaviti v hladilnik (2 °C do 8 °C) in jo v hladilniku hraniti največ 8 ur. Če je suspenzija shranjena v hladilniku dlje od 8 ur, jo je treba pravilno zavreči in pripraviti nov odmerek.

Pri rekonstituciji zdravila Azacitidin Kabi z vodo za injekcije, ki je bila v hladilniku (2 °C do 8 °C), je treba rekonstituirano suspenzijo takoj po rekonstituciji postaviti v hladilnik (2 °C do 8 °C) in jo v hladilniku hraniti največ 22 ur. Če je suspenzija shranjena v hladilniku dlje od 22 ur, jo je treba pravilno zavreči in pripraviti nov odmerek.

Brizgo, napolnjeno z rekonstituirano suspenzijo pred uporabo, pustite na sobni temperaturi do 30 minut, da se segreje na približno 20–25 °C. Če od priprave do aplikacije poteče več kot 30 minut, morate suspenzijo zavreči v skladu s priporočili in pripraviti nov odmerek.

Izračun individualnega odmerka

Celotni odmerek glede na površino telesa (BSA - body surface area) se izračuna tako:

$$\text{Celotni odmerek (mg)} = \text{odmerek (mg/m}^2\text{)} \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

Naslednja preglednica je prikazana samo kot primer izračuna za pripravo individualnih odmerkov azacitidina na podlagi povprečne vrednosti BSA, ki je 1,8 m².

<u>Odmerek mg/m²</u> <u>(% priporočenega</u> <u>začetnega odmerka)</u>	<u>Celotni odmerek na</u> <u>podlagi vrednosti BSA</u> <u>1,8 m²</u>	<u>Število potrebnih</u> <u>vial</u>	<u>Celotni volumen</u> <u>potrebne</u> <u>rekonstituirane</u> <u>suspenzije</u>
75 mg/m ² (100 %)	135 mg	2 viali	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50 %)	67,5 mg	1 viala	2,7 ml
25 mg/m ² (33 %)	45 mg	1 viala	1,8 ml

Način uporabe

Rekonstituirane suspenzije ne filtrirajte.

Rekonstituirano zdravilo Azacitidin Kabi injicirajte subkutano (iglo vstavite pod kotom 45-90°) z iglo velikosti 25 G v nadlaket, stegno ali trebuh.

Odmerke, večje kot 4 ml, injicirajte na dve različni mesti.

Mesta injiciranja menjujte. Nove injekcije morate dati vsaj 2,5 cm od prejšnjega mesta injiciranja in nikoli na predel, ki je občutljiv, pordel ali otrdel ali ki ima modrice.

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.