

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AZANEX 25 mg/ml κόνις για ενέσιμο εναιώρημα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg ή 150 mg αζακιτιδίνης. Μετά την ανασύσταση, κάθε ml εναιωρήματος περιέχει 25 mg αζακιτιδίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο εναιώρημα. Λευκή λυοφιλοποιημένη κόνις ή πούδρα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η αζακιτιδίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων (*haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) με:

- μεσαίου-2 και υψηλού κινδύνου μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (*myelodysplastic syndromes*, MDS) σύμφωνα με το Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα Βαθμολογίας (*International Prognostic Scoring System*, IPSS),
- χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (*chronic myelomonocytic leukaemia*, CMML) με 10-29 % μυελοβλάστες χωρίς μυελοϋπερπλαστική διαταραχή,
- οξεία μυελογενή λευχαιμία (*acute myeloid leukaemia*, AML) με 20-30 % βλάστες και δυσπλασία πολλών σειρών, σύμφωνα με την κατάταξη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO),
- οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML) με >30 % μυελοβλάστες σύμφωνα με την κατάταξη του WHO.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με αζακιτιδίνη θα πρέπει να αρχίζει και να παρακολουθείται υπό την επίβλεψη ιατρού έμπειρου στη χρήση χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Θα πρέπει να χορηγούνται προκαταρκτικά στους ασθενείς αντιεμετικά για τη ναυτία και τον έμετο.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για τον πρώτο κύκλο θεραπείας, για όλους τους ασθενείς ανεξάρτητα από τις αιματολογικές εργαστηριακές τιμές αναφοράς, είναι 75 mg/m<sup>2</sup> σωματικής επιφάνειας, ενιόμενη υποδόρια, καθημερινά για 7 ημέρες, ακολουθούμενη από μία περίοδο διακοπής 21 ημερών (κύκλος θεραπείας 28 ημερών).

Συνιστάται η χορήγηση της θεραπείας στους ασθενείς για τουλάχιστον 6 κύκλους. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται για όσο χρονικό διάστημα ο ασθενής εξακολουθεί να επωφελείται ή μέχρι την εξέλιξη της νόσου.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αιματολογική ανταπόκριση/τοξικότητα και

νεφρικές τοξικότητες (βλ. παράγραφο 4.4). Ενδέχεται να απαιτείται καθυστέρηση στην έναρξη του επόμενου κύκλου ή μείωση της δόσης, όπως περιγράφεται παρακάτω.

#### Εργαστηριακές εξετάσεις

Οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, η κρεατινίνη του ορού και τα διττανθρακικά του ορού θα πρέπει να προσδιορίζονται πριν την έναρξη της θεραπείας και πριν από κάθε κύκλο θεραπείας. Γενικές εξετάσεις αίματος θα πρέπει να πραγματοποιούνται πριν την έναρξη της θεραπείας και όποτε απαιτείται για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης και της τοξικότητας αλλά, τουλάχιστον, πριν από κάθε κύκλο θεραπείας.

#### Προσαρμογή της δόσης λόγω αιματολογικής τοξικότητας

Η αιματολογική τοξικότητα ορίζεται ως ο χαμηλότερος αριθμός που παρατηρήθηκε σε ένα δεδομένο κύκλο (ναδίρ) εάν τα αιμοπετάλια  $\leq 50,0 \times 10^9/l$  και/ή ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (*absolute neutrophil counts*, ANC)  $\leq 1 \times 10^9/l$ .

Η ανάκαμψη ορίζεται ως μια αύξηση της(ων) κυτταρικής(ών) σειράς(ών) εκεί όπου παρατηρήθηκε αιματολογική τοξικότητα, της τάξης τουλάχιστον του μισού της διαφοράς της τιμής ναδίρ και της τιμής αναφοράς συν την τιμή ναδίρ (δηλ. αριθμός αιμοσφαιρίων σε ανάκαμψη  $\geq$  τιμή ναδίρ +  $(0,5 \times [\text{τιμή αναφοράς} - \text{τιμή ναδίρ}])$ ).

*Ασθενείς χωρίς μειωμένους αριθμούς αιμοσφαιρίων αναφοράς (δηλ. λευκοκύτταρα (white blood cells, WBC)  $\geq 3,0 \times 10^9/l$  και ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , και αιμοπετάλια  $\geq 75,0 \times 10^9/l$ ) πριν από την πρώτη θεραπεία*

Εάν παρατηρηθεί αιματολογική τοξικότητα μετά τη θεραπεία με αζακτιδίνη, ο επόμενος κύκλος θεραπείας θα πρέπει να καθυστερήσει μέχρι να ανακάμψουν ο αριθμός αιμοπεταλίων και ο ANC. Εάν επιτευχθεί ανάκαμψη εντός 14 ημερών, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Ωστόσο, εάν δεν επιτευχθεί ανάκαμψη εντός 14 ημερών, η δόση θα πρέπει να μειωθεί σύμφωνα με τον ακόλουθο πίνακα. Αφού τροποποιηθεί η δόση, η διάρκεια του κύκλου θα πρέπει να επιστρέψει στις 28 ημέρες.

Τιμές ναδίρ		% δόσης στον επόμενο κύκλο, εάν δεν επιτευχθεί ανάκαμψη* εντός 14 ημερών
ANC ( $\times 10^9/l$ )	Αιμοπετάλια ( $\times 10^9/l$ )	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50 %
$> 1,0$	$> 50,0$	100 %

\*Ανάκαμψη = τιμές  $\geq$  τιμή ναδίρ +  $(0,5 \times [\text{τιμή αναφοράς} - \text{τιμή ναδίρ}])$

*Ασθενείς με μειωμένους αριθμούς αιμοσφαιρίων αναφοράς (δηλ. WBC  $< 3,0 \times 10^9/l$  ή ANC  $< 1,5 \times 10^9/l$  ή αιμοπετάλια  $< 75,0 \times 10^9/l$ ) πριν από την πρώτη θεραπεία*

Μετά τη θεραπεία με αζακτιδίνη, εάν η μείωση στην τιμή των WBC ή του ANC ή των αιμοπεταλίων είναι  $\leq 50$  % σε σχέση με εκείνη πριν από τη θεραπεία ή μεγαλύτερη από 50 % αλλά με βελτίωση σε οποιαδήποτε διαφοροποίηση κυτταρικών σειρών, ο επόμενος κύκλος δεν θα πρέπει να καθυστερήσει, ούτε να γίνει προσαρμογή της δόσης.

Εάν η μείωση στην τιμή των WBC ή του ANC ή των αιμοπεταλίων είναι μεγαλύτερη από 50 % σε σχέση με εκείνη πριν από τη θεραπεία, χωρίς βελτίωση στη διαφοροποίηση κυτταρικών σειρών, ο επόμενος κύκλος θεραπείας με αζακτιδίνη θα πρέπει να καθυστερήσει μέχρι να ανακάμψουν ο αριθμός αιμοπεταλίων και ο ANC. Εάν επιτευχθεί ανάκαμψη εντός 14 ημερών, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Ωστόσο, εάν δεν επιτευχθεί ανάκαμψη εντός 14 ημερών, θα πρέπει να προσδιοριστεί η κυτταροβρίθεια του μυελού των οστών. Εάν η κυτταροβρίθεια του μυελού των οστών είναι  $> 50$  %, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Εάν η κυτταροβρίθεια του μυελού των οστών είναι  $\leq 50$  %, η θεραπεία θα πρέπει να

καθυστερήσει και η δόση να μειωθεί σύμφωνα με τον ακόλουθο πίνακα:

Κυτταροβρίθεια μυελού των οστών	% δόσης στον επόμενο κύκλο, εάν δεν επιτευχθεί ανάκαμψη εντός 14 ημερών	
	Ανάκαμψη* ≤ 21 ημέρες	Ανάκαμψη* > 21 ημέρες
15-50 %	100 %	50 %
< 15 %	100 %	33 %

\*Ανάκαμψη = τιμές  $\geq$  τιμή ναδύρ + (0,5 x [τιμή αναφοράς – τιμή ναδύρ])

Αφού τροποποιηθεί η δόση, η διάρκεια του κύκλου θα πρέπει να επιστρέψει στις 28 ημέρες.

#### Ειδικόί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Δεν απαιτείται ειδική προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους. Δεδομένου ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, μπορεί να είναι χρήσιμη η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

##### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Η αζακιτιδίνη μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία χωρίς προσαρμογή της αρχικής δόσης (βλ. παράγραφο 5.2). Σε περίπτωση εμφάνισης ανεξήγητων μειώσεων στα επίπεδα διττανθρακικών ορού κάτω από 20 mmol/l, η δόση πρέπει να μειωθεί κατά 50 % στον επόμενο κύκλο. Σε περίπτωση εμφάνισης ανεξήγητων αυξήσεων στην κρεατινίνη ορού ή αν το άζωτο ουρίας αίματος (BUN) είναι  $\geq 2$  φορές πάνω από τις τιμές αναφοράς και πάνω από το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN), ο επόμενος κύκλος θα πρέπει να καθυστερήσει μέχρι οι τιμές να επιστρέψουν στο φυσιολογικό ή στις τιμές αναφοράς και η δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 50 % στον επόμενο κύκλο θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

##### *Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4). Ασθενείς με σοβαρή οργανική δυσλειτουργία του ήπατος θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ανεπιθύμητες ενέργειες. Δεν συνιστάται ειδική τροποποίηση της δόσης έναρξης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία πριν την έναρξη της θεραπείας. Μετέπειτα τροποποιήσεις της δόσης θα πρέπει να βασίζονται στις αιματολογικές εργαστηριακές τιμές. Η αζακιτιδίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με προχωρημένους κακοήθεις ηπατικούς όγκους (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αζακιτιδίνης σε παιδιά ηλικίας 0-17 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Η ανασυσταμένη αζακιτιδίνη θα πρέπει να ενίεται υποδόρια στο άνω μέρος του βραχίονα, το μηρό ή την κοιλιακή χώρα. Οι θέσεις της ένεσης θα πρέπει να εναλλάσσονται. Οι νέες ενέσεις θα πρέπει να χορηγούνται σε απόσταση τουλάχιστον 2,5 cm από το προηγούμενο σημείο και ποτέ σε περιοχές όπου το σημείο παρουσιάζει ευαισθησία, μώλωπες, ερυθρότητα ή σκλήρυνση.

Μετά την ανασύσταση, το εναιώρημα δεν θα πρέπει να διηθείται. Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Προχωρημένοι κακοήθεις ηπατικοί όγκοι (βλ. παράγραφο 4.4).

Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### Αιματολογική τοξικότητα

Η θεραπεία με αζακιτιδίνη σχετίζεται με αναιμία, ουδετεροπενία και θρομβοπενία, ειδικά κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 κύκλων (βλ. παράγραφο 4.8). Γενικές εξετάσεις αίματος θα πρέπει να πραγματοποιούνται όποτε απαιτείται για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης και της τοξικότητας αλλά, τουλάχιστον, πριν από κάθε κύκλο θεραπείας. Μετά τη χορήγηση της συνιστώμενης δόσης για τον πρώτο κύκλο, η δόση για τους επόμενους κύκλους θα πρέπει να μειώνεται ή να καθυστερείται η χορήγησή της με βάση τις τιμές ναδίρ και την αιματολογική ανταπόκριση (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να αναφέρουν άμεσα τυχόν εμπύρετα επεισόδια. Συνιστάται επίσης στους ασθενείς και στους ιατρούς να βρίσκονται σε εγρήγορση για σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας.

##### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με εκτεταμένο φορτίο όγκου λόγω μεταστατικής νόσου έχει αναφερθεί προοδευτικό ηπατικό κώμα και θάνατος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αζακιτιδίνη, ειδικά σε ασθενείς με λευκωματίνη ορού αναφοράς < 30 g/l. Η αζακιτιδίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με προχωρημένους κακοήθεις ηπατικούς όγκους (βλ. παράγραφο 4.3).

##### Νεφρική δυσλειτουργία

Νεφρικές ανωμαλίες, οι οποίες κυμαίνονται από αυξημένη κρεατινίνη ορού έως νεφρική ανεπάρκεια και θάνατος, αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια αζακιτιδίνη σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Επιπλέον, νεφρική σωληναριακή οξέωση, οριζόμενη ως μια πτώση στα διττανθρακικά ορού σε < 20 mmol/l σε συνδυασμό με αλκαλικά ούρα και υποκαλιαιμία (κάλιο ορού < 3 mmol/l) παρουσιάστηκε σε 5 άτομα με χρόνια μυελογενή λευχαιμία (chronic myelogenous leukaemia, CML) που έλαβαν θεραπεία με αζακιτιδίνη και ετοποσίδη. Εάν παρατηρηθούν ανεξήγητες μειώσεις στα διττανθρακικά ορού (< 20 mmol/l) ή αυξήσεις στην κρεατινίνη ορού ή το BUN, η δόση θα πρέπει να μειωθεί ή να καθυστερήσει η χορήγησή της (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να αναφέρουν άμεσα τυχόν ολιγουρία και ανουρία στον επαγγελματία υγείας.

Αν και δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές διαφορές στη συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων μεταξύ ατόμων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε σύγκριση με άτομα με νεφρική δυσλειτουργία, οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τοξικότητα δεδομένου ότι η αζακιτιδίνη και/ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται κυρίως μέσω των νεφρών (βλ. παράγραφο 4.2).

##### Εργαστηριακές εξετάσεις

Η ηπατική λειτουργία, η κρεατινίνη του ορού και τα διττανθρακικά του ορού θα πρέπει να προσδιορίζονται πριν την έναρξη της θεραπείας και πριν από κάθε κύκλο θεραπείας. Γενικές εξετάσεις αίματος θα πρέπει να πραγματοποιούνται πριν την έναρξη της θεραπείας και όποτε απαιτείται για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης και της τοξικότητας αλλά, τουλάχιστον, πριν από κάθε κύκλο θεραπείας, βλέπε επίσης παράγραφο 4.8.

##### Καρδιοπάθεια και πνευμονοπάθεια

Ασθενείς με ιστορικό σοβαρής συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, κλινικά ασταθούς καρδιοπάθειας ή πνευμονοπάθειας αποκλείστηκαν από τις βασικές μελέτες που διεξήχθησαν για την έγκριση του προϊόντος (AZA PH GL 2003 CL 001 και AZA-AML-001), και συνεπώς η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της αζακιτιδίνης σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί. Πρόσφατα δεδομένα από μια κλινική δοκιμή σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή πνευμονοπάθειας έδειξαν σημαντικά αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρδιακών συμβαμάτων με την αζακιτιδίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Ως εκ τούτου, συνιστάται να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν η αζακιτιδίνη συνταγογραφείται στους ασθενείς αυτούς. Η καρδιοπνευμονική αξιολόγηση θα πρέπει να εξεταστεί πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

#### Νεκρωτική περιτονίτιδα

Έχει αναφερθεί νεκρωτική περιτονίτιδα, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αζακιτιδίνη. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν νεκρωτική περιτονίτιδα, η θεραπεία με αζακιτιδίνη θα πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινάει αμέσως κατάλληλη θεραπεία.

#### Σύνδρομο λύσης όγκου

Κίνδυνο συνδρόμου λύσης όγκου διατρέχουν οι ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου πριν από τη θεραπεία. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Με βάση δεδομένα *in vitro*, ο μεταβολισμός της αζακιτιδίνης δεν φαίνεται να μεσολαβείται από ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 (CYPs), UDP-τρανσφεράσες του γλυκουρονικού οξέος (UGTs), σουλφοτρανσφεράσες (SULTs) και τρανσφεράσες της γλουταθειόνης (GSTs). Συνεπώς, αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με αυτά τα ένζυμα μεταβολισμού *in vivo* θεωρούνται απίθανες.

Κλινικά σημαντικές ανασταλτικές ή επαγωγικές δράσεις της αζακιτιδίνης στα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 είναι απίθανες (βλ. παράγραφο 5.2).

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων με την αζακιτιδίνη.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης και οι άνδρες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 3 μήνες μετά την θεραπεία.

#### Κύηση

Δεν διατίθενται επαρκή δεδομένα σχετικά με τη χρήση της αζακιτιδίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ποντικούς κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα από μελέτες σε πειραματόζωα και τον μηχανισμό δράσης της, η αζακιτιδίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ειδικά κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Τα πλεονεκτήματα της θεραπείας θα πρέπει να σταθμίζονται έναντι του ενδεχόμενου κινδύνου για το έμβρυο σε κάθε ξεχωριστή περίπτωση.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αζακιτιδίνη/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω ενδεχόμενων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στο βρέφος που θηλάζει, ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αζακιτιδίνη.

#### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα από ανθρώπους για την επίδραση της αζακιτιδίνης στη γονιμότητα. Στα πειραματόζωα, έχουν καταγραφεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις με τη χρήση της αζακιτιδίνης στη γονιμότητα του αρσενικού (βλ. παράγραφο 5.3). Οι άνδρες πρέπει να ενημερώνονται ότι δεν πρέπει να κάνουν παιδιά ενώ λαμβάνουν θεραπεία και πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και μέχρι 3 μήνες μετά τη θεραπεία. Πριν την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να συζητάται στους άνδρες ασθενείς να ενημερώνονται σχετικά με τη δυνατότητα φύλαξης σπέρματος.

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η αζακιτιδίνη έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχει αναφερθεί κόπωση με τη χρήση της αζακιτιδίνης. Συνεπώς, συζητάται προσοχή κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

##### Πληθυσμός ενηλίκων με MDS, CMML και AML (20-30% μυελοβλάστες)

Ανεπιθύμητες ενέργειες θεωρούμενες ως πιθανώς ή ενδεχομένως σχετιζόμενες με τη χορήγηση της αζακιτιδίνης εμφανίστηκαν στο 97 % των ασθενών.

Οι συχνότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στη βασική μελέτη (AZA PH GL 2003 CL 001) συμπεριλάμβαναν εμπύρετη ουδετεροπενία (8,0 %) και αναιμία (2,3 %), οι οποίες επίσης αναφέρθηκαν στις υποστηρικτικές μελέτες (CALGB 9221 και CALGB 8921). Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτές τις 3 μελέτες συμπεριλάμβαναν λοιμώξεις όπως ουδετεροπενική σηψαιμία (0,8%) και πνευμονία (2,5%) (μερικές με μοιραία έκβαση), θρομβοπενία (3,5%), αντιδράσεις υπερευαισθησίας (0,25%) και αιμορραγικά συμβάματα (π.χ. εγκεφαλική αιμορραγία [0,5%], αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα [0,8%] και ενδοκρανιακή αιμορραγία [0,5%]).

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη θεραπεία με αζακιτιδίνη ήταν αιματολογικές αντιδράσεις (71,4 %) συμπεριλαμβανομένης της θρομβοπενίας, ουδετεροπενίας και λευκοπενίας (συνήθως Βαθμού 3-4), γαστρεντερικά συμβάματα (60,6 %) συμπεριλαμβανομένης της ναυτίας, εμέτου (συνήθως Βαθμού 1-2) ή αντιδράσεις στη θέση της ένεσης (77,1 %, συνήθως Βαθμού 1-2).

##### Πληθυσμός ενηλίκων ηλικίας 65 ετών ή άνω με AML με > 30% μυελοβλάστες

Οι συχνότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 10\%$ ) που παρατηρήθηκαν από τη μελέτη AZAAML-001 εντός του σκέλους θεραπείας της αζακιτιδίνης συμπεριλάμβαναν εμπύρετη ουδετεροπενία (25,0%), πνευμονία (20,3%) και πυρεξία (10,6%). Άλλες λιγότερο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στο σκέλος θεραπείας της αζακιτιδίνης συμπεριλάμβαναν σηψαιμία (5,1%), αναιμία (4,2%), ουδετεροπενική σηψαιμία (3,0%), ουρολοιμώξη (3,0%), θρομβοπενία (2,5%), ουδετεροπενία (2,1%), κυτταρίτιδα (2,1%), ζάλη (2,1%) και δύσπνοια (2,1%).

Οι συχνότερα αναφερόμενες ( $\geq 30\%$ ) ανεπιθύμητες ενέργειες από τη θεραπεία με αζακιτιδίνη ήταν γαστρεντερικά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένης της δυσκοιλιότητας (41,9%), της ναυτίας (39,8%) και της διάρροιας (36,9%), (συνήθως Βαθμού 1-2), γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης συμπεριλαμβανομένης της πυρεξίας (37,7%, συνήθως

Βαθμού 1-2) και αιματολογικά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένης της εμπύρετης ουδετεροπενίας (32,2%) και της ουδετεροπενίας (30,1%), (συνήθως Βαθμού 3-4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Ο παρακάτω Πίνακας 1 περιέχει ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία με αζακιτιδίνη οι οποίες προέρχονται από τις κύριες κλινικές μελέτες σε MDS και AML και από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία.

Οι συχνότητες καθορίζονται ως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα σύμφωνα με την υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκε σε οποιαδήποτε από τις κύριες κλινικές μελέτες.

**Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ΑΕ) που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με MDS ή AML οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με αζακιτιδίνη (κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία)**

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη Γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	πνευμονία* (συμπεριλαμβανομένης βακτηριακής, ιογενούς και μυκητιασικής), ρινοφαρυγγίτιδα	σηψαιμία* (συμπεριλαμβανομένης βακτηριακής, ιογενούς και μυκητιασικής), ουδετεροπενική σηψαιμία*, λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος (συμπεριλαμβάνει το ανώτερο και βρογχίτιδα), συρολοίμωξη, κυτταρίτιδα, εκκολπωματίτιδα, μυκητιασική λοίμωξη του στόματος, κολπίτιδα, φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, απλός έρπηξ, δερματική λοίμωξη			νεκρωτική περιτο- ονίτιδα*

Διαταραχές του αιμοποιητικού	εμπύρετη ουδετεροπενία*,	πανκυτταροπενία *,			
---------------------------------	-----------------------------	-----------------------	--	--	--



και του λεμφικού συστήματος	ουδετεροπενία, λευκοπενία, θρομβοπενία, αναιμία	ανεπάρκεια του μυελού των οστών			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			αντιδράσεις υπερευαισθησίας		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	ανορεξία, μειωμένη όρεξη, υποκαλιαιμία	αφυδάτωση		σύνδρομο λύσης όγκου	
Ψυχιατρικές διαταραχές	αϋπνία	συγχυτική κατάσταση, άγχος			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	ζάλη, κεφαλαλγία	ενδοκρανιακή αιμορραγία*, συγκοπή, υπνηλία, λήθαργος			
Οφθαλμικές διαταραχές		αιμορραγία του οφθαλμού, αιμορραγία του επιπεφυκότα			
Καρδιακές διαταραχές		περικαρδιακή συλλογή	περικαρδίτιδα		
Αγγειακές διαταραχές		υπόταση*, υπέρταση, ορθοστατική υπόταση, αιμάτωμα			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	δύσπνοια, επίσταξη	υπεξωκοτική συλλογή, δύσπνοια μετά κόπωση, φαρυγγολαρυγγικό άλγος		διάμεση πνευμονοπάθεια	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	διάρροια, έμετος, δυσκοιλιότητα, ναυτία, κοιλιακό άλγος (συμπεριλαμβάνει άλγος άνω κοιλιακής χώρας και κοιλιακή δυσφορία)	αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα* (συμπεριλαμβάνει αιμορραγία του στόματος), αιμορραγία αιμορροΐδων, στοματίτιδα, ουλορραγία, δυσπεψία			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			ηπατική ανεπάρκεια*, προοδευτικό ηπατικό κώμα		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	πετέχειες, κνησμός (συμπεριλαμβάνει γενικευμένο), εξάνθημα, εκχύμωση	πορφύρα, αλωπεκία, κνίδωση, ερύθημα, εξάνθημα κηλιδώδες	οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση, γαγγραινώδες πυόδερμα		

<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	αρθραλγία, μυοσκελετικός πόνος (συμπεριλαμβάνει οσφυαλγία, πόνο στα οστά και τα άκρα)	μυϊκοί σπασμοί, μυαλγία			
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>		νεφρική ανεπάρκεια*, αιματοουρία, αυξημένη κρεατινίνη ορού	νεφρική σωληναριακή οξέωση		
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	πυρεξία*, κόπωση, εξασθένιση, θωρακικό άλγος, ερύθημα της θέσης ένεσης, άλγος της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης (μη καθοριζόμενη)	μώλωπας, αιμάτωμα, σκλήρυνση, εξάνθημα, κνησμός, φλεγμονή, αποχρωματισμός, οξίδιο και αιμορραγία (στη θέση ένεσης), αίσθημα κακουχίας, ρίγη, αιμορραγία στη θέση του καθετήρα		νέκρωση της θέσης ένεσης (στη θέση ένεσης)	
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	σωματικό βάρος μειωμένο				

\* = έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά με μοιραία κατάληξη

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνότερα αναφερόμενες ( $\geq 10\%$ ) αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία με αζακτιδίνη περιλαμβάνουν αναιμία, θρομβοπενία, ουδετεροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία και λευκοπενία, και ήταν συνήθως Βαθμού 3 ή 4. Υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης αυτών των συμβαμάτων κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 κύκλων, μετά από τους οποίους εμφανίζονται λιγότερο συχνά σε ασθενείς με αποκατάσταση της αιματολογικής λειτουργίας. Οι περισσότερες αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες αντιμετωπίστηκαν με τακτική παρακολούθηση των γενικών εξετάσεων αίματος και καθυστέρηση της χορήγησης αζακτιδίνης στον επόμενο κύκλο, προφυλακτική αντιβιοτική θεραπεία και/ή υποστήριξη με αυξητικό παράγοντα (π.χ. G-CSF) για την ουδετεροπενία και μεταγγίσεις για την αναιμία ή τη θρομβοπενία, ανάλογα με την περίπτωση.

##### Λοιμώξεις

Η μυελοκαταστολή μπορεί να οδηγήσει σε ουδετεροπενία και αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως σηψαιμία, συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενικής σηψαιμίας και της πνευμονίας αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν αζακτιδίνη, μερικές με μοιραία έκβαση. Οι λοιμώξεις μπορούν να αντιμετωπιστούν με χρήση φαρμάκων κατά των λοιμώξεων και υποστήριξη με αυξητικό παράγοντα (π.χ. G-CSF) για την ουδετεροπενία.

##### Αιμορραγία

Αιμορραγία μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αζακτιδίνη. Αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα και ενδοκρανιακή αιμορραγία. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και

συμπτώματα αιμορραγίας, ειδικά εκείνοι με προϋπάρχουσα ή σχετιζόμενη με τη θεραπεία θρομβοπενία.

#### Υπερευαισθησία

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν αζακιτιδίνη. Σε περίπτωση αναφυλακτοειδούς αντίδρασης, η θεραπεία με αζακιτιδίνη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να αρχίζει κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

#### Ανεπιθύμητες ενέργειες του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Η πλειοψηφία των δερματικών και υποδόριων ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν σχετιζόμενες με τη θέση της ένεσης. Καμία από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν οδήγησε σε διακοπή της αζακιτιδίνης, ή μείωση της δόσης της αζακιτιδίνης στις βασικές μελέτες. Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 κύκλων με τάση μείωσης κατά τους επόμενους κύκλους. Υποδόριες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως εξάνθημα/φλεγμονή/κνησμός της θέσης ένεσης, εξάνθημα, ερύθημα και βλάβη δέρματος, μπορεί να χρειάζονται αντιμετώπιση με συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα, όπως αντισταμινικά, κορτικοστεροειδή και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ). Αυτές οι δερματικές αντιδράσεις πρέπει να διακρίνονται από τις λοιμώξεις μαλακών μορίων, που εμφανίζονται μερικές φορές στη θέση της ένεσης. Λοιμώξεις μαλακών μορίων, συμπεριλαμβανομένης της κυτταρίτιδας και της νεκρωτικής περιτονίτιδας που σε σπάνιες περιπτώσεις οδήγησαν σε θάνατο, έχουν αναφερθεί με την αζακιτιδίνη μετά την κυκλοφορία. Για την κλινική διαχείριση λοιμωδών ανεπιθύμητων ενεργειών, βλ. παράγραφο 4.8 Λοιμώξεις.

#### Ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού συστήματος

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού συστήματος που σχετίζονται με τη θεραπεία με αζακιτιδίνη συμπεριλάμβαναν δυσκοιλιότητα, διάρροια, ναυτία και έμετο. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες αντιμετωπίστηκαν συμπτωματικά με αντιεμετικά για τη ναυτία και τον έμετο, αντιδιαρροϊκά για τη διάρροια, και καθαρτικά και/ή υπακτικά για τη δυσκοιλιότητα.

#### Νεφρικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Νεφρικές ανωμαλίες, οι οποίες κυμαίνονται από αυξημένη κρεατινίνη ορού και αιματοουρία έως νεφρική σωληναριακή οξέωση, νεφρική ανεπάρκεια και θάνατο, αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αζακιτιδίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε ασθενείς με εκτεταμένο φορτίο όγκου λόγω μεταστατικής νόσου έχει αναφερθεί ηπατική ανεπάρκεια, προοδευτικό ηπατικό κώμα και θάνατος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αζακιτιδίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

### Καρδιακά συμβάματα

Δεδομένα από μια κλινική δοκιμή στην οποία επιτράπηκε η συμμετοχή ασθενών με γνωστό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή πνευμονοπάθειας έδειξαν στατιστικά σημαντική αύξηση στα καρδιακά συμβάματα σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα AML, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με αζακτιδίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

### Πληθυσμός ηλικιωμένων

Είναι περιορισμένες οι διαθέσιμες πληροφορίες για την ασφάλεια με αζακτιδίνη σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 85$  ετών (με 14 [5,9%] ασθενείς ηλικίας  $\geq 85$  ετών στη μελέτη AZA-AML-001).

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω.

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Αναφέρθηκε μία περίπτωση υπερδοσολογίας με αζακτιδίνη κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών. Ένας ασθενής παρουσίασε διάρροια, ναυτία και έμετο αφού έλαβε μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση περίπου 290 mg/m<sup>2</sup>, σχεδόν 4 φορές τη συνιστώμενη δόση έναρξης.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται με τις κατάλληλες εξετάσεις αίματος και θα πρέπει να λαμβάνει υποστηρικτική θεραπεία, εάν είναι απαραίτητο. Δεν υπάρχει κανένα γνωστό ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με αζακτιδίνη.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, ανάλογα πυριμιδίνης, κωδικός ATC: L01BC07

### Μηχανισμός δράσης

Η αζακτιδίνη πιστεύεται ότι ασκεί τις αντινεοπλασματικές δράσεις της μέσω πολλαπλών μηχανισμών συμπεριλαμβανομένης της κυτταροτοξικότητας σε ανώμαλα αιμοποιητικά κύτταρα στον μυελό των οστών και της υπομεθυλίωσης του DNA. Οι κυτταροτοξικές δράσεις της αζακτιδίνης μπορεί να προκύπτουν από πολλαπλούς μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένης της αναστολής του DNA, RNA και της σύνθεσης πρωτεϊνών, της ενσωμάτωσης στο RNA και DNA και της ενεργοποίησης των οδών καταστροφής του DNA. Τα μη πολλαπλασιαστικά κύτταρα είναι σχετικά μη ευαίσθητα στην αζακτιδίνη. Η ενσωμάτωση της αζακτιδίνης στο DNA έχει ως αποτέλεσμα την απενεργοποίηση των μεθυλοτρανσφερασών του DNA, οδηγώντας σε υπομεθυλίωση του DNA. Η υπομεθυλίωση του DNA ανώμαλα μεθυλιωμένων γονιδίων που εμπλέκονται στη φυσιολογική ρύθμιση του

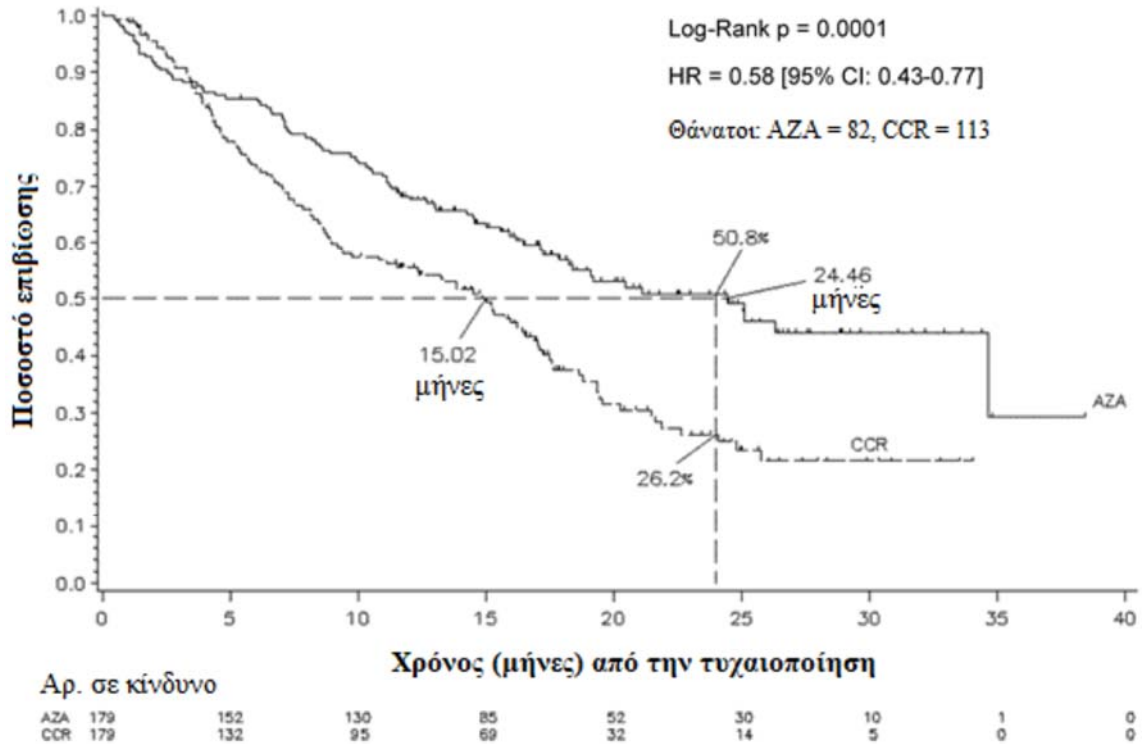
κυτταρικού κύκλου, στη διαφοροποίηση και στις οδούς θανάτου μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την επανέκφραση των γονιδίων και την αποκατάσταση των λειτουργιών καταστολής του καρκίνου στα καρκινικά κύτταρα. Η σχετική σπουδαιότητα της υπομεθυλίωσης του DNA έναντι της κυτταροτοξικότητας ή άλλων δράσεων της αζακιτιδίνης στα κλινικά αποτελέσματα δεν έχει τεκμηριωθεί.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### Πληθυσμός ενηλίκων [MDS, CMML και AML (20-30% μυελοβλάστες)]

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αζακιτιδίνης μελετήθηκαν σε μια διεθνή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη, ανοικτή, τυχαιοποιημένη, παράλληλων ομάδων, συγκριτική μελέτη Φάσης 3 (AZA PH GL 2003 CL 001) σε ενήλικες ασθενείς με: μεσαίου-2 και υψηλού κινδύνου MDS σύμφωνα με το Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα Βαθμολογίας (International Prognostic Scoring System, IPSS), αντιδραστική αναιμία με περίσσεια βλαστών (refractory anaemia with excess blasts, RAEB), ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών σε εκτροπή (refractory anaemia with excess blasts in transformation, RAEB-T) και τροποποιημένη χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (modified chronic myelomonocytic leukaemia, mCMML) σύμφωνα με το Γαλλο-Αμερικανο-Βρετανικό (French American British, FAB) σύστημα ταξινόμησης. Ασθενείς με RAEB-T (21-30 % βλάστες) τώρα θεωρούνται ότι είναι ασθενείς με AML σύμφωνα με το τρέχον σύστημα ταξινόμησης του WHO. Η αζακιτιδίνη συν βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα (best supportive care, BSC) (n = 179) συγκρίθηκε με συμβατικές θεραπευτικές αγωγές (conventional care regimens, CCR). Οι CCR περιλάμβαναν μονοθεραπεία BSC (n = 105), κυταραβίνη χαμηλής δόσης συν BSC (n = 49) ή συνήθη χημειοθεραπεία εφόδου συν BSC (n = 25). Οι ασθενείς προεπιλέχθηκαν από τους ιατρούς τους σε 1 από τις 3 CCR πριν από την τυχαιοποίηση. Οι ασθενείς έλαβαν αυτήν την προεπιλεγμένη αγωγή εάν δεν είχαν τυχαιοποιηθεί στην αζακιτιδίνη. Ως μέρος των κριτηρίων συμμετοχής, οι ασθενείς έπρεπε να έχουν κατάσταση απόδοσης 0-2 κατά την κλίμακα Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Ασθενείς με δευτεροπαθές MDS αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Το πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση. Η αζακιτιδίνη χορηγήθηκε σε υποδόρια δόση 75 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως για 7 ημέρες, ακολουθούμενη από μία περίοδο διακοπής 21 ημερών (κύκλος θεραπείας 28 ημερών) για διάμεσο αριθμό 9 κύκλων (εύρος = 1-39) και μέση τιμή 10,2 κύκλων. Εντός του πληθυσμού με πρόθεση για θεραπεία (Intent to Treat, ITT), η διάμεση ηλικία ήταν τα 69 έτη (εύρος από 38 έως 88 έτη).

Στην ανάλυση με ITT 358 ασθενών (179 αζακιτιδίνη και 179 CCR), η θεραπεία με αζακιτιδίνη συσχετίστηκε με διάμεση επιβίωση 24,46 μηνών έναντι 15,02 μηνών για εκείνους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με CCR, μια διαφορά 9,4 μηνών, με p τιμή στρωματοποιημένου ελέγχου log-rank 0,0001. Ο λόγος κινδύνου για τη δράση αυτής της θεραπείας ήταν 0,58 (95 % CI: 0,43, 0,77). Τα ποσοστά διετούς επιβίωσης ήταν 50,8 % στους ασθενείς που λάμβαναν αζακιτιδίνη έναντι 26,2 % στους ασθενείς που λάμβαναν CCR (p < 0,0001).



**ΚΛΕΙΔΙ:** AZA = αζακιτιδίνη, CCR = conventional care regimens (συμβατικές θεραπευτικές αγωγές), CI = confidence interval (διάστημα εμπιστοσύνης), HR = hazard ratio (λόγος κινδύνου)

Τα πλεονεκτήματα επιβίωσης της αζακιτιδίνης ήταν συνεπή ανεξάρτητα από την επιλογή CCR (μονοθεραπεία BSC, κυταραβίνη χαμηλής δόσης συν BSC ή συνήθη χημειοθεραπεία εφόδου συν BSC) που χρησιμοποιήθηκε στο σκέλος ελέγχου.

Όταν αναλύθηκαν οι κυτταρογενετικές υποομάδες σύμφωνα με το σύστημα IPSS, παρατηρήθηκαν ανάλογα ευρήματα ως προς τη διάμεση συνολική επιβίωση σε όλες τις ομάδες (καλά, μέτρια, κακά κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένης μονοσωμίας 7).

Στις αναλύσεις των ηλικιακών υποομάδων, παρατηρήθηκε αύξηση στη διάμεση συνολική επιβίωση σε όλες τις ομάδες (< 65 ετών, ≥ 65 ετών και ≥ 75 ετών).

Η θεραπεία με αζακιτιδίνη συσχετίστηκε με διάμεσο χρόνο μέχρι τον θάνατο ή τον μετασχηματισμό σε AML 13,0 μηνών έναντι 7,6 μηνών για τους ασθενείς που έλαβαν CCR, μια βελτίωση 5,4 μηνών με p τιμή στρωματοποιημένου ελέγχου log-rank 0,0025.

Η θεραπεία με αζακιτιδίνη συσχετίστηκε επίσης με μείωση στις κυτταροπενίες και τα σχετιζόμενα με αυτές συμπτώματα. Η θεραπεία με αζακιτιδίνη οδήγησε σε μειωμένη ανάγκη για μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων. Από τους ασθενείς στην ομάδα της αζακιτιδίνης που ήταν εξαρτώμενοι από μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά την έναρξη της θεραπείας, 45,0 % από αυτούς τους ασθενείς απεξαρτήθηκαν από τη μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας, σε σύγκριση με 11,4 % των ασθενών στις συνδυασμένες ομάδες CCR (μια στατιστικά σημαντική ( $p < 0,0001$ ) διαφορά 33,6 % (95 % CI: 22,4, 44,6)). Σε ασθενείς που ήταν εξαρτώμενοι από μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά την έναρξη της θεραπείας και απεξαρτήθηκαν, η διάμεση διάρκεια απεξάρτησης από μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων ήταν 13 μήνες στην ομάδα της

αζακιτιδίνης.

Η ανταπόκριση αξιολογήθηκε από τον ερευνητή ή από την Ανεξάρτητη Επιτροπή Ανασκόπησης (*Independent Review Committee, IRC*). Η συνολική ανταπόκριση (πλήρης ύφεση [CR] + μερική ύφεση [PR]), όπως καθορίστηκε από τον ερευνητή, ήταν 29 % στην ομάδα της αζακιτιδίνης και 12 % στη συνδυασμένη ομάδα CCR ( $p = 0,0001$ ). Η συνολική ανταπόκριση (CR + PR), όπως καθορίστηκε από την επιτροπή IRC στη μελέτη AZA PH GL 2003 CL 001 ήταν 7 % (12/179) στην ομάδα της αζακιτιδίνης σε σύγκριση με 1 % (2/179) στη συνδυασμένη ομάδα CCR ( $p = 0,0113$ ). Οι διαφορές μεταξύ των αξιολογήσεων ανταπόκρισης της επιτροπής IRC και του ερευνητή οφείλονται στα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας (*International Working Group, IWG*), τα οποία απαιτούν βελτίωση στις τιμές περιφερικού αίματος και διατήρηση αυτών των βελτιώσεων για τουλάχιστον 56 ημέρες. Όφελος σχετικά με την επιβίωση καταδείχθηκε επίσης σε ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν επιτύχει πλήρη/μερική ανταπόκριση μετά από τη θεραπεία με αζακιτιδίνη. Αιματολογική βελτίωση (μεγάλη ή μικρή) όπως καθορίζεται από την επιτροπή IRC επετεύχθη στο 49 % των ασθενών που έλαβαν αζακιτιδίνη σε σύγκριση με το 29 % των ασθενών που έλαβαν συνδυασμένη CCR ( $p < 0,0001$ ).

Σε ασθενείς με μία ή περισσότερες κυτταρογενετικές ανωμαλίες κατά την έναρξη της θεραπείας, το ποσοστό των ασθενών με μεγάλη κυτταρογενετική ανταπόκριση ήταν παρόμοιο στην ομάδα της αζακιτιδίνης και στη συνδυασμένη ομάδα CCR. Μικρή κυτταρογενετική ανταπόκριση ήταν στατιστικά σημαντικά ( $p = 0,0015$ ) υψηλότερη στην ομάδα της αζακιτιδίνης (34 %) σε σύγκριση με τη συνδυασμένη ομάδα CCR (10 %).

#### Πληθυσμός ενηλίκων ηλικίας 65 ετών ή άνω με AML με > 30 % μυελοβλάστες

Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται παρακάτω αντιπροσωπεύουν τον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία που μελετήθηκε στην AZA-AML-001 (βλ. παράγραφο 4.1 για την εγκεκριμένη ένδειξη).

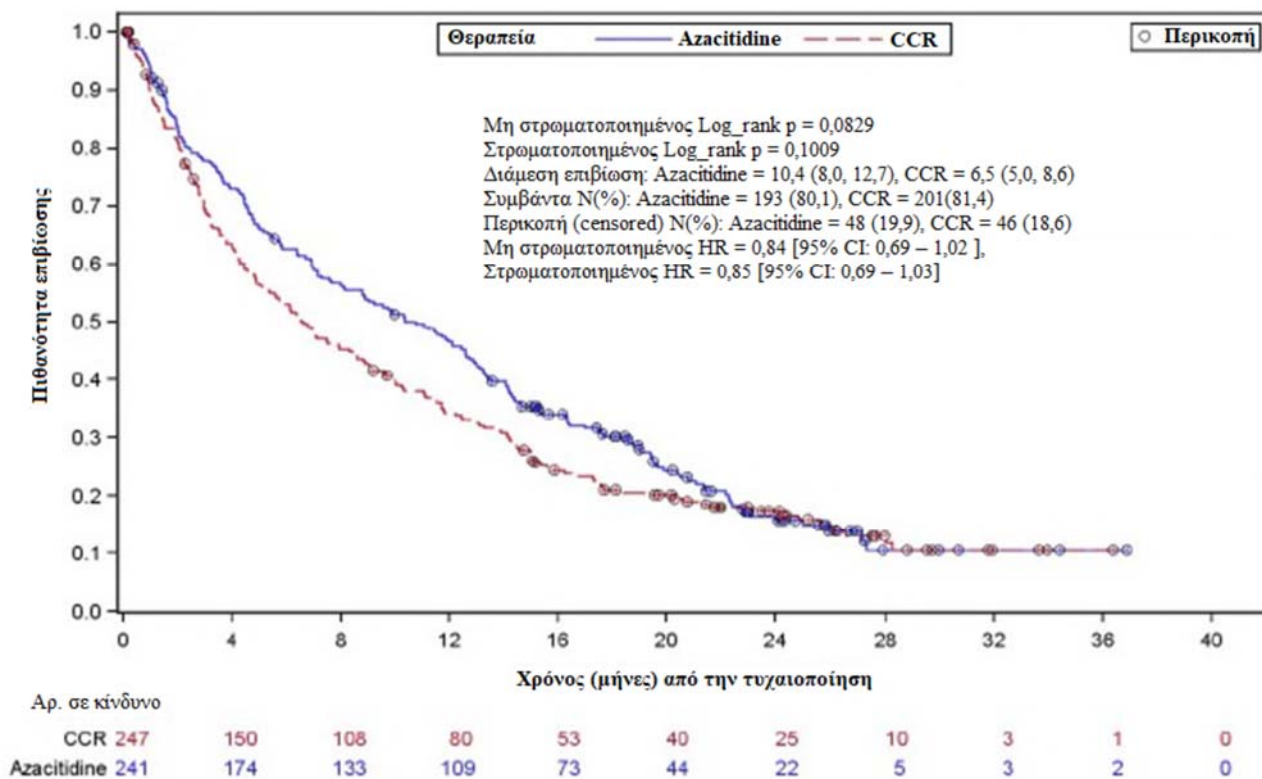
Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αζακιτιδίνης μελετήθηκαν σε μια διεθνή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη, ανοικτή, παράλληλων ομάδων μελέτη Φάσης 3 σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω με νεοδιαγνωσθείσα *de novo* ή δευτεροπαθή AML με > 30 % μυελοβλάστες σύμφωνα με την κατάταξη του WHO, που δεν ήταν κατάλληλοι για HSCT. Η αζακιτιδίνη συν BSC (n=241) συγκρίθηκε με CCR. Οι CCR περιλάμβαναν μονοθεραπεία BSC (n=45), κυταραβίνη χαμηλής δόσης συν BSC (n=158) ή συνήθη εντατική χημειοθεραπεία με κυταραβίνη και ανθρακυκλίνη συν BSC (n=44). Οι ασθενείς προεπιλέχθηκαν από τον ιατρό τους σε 1 από τις 3 CCRs πριν από την τυχαιοποίηση. Οι ασθενείς έλαβαν την προεπιλεγμένη αγωγή εάν δεν είχαν τυχαιοποιηθεί στην αζακιτιδίνη. Ως μέρος των κριτηρίων συμμετοχής, οι ασθενείς έπρεπε να έχουν κατάσταση απόδοσης 0-2 κατά την κλίμακα ECOG και μεσαίου ή χαμηλού κινδύνου κυτταρογενετικές ανωμαλίες. Το πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση.

Η αζακιτιδίνη χορηγήθηκε σε υποδόρια δόση 75 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα για 7 ημέρες, ακολουθούμενη από μία περίοδο διακοπής 21 ημερών (κύκλος θεραπείας 28 ημερών) για διάμεσο αριθμό 6 κύκλων (εύρος: 1 έως 28). Ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία BSC είχαν διάμεσο αριθμό 3 κύκλων (εύρος: 1 έως 20), ασθενείς που έλαβαν κυταραβίνη χαμηλής δόσης είχαν διάμεσο αριθμό 4 κύκλων (εύρος 1 έως 25) και ασθενείς που έλαβαν συνήθη εντατική χημειοθεραπεία είχαν διάμεσο αριθμό 2 κύκλων (εύρος: 1 έως 3, κύκλος εφόδου συν 1 ή 2 κύκλοι σταθεροποίησης).

Οι μεμονωμένες αρχικές παράμετροι ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των ομάδων της αζακιτιδίνης και των CCR. Η διάμεση ηλικία των ατόμων ήταν τα 75,0 έτη (εύρος: 64 έως 91 έτη), το 75,2 % ήταν Καυκάσιοι και το 59,0 % ήταν άνδρες. Κατά την έναρξη το 60,7 % ταξινομήθηκε ως

AML μη άλλως καθοριζόμενη, το 32,4 % ως AML με μεταβολές σχετιζόμενες με μυελοδυσπλασία, το 4,1 % ως μυελογενή νεοπλάσματα σχετιζόμενα με τη θεραπεία και το 2,9 % ως AML με υποτροπιάζουσες γενετικές ανωμαλίες σύμφωνα με την κατάταξη του WHO.

Στην ITT ανάλυση 488 ασθενών (241 αζακιτιδίνη και 247 CCR), η θεραπεία με αζακιτιδίνη συσχετίστηκε με διάμεση επιβίωση 10,4 μηνών έναντι 6,5 μηνών για εκείνους που έλαβαν



θεραπεία με CCR, μια διαφορά 3,8 μηνών, με p-τιμή στρωματοποιημένου ελέγχου log-rank 0,1009 (δίπλευρος). Ο λόγος κινδύνου για τη δράση της θεραπείας ήταν 0,85 (95 % CI=0,69, 1,03). Τα ποσοστά επιβίωσης ενός έτους ήταν 46,5 % σε ασθενείς που λάμβαναν αζακιτιδίνη έναντι 34,3 % σε ασθενείς που λάμβαναν CCR.

Το μοντέλο Cox PH προσαρμοσμένο για προκαθορισμένους αρχικούς προγνωστικούς παράγοντες προσδιόρισε ένα HR για την αζακιτιδίνη έναντι των CCR της τάξης του 0,80 (95% CI= 0,66, 0,99, p = 0,0355).

Επιπλέον, παρόλο που η μελέτη δεν διεξήχθη για να επιδείξει στατιστικά σημαντική διαφορά, κατά τη σύγκριση των ομάδων της αζακιτιδίνης με την προεπιλεγμένη θεραπεία CCR, η επιβίωση των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αζακιτιδίνη ήταν μεγαλύτερη σε διάρκεια σε σύγκριση με τις επιλογές θεραπείας CCR, μονοθεραπεία BSC, κυταραβίνη χαμηλής δόσης συν BSC, και ήταν παρόμοια σε σύγκριση με τη συνήθη εντατική χημειοθεραπεία συν BSC.



Σε όλες τις προκαθορισμένες ηλικιακές υποομάδες [(ηλικίας < 75 ετών & ≥ 75 ετών), φύλο, φυλή, κατάσταση απόδοσης κατά την κλίμακα ECOG (0 ή 1 & 2), αρχικός κυτταρογενετικός κίνδυνος (μεσαίος & χαμηλός), γεωγραφική περιοχή, κατάταξη της AML κατά WHO (συμπεριλαμβανομένης της AML με μεταβολές σχετιζόμενες με μυελοδυσπλασία), αρχικός αριθμός WBC ( $\leq 5 \times 10^9/l$  &  $>5 \times 10^9/l$ ), αρχικοί μυελοβλάστες ( $\leq 50\%$  &  $> 50\%$ ) και προηγούμενο ιστορικό MDS] υπήρξε μια τάση στο όφελος της OS υπέρ της αζακιτιδίνης. Σε λίγες προκαθορισμένες υποομάδες, ο λόγος κινδύνου της OS πέτυχε στατιστική σημαντικότητα, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με χαμηλό κυτταρογενετικό κίνδυνο, ασθενών με AML με μεταβολές σχετιζόμενες με μυελοδυσπλασία, ασθενών ηλικίας < 75 ετών, γυναικών ασθενών και λευκών ασθενών.

Αιματολογικές και κυτταρογενετικές ανταποκρίσεις αξιολογήθηκαν από τον ερευνητή και από την επιτροπή IRC με παρόμοια αποτελέσματα. Το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης [πλήρης ύφεση (CR) + πλήρης ύφεση με μη πλήρη αποκατάσταση των τιμών της γενικής εξέτασης αίματος (CRi)], όπως καθορίστηκε από την επιτροπή IRC ήταν 27,8 % στην ομάδα της αζακιτιδίνης και 25,1 % στη συνδυασμένη ομάδα CCR ( $p = 0,5384$ ). Σε ασθενείς στους οποίους επετεύχθη CR ή CRi, η διάμεση διάρκεια της ύφεσης ήταν 10,4 μήνες (95 % CI = 7,2, 15,2) για τα άτομα που έλαβαν αζακιτιδίνη και 12,3 μήνες (95 % CI = 9,0, 17,0) για τα άτομα που έλαβαν CCR. Επίσης, απεδείχθη όφελος επιβίωσης σε ασθενείς στους οποίους δεν είχε επιτευχθεί πλήρης ανταπόκριση για την αζακιτιδίνη σε σύγκριση με CCR.

Η θεραπεία με αζακιτιδίνη βελτίωσε τις μετρήσεις του περιφερικού αίματος και οδήγησε σε μειωμένη ανάγκη για μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων. Ένας ασθενής θεωρήθηκε ως εξαρτώμενος από μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων ή αιμοπεταλίων κατά την έναρξη εάν το άτομο υπεβλήθη σε μία ή περισσότερες μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων ή αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια των 56 ημερών (8 εβδομάδων) από την τυχαιοποίηση ή πριν από αυτή, αντίστοιχα. Ένας ασθενής θεωρήθηκε ως ανεξάρτητος από μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων ή αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας εάν το άτομο δεν υπεβλήθη σε μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων ή αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια οποιωνδήποτε διαδοχικών 56 ημερών κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς, αντίστοιχα.

Το 38,5 % (95 % CI = 31,1, 46,2) των ασθενών στην ομάδα της αζακιτιδίνης που ήταν εξαρτώμενοι από μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά την έναρξη, έγινε ανεξάρτητο από μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας, σε σύγκριση με το 27,6 % (95 % CI = 20,9, 35,1) των ασθενών στις συνδυασμένες ομάδες CCR. Σε ασθενείς που ήταν εξαρτώμενοι από μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά την έναρξη και στους οποίους επετεύχθη ανεξαρτησία από μετάγγιση κατά τη θεραπεία, η διάμεση διάρκεια της ανεξαρτησίας από μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων ήταν 13,9 μήνες στην ομάδα της αζακιτιδίνης και δεν επετεύχθη στην ομάδα CCR.

Το 40,6 % (95 % CI = 30,9, 50,8) των ασθενών στην ομάδα της αζακιτιδίνης που ήταν εξαρτώμενοι από μετάγγιση αιμοπεταλίων κατά την έναρξη, έγινε ανεξάρτητο από μετάγγιση αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας, σε σύγκριση με το 29,3 % (95 % CI = 19,7, 40,4) των ασθενών στις συνδυασμένες ομάδες CCR. Σε ασθενείς που ήταν εξαρτώμενοι από μετάγγιση αιμοπεταλίων κατά την έναρξη και στους οποίους επετεύχθη ανεξαρτησία από μετάγγιση κατά τη θεραπεία, η διάμεση διάρκεια της ανεξαρτησίας από μετάγγιση αιμοπεταλίων ήταν 10,8 μήνες στην ομάδα της αζακιτιδίνης και 19,2 μήνες στην ομάδα CCR.

Η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (*Health-Related Quality of Life, HRQoL*) αξιολογήθηκε με τη χρήση του βασικού ερωτηματολογίου ποιότητας ζωής της Ευρωπαϊκής Οργάνωσης για την Έρευνα και τη Θεραπεία του Καρκίνου (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire, EORTC QLQ-C30*). Τα δεδομένα της HRQoL θα μπορούσαν να αναλυθούν για ένα υποσύνολο του συνολικού

πληθυσμού της δοκιμής. Ενώ υπάρχουν περιορισμοί στην ανάλυση, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς δεν παρουσιάζουν σημαντική υποβάθμιση της ποιότητας της ζωής κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αζακιτιδίνη.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Μετά από υποδόρια χορήγηση εφάπαξ δόσης των 75 mg/m<sup>2</sup>, η αζακιτιδίνη απορροφήθηκε ταχέως με μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα 750 ng/ml ± 403 ng/ml, οι οποίες παρουσιάστηκαν 0,5 h μετά τη χορήγηση της δόσης (το πρώτο σημείο δειγματοληψίας). Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της αζακιτιδίνης μετά από υποδόρια σε σχέση με την ενδοφλέβια χορήγηση (εφάπαξ δόσεις των 75 mg/m<sup>2</sup>) ήταν περίπου 89 % με βάση την περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC).

Η περιοχή κάτω από την καμπύλη και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C<sub>max</sub>) της υποδόριας χορήγησης της αζακιτιδίνης ήταν περίπου ανάλογες εντός του εύρους δόσεων των 25 έως 100 mg/m<sup>2</sup>.

### Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο μέσος όγκος κατανομής ήταν 76 l ± 26 l και η συστηματική κάθαρση ήταν 147 l/h ± 47 l/h.

### Βιομετασχηματισμός

Με βάση δεδομένα *in vitro*, ο μεταβολισμός της αζακιτιδίνης δεν φαίνεται να μεσολαβείται από ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 (CYPs), UDP-τρανσφεράσες του γλυκουρονικού οξέος (UGTs), σουλφοτρανσφεράσες (SULTs) και τρανσφεράσες της γλουταθειόνης (GSTs).

Η αζακιτιδίνη υφίσταται αυθόρμητη υδρόλυση και απαμίνωση, η οποία μεσολαβείται από την απαμίνωση της κυτιδίνης. Σε κλάσματα S9 ανθρώπινου ήπατος, η δημιουργία μεταβολιτών ήταν ανεξάρτητη από το NADPH, το οποίο υποδεικνύει ότι ο μεταβολισμός της αζακιτιδίνης δεν μεσολαβήθηκε από ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450. Μια μελέτη *in vitro* της αζακιτιδίνης με καλλιεργημένα ανθρώπινα ηπατοκύτταρα υποδεικνύει ότι σε συγκεντρώσεις από 1,0 μM έως 100 μM (δηλ. μέχρι περίπου 30 φορές υψηλότερες από τις κλινικά επιτεύξιμες συγκεντρώσεις), η αζακιτιδίνη δεν επάγει τα CYP 1A2, 2C19 ή 3A4 ή 3A5. Σε μελέτες για την αξιολόγηση της αναστολής μιας σειράς ισοενζύμων του P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4) η αζακιτιδίνη σε συγκέντρωση έως και 100 μM δεν προκάλεσε αναστολή. Συνεπώς, επαγωγή ή αναστολή των ενζύμων CYP από την αζακιτιδίνη σε κλινικά επιτεύξιμες συγκεντρώσεις πλάσματος είναι απίθανη.

### Αποβολή

Η αζακιτιδίνη απομακρύνεται γρήγορα από το πλάσμα με μέση ημίσεια ζωή απομάκρυνσης (t<sub>1/2</sub>) 41 ± 8 λεπτά μετά από υποδόρια χορήγηση. Δεν παρατηρείται συσσώρευση μετά από υποδόρια χορήγηση 75 mg/m<sup>2</sup> αζακιτιδίνης εφάπαξ ημερησίως για 7 ημέρες. Η απέκκριση μέσω των ούρων είναι η κύρια οδός απομάκρυνσης της αζακιτιδίνης και/ή των μεταβολιτών της. Μετά από ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση <sup>14</sup>C-αζακιτιδίνης, 85 και 50 % της χορηγηθείσας ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα αντίστοιχα, ενώ < 1 % ανακτήθηκε στα κόπρανα.

### Ειδικές ομάδες

Οι επιδράσεις της ηπατικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2), του φύλου, της ηλικίας ή της φυλής στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αζακιτιδίνης δεν έχουν επίσημα μελετηθεί.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική έκθεση της

αζακιτιδίνης μετά από εφάπαξ και πολλαπλές υποδόριες χορηγήσεις. Μετά από υποδόρια χορήγηση εφάπαξ δόσης των 75 mg/m<sup>2</sup>, οι μέσες τιμές έκθεσης (AUC και C<sub>max</sub>) από άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αυξήθηκαν κατά 11-21 %, 15-27 % και 41-66 %, αντίστοιχα, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, η έκθεση ήταν εντός του ίδιου γενικού εύρους των εκθέσεων που παρατηρήθηκαν σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η αζακιτιδίνη μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία χωρίς προσαρμογή της αρχικής δόσης, εφόσον αυτοί οι ασθενείς παρακολουθούνται για τοξικότητα δεδομένου ότι η αζακιτιδίνη και/ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται κυρίως μέσω των νεφρών.

#### Φαρμακογονιδιακή

Η δράση γνωστών πολυμορφισμών της απαμινάσης της κυτιδίνης στο μεταβολισμό της αζακιτιδίνης δεν έχει επισήμως διερευνηθεί.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Η αζακιτιδίνη επάγει τόσο γονιδιακές μεταλλάξεις όσο και χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε κυτταρικά συστήματα βακτηρίων και θηλαστικών *in vitro*. Η ενδεχόμενη καρκινογόνος δράση της αζακιτιδίνης αξιολογήθηκε σε ποντικούς και αρουραίους. Η αζακιτιδίνη προκάλεσε όγκους του αιμοποιητικού συστήματος σε θηλυκούς ποντικούς, όταν χορηγήθηκε ενδοπεριτοναϊκά 3 φορές την εβδομάδα για 52 εβδομάδες. Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα όγκων στο λεμφοδικτυωτό σύστημα, τον πνεύμονα, τον μαζικό αδένα και το δέρμα σε ποντικούς στους οποίους χορηγήθηκε αζακιτιδίνη ενδοπεριτοναϊκά για 50 εβδομάδες. Μια μελέτη ογκογόνου δράσης σε αρουραίους αποκάλυψε αυξημένη συχνότητα όγκων των όρχεων.

Μελέτες πρώιμης εμβρυοτοξικότητας σε ποντικούς αποκάλυψε συχνότητα 44 % ενδομήτριου εμβρυϊκού θανάτου (αυξημένη απορρόφηση) μετά από εφάπαξ ενδοπεριτοναϊκή ένεση αζακιτιδίνης κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης. Ανιχνεύθηκαν αναπτυξιακές ανωμαλίες στον εγκέφαλο σε ποντικούς στους οποίους χορηγήθηκε αζακιτιδίνη κατά ή πριν τη σύγκλιση της σκληράς υπερώας. Στους αρουραίους, η αζακιτιδίνη δεν προκάλεσε ανεπιθύμητες αντιδράσεις όταν χορηγήθηκε προ της εμφύτευσης, αλλά ήταν σαφώς εμβρυοτοξική όταν χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης. Οι εμβρυϊκές ανωμαλίες κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης στους αρουραίους συμπεριλάμβαναν: ανωμαλίες του ΚΝΣ (εξεγκεφαλία/εγκεφαλοκήλη), ανωμαλίες των άκρων (μικρομελία, στρεβλοποδία, συνδακτυλία, ολιγοδακτυλία) και άλλες (μικροφθαμία, μικρογοναθία, γαστροσχιστία, οίδημα και ανωμαλίες των πλευρών).

Η χορήγηση της αζακιτιδίνης σε αρσενικούς ποντικούς πριν από το ζευγάρισμα με θηλυκούς ποντικούς στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί η ουσία είχε ως αποτέλεσμα μειωμένη γονιμότητα και απώλεια απογόνων κατά τη διάρκεια της επακόλουθης εμβρυϊκής και μεταγεννητικής ανάπτυξης. Η χορήγηση σε αρσενικούς αρουραίους είχε ως αποτέλεσμα μειωμένο βάρος των όρχεων και επιδιδυμίδων, μειωμένους αριθμούς σπερματοζωαρίων, μειωμένα ποσοστά κύησης, αύξηση μη φυσιολογικών εμβρύων και αυξημένη απώλεια εμβρύων στα θηλυκά με τα οποία ζευγάρωσαν (βλ. παράγραφο 4.4).

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μαννιτόλη (E421)

## 6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

## 6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο κόνεως: 3 χρόνια

Μετά την ανασύσταση:

Όταν η ανασύσταση της αζακιτιδίνης γίνεται χρησιμοποιώντας ύδωρ για ενέσιμα το οποίο δεν είναι υπό ψύξη, η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του ανασυσταμένου φαρμακευτικού προϊόντος καταδείχθηκε στους 25°C για 45 λεπτά και στους 2°C έως 8°C για 8 ώρες.

Η διάρκεια ζωής του ανασυσταμένου φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να παραταθεί κάνοντας ανασύσταση με ύδωρ για ενέσιμα υπό ψύξη (2°C έως 8°C). Όταν η ανασύσταση της αζακιτιδίνης γίνεται χρησιμοποιώντας ύδωρ για ενέσιμα υπό ψύξη (2°C έως 8°C), η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του ανασυσταμένου φαρμακευτικού προϊόντος καταδείχθηκε στους 2°C έως 8°C για 32 ώρες.

Από μικροβιολογικής άποψης, το ανασυσταμένο προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 8 ώρες στους 2°C έως 8°C όταν η ανασύσταση γίνεται με ύδωρ για ενέσιμα το οποίο δεν είναι υπό ψύξη ή όχι για περισσότερο από 32 ώρες όταν η ανασύσταση γίνεται χρησιμοποιώντας ύδωρ για ενέσιμα υπό ψύξη (2°C έως 8°C).

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη ανοιγμένα φιαλίδια

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Ανασυσταμένο εναιώρημα

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Άχρωμο φιαλίδιο από γυαλί τύπου I σφραγισμένο με βουτυλικό ελαστομερές πώμα εισχώρησης χρώματος γκρι και πώμα αλουμινίου (λευκού ή πορτοκαλί χρώματος), που περιέχει 100 mg ή 150 mg αζακιτιδίνης.

Μεγέθη συσκευασίας:

1 φιαλίδιο - 100 mg

1 φιαλίδιο - 150 mg

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Συστάσεις για ασφαλή χειρισμό

Το AZANEX είναι ένα κυτταροτοξικό φαρμακευτικό προϊόν και, όπως με άλλες πιθανώς τοξικές ουσίες, απαιτείται προσοχή κατά τον χειρισμό και την παρασκευή των εναιωρημάτων

αζακιτιδίνης. Θα πρέπει να εφαρμόζονται οι διαδικασίες για τον κατάλληλο χειρισμό και απόρριψη των αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Σε περίπτωση που η ανασυσταμένη αζακιτιδίνη έλθει σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε αμέσως σχολαστικά με σαπούνι και νερό. Εάν έλθει σε επαφή με βλεννογόνιους υμένες, ξεπλύνετε σχολαστικά με άφθονο νερό.

#### Διαδικασία ανασύστασης

Η ανασύσταση του AZANEX θα πρέπει να γίνεται χρησιμοποιώντας ύδωρ για ενέσιμα. Η διάρκεια ζωής του ανασυσταμένου φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να παραταθεί κάνοντας ανασύσταση με ύδωρ για ενέσιμα υπό ψύξη (2°C έως 8°C). Λεπτομέρειες για τη φύλαξη του ανασυσταμένου προϊόντος παρέχονται στην παράγραφο 6.3.

1. Θα πρέπει να συγκεντρωθούν τα ακόλουθα είδη:  
Φιαλίδιο(α) αζακιτιδίνης, φιαλίδιο(α) με ύδωρ για ενέσιμα, μη αποστειρωμένα χειρουργικά γάντια, βαμβάκι με οινόπνευμα, σύριγγα(ες) ένεσης με βελόνα(ες).
2. Ο κατάλληλος όγκος ύδατος για ενέσιμα (βλ. παρακάτω πίνακα) θα πρέπει να αναρροφηθεί στην σύριγγα, διασφαλίζοντας ότι έχει αφαιρεθεί όλος ο αέρας που τυχόν έχει παγιδευτεί στην σύριγγα.

Φιαλίδιο που περιέχει	Όγκος ύδατος για ενέσιμα	Τελική συγκέντρωση
100 mg	4 ml	25 mg/ml
150 mg	6 ml	25 mg/ml

3. Η βελόνα της σύριγγας που περιέχει το ύδωρ για ενέσιμα θα πρέπει να εισαχθεί διαμέσου του ελαστικού πώματος του φιαλιδίου αζακιτιδίνης και να ακολουθήσει ένεση του ύδατος για ενέσιμα στο φιαλίδιο.
4. Μετά την αφαίρεση της σύριγγας και της βελόνας, το φιαλίδιο θα πρέπει να αναταραχθεί έντονα μέχρι να επιτευχθεί ένα ομοιόμορφο νεφελώδες εναιώρημα. Μετά την ανασύσταση κάθε ml εναιωρήματος θα περιέχει 25 mg αζακιτιδίνης (100 mg/4 ml ή 150 mg/6 ml). Το ανασυσταμένο προϊόν είναι ένα ομοιογενές, νεφελώδες εναιώρημα, ελεύθερο συσσωματωμάτων. Το προϊόν θα πρέπει να απορριφθεί εάν περιέχει μεγάλα σωματίδια ή συσσωματώματα. Μην διηθήσετε το εναιώρημα μετά την ανασύστασή του καθώς αυτό θα μπορούσε να απομακρύνει τη δραστική ουσία. Πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι ορισμένοι προσαρμογείς, spikes και κλειστά συστήματα περιέχουν φίλτρα, επομένως τέτοια συστήματα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος μετά την ανασύσταση.
5. Το ελαστικό πώμα θα πρέπει να καθαριστεί και να εισαχθεί εντός του φιαλιδίου μια καινούρια σύριγγα με βελόνα. Το φιαλίδιο θα πρέπει να αναποδογυριστεί, διασφαλίζοντας ότι το άκρο της βελόνας βρίσκεται κάτω από την επιφάνεια του υγρού. Το έμβολο θα πρέπει τότε να τραβηχτεί προς τα πίσω για να αναρροφηθεί η ποσότητα φαρμακευτικού προϊόντος που απαιτείται για την κατάλληλη δόση, διασφαλίζοντας ότι έχει αφαιρεθεί όλος ο αέρας που τυχόν έχει παγιδευτεί στη σύριγγα. Η σύριγγα με τη βελόνα θα πρέπει τότε να αφαιρεθεί από το φιαλίδιο και η βελόνα να πεταχτεί.
6. Μια καινούρια υποδόρια βελόνα (συνιστώμενο διαμέτρημα 25) θα πρέπει τότε να στερεωθεί καλά στη σύριγγα. Εναιώρημα δεν θα πρέπει να περάσει από τη βελόνα πριν από την ένεση, για να μειωθεί η πιθανότητα εμφάνισης τοπικών αντιδράσεων στη θέση της ένεσης.
7. Για δόσεις των 150 mg = 6 ml, πρέπει να χρησιμοποιηθεί το φιαλίδιο των 150 mg. Λόγω κατακράτησης στο φιαλίδιο και στη βελόνα, ενδέχεται να μην είναι εφικτή η αναρρόφηση ολόκληρης της ποσότητας του εναιωρήματος από το φιαλίδιο.
8. Το περιεχόμενο της σύριγγας χορήγησης της δόσης πρέπει να επανεναιωρηθεί αμέσως πριν τη χορήγηση. Η σύριγγα που περιέχει το ανασυσταμένο εναιώρημα θα πρέπει να αφηθεί για μέχρι 30 λεπτά πριν τη χορήγηση να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου

περίπου 20°C-25°C. Εάν περάσει χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 30 λεπτών, το εναιώρημα θα πρέπει να απορριφθεί κατάλληλα και να παρασκευαστεί νέα δόση. Για την επανεναιώρηση, κυλήστε έντονα τη σύριγγα ανάμεσα στις παλάμες σας μέχρι να επιτύχετε ένα ομοιόμορφο, νεφελώδες εναιώρημα. Το προϊόν θα πρέπει να απορριφθεί εάν περιέχει μεγάλα σωματίδια ή συσσωματώματα.

#### Υπολογισμός μεμονωμένης δόσης

Η συνολική δόση σύμφωνα με τη σωματική επιφάνεια (BSA) μπορεί να υπολογιστεί ως εξής:

$$\text{Συνολική δόση (mg)} = \text{Δόση (mg/m}^2\text{)} \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

Ο ακόλουθος πίνακας παρέχεται μόνο ως παράδειγμα του πώς υπολογίζονται μεμονωμένες δόσεις αζακτιδίνη, οι οποίες βασίζονται σε μία μέση τιμή BSA 1,8 m<sup>2</sup>.

Δόση mg/m <sup>2</sup> (% της συνιστώμενης δόσης έναρξης)	Συνολική δόση με βάση τιμή BSA 1,8 m <sup>2</sup>	Αριθμός απαιτούμενων φιαλιδίων		Συνολικός όγκος ανασυσταμένου εναιωρήματος που απαιτείται
		100 mg φιαλίδιο	150 mg φιαλίδιο	
75 mg/m <sup>2</sup> (100%)	135 mg	2 φιαλίδια	1 φιαλίδιο	5,4 ml
37,5 mg/m <sup>2</sup> (50%)	67,5 mg	1 φιαλίδιο	1 φιαλίδιο	2,7 ml
25 mg/m <sup>2</sup> (33%)	45 mg	1 φιαλίδιο	1 φιαλίδιο	1,8 ml

#### Τρόπος χορήγησης

Το ανασυσταμένο AZANEX θα πρέπει να ενίεται υποδόρια (εισαγάγετε τη βελόνα υπό γωνία 45-90°) χρησιμοποιώντας βελόνα διαμετρήματος 25 στο άνω μέρος του βραχίονα, το μηρό ή την κοιλιακή χώρα.

**Δόσεις μεγαλύτερες από 4 ml πρέπει να μοιράζονται εξίσου, χρησιμοποιώντας ξεχωριστές σύριγγες και πρέπει να ενίονται σε δύο ξεχωριστά σημεία.**

Οι θέσεις της ένεσης θα πρέπει να εναλλάσσονται. Οι νέες ενέσεις θα πρέπει να χορηγούνται σε απόσταση τουλάχιστον 2,5 cm από το προηγούμενο σημείο και ποτέ σε περιοχές όπου το σημείο παρουσιάζει ευαισθησία, μώλωπες, ερυθρότητα ή σκλήρυνση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BIANEX A.E.

Οδός Τατοΐου

146 71 Νέα Ερυθραία, Ελλάδα

Τηλ.: 210 8009111-120

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**