

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vidaculem 25 mg/ml pulbere pentru suspensie injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține azacitidină 100 mg. După reconstituire, fiecare ml de suspensie conține azacitidină 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru suspensie injectabilă.

Pulbere albă sau aproape albă liofilizată.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vidaculem este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH), cu:

- sindroame mielodisplazice (SMD) cu risc intermediar-2 și mare, conform Sistemului Internațional de Punctaj referitor la Prognostic (SIPP),
- leucemie mielomonocitară cronică (LMMC) cu 10-29% blaști medulari, fără boală mieloproliferativă,
- leucemie acută mieloidă (LAM) cu 20-30% blaști și linii multiple de diferențiere a displaziei, conform clasificării Organizației Mondiale a Sănătății (OMS),
- LAM cu > 30% blaști medulari conform clasificării OMS.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Vidaculem trebuie inițiat și monitorizat numai sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor chimioterapice. Pacienților trebuie să li se administreze antiemetice ca premedicație pentru greață și vărsături.

Doze

Doza inițială recomandată pentru primul ciclu de tratament, pentru toți pacienții, indiferent de valorile inițiale ale parametrilor hematologici de laborator, este de 75 mg/m² de suprafață corporală, injectată subcutanat, zilnic, timp de 7 zile, urmată de o perioadă de pauză de 21 zile (ciclu de tratament de 28 zile).

Se recomandă ca pacienților să li se administreze cel puțin 6 cicluri. Tratamentul trebuie continuat atât

timp cât pacientul beneficiază de pe urma tratamentului sau până la progresia bolii.

Pacienții trebuie monitorizați în scopul evaluării răspunsului/toxicității hematologice și toxicității renale (vezi pct. 4.4); poate fi necesară amânarea începerii ciclului următor sau reducerea dozei, după cum este descris mai jos.

Vidaculem nu trebuie utilizat în mod interschimbabil cu azacitidina cu administrare orală. Din cauza diferențelor în ceea ce privește expunerea, recomandările privind doza și schema terapeutică pentru azacitidina cu administrare orală sunt diferite de cele pentru azacitidina cu administrare injectabilă. Se recomandă ca profesioniștii din domeniul sănătății să verifice denumirea, doza și calea de administrare ale medicamentului.

Analize de laborator

Înainte de inițierea tratamentului și înainte de fiecare ciclu terapeutic trebuie investigată funcția hepatică, creatinina serică și bicarbonatul seric. Hemoleucograma completă trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului și ori de câte ori este necesar pentru monitorizarea răspunsului și toxicității, dar cel puțin înainte de fiecare ciclu terapeutic.

Ajustarea dozei ca urmare a toxicității hematologice

Toxicitatea hematologică este definită ca fiind cel mai mic număr de leucocite/neutrofile obținut (limita inferioară - minim) într-un anumit ciclu, dacă numărul trombocitelor este $\leq 50,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul absolut de neutrofile (NAN) este $\leq 1 \times 10^9/l$.

Restabilirea este definită printr-o creștere a liniei (liniilor) celulare la care s-a observat toxicitate hematologică de cel puțin jumătate din diferența absolută dintre numărul minim și numărul inițial plus numărul minim (adică, numărul de celule sanguine la restabilire \geq numărul minim + $(0,5 \times [\text{numărul inițial} - \text{numărul minim}])$).

Pacienții fără număr inițial redus de celule sanguine (adică, celule albe sanguine (CAS) $\geq 3,0 \times 10^9/l$ și număr absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$; trombocite $\geq 75,0 \times 10^9/l$), înainte primului tratament

Dacă în urma tratamentului cu Vidaculem se observă toxicitate hematologică, următorul ciclu de tratament trebuie amânat până la restabilirea numărului de trombocite și NAN. Dacă restabilirea se obține într-un interval de 14 zile, nu este necesară ajustarea dozei. Dacă restabilirea nu se obține într-un interval de 14 zile, doza trebuie redusă conform tabelului următor. După modificările dozelor, durata ciclului trebuie să revină la 28 zile.

Numărul minim de cicluri		Doza în ciclul următor, dacă restabilirea* nu este obținută într-un interval de 14 zile (%)
NAN ($\times 10^9/l$)	Trombocite ($\times 10^9/l$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50%
$> 1,0$	$> 50,0$	100%

*Restabilirea = număr \geq numărul minim + $(0,5 \times [\text{numărul inițial} - \text{numărul minim}])$

Pacienții cu număr inițial redus de celule sanguine (adică, celule albe sanguine (CAS) $< 3,0 \times 10^9/l$ sau NAN $< 1,5 \times 10^9/l$ sau trombocite $< 75,0 \times 10^9/l$) înainte primului tratament

Dacă în urma tratamentului cu Vidaculem scăderea numărului CAS sau NAN sau trombocitelor față de valorile anterioare tratamentului este $\leq 50\%$ sau mai mare de 50% , dar cu o ameliorare a diferențierii oricărei linii celulare, următorul ciclu nu trebuie amânat și doza nu trebuie ajustată.

Dacă scăderea numărului CAS sau NAN sau trombocitelor este mai mare de 50% față de valoarea dinaintea tratamentului, fără nicio ameliorare a diferențierii vreunei linii celulare, următorul ciclu de

tratament cu Vidaculem trebuie amânat până la restabilirea numărului de trombocite și NAN. Dacă restabilirea se obține într-un interval de 14 zile, nu este necesară ajustarea dozei. Dacă restabilirea nu se obține într-un interval de 14 zile, ar trebui determinată celularitatea măduvei osoase. Dacă celularitatea măduvei osoase este > 50%, doza nu trebuie ajustată. Dacă celularitatea măduvei osoase este ≤ 50%, tratamentul ar trebui amânat și doza redusă conform tabelului următor:

Celularitatea măduvei osoase	Doza în ciclul următor, dacă restabilirea* nu este obținută într-un interval de 14 zile (%)	
	Restabilire* ≤ 21 zile	Restabilire* > 21 zile
15-50%	100%	50%
< 15%	100%	33%

*Restabilire = număr ≥ numărul minim + (0,5 x [numărul inițial – numărul minim])

După modificările dozelor, durata ciclului următor trebuie să revină la 28 zile.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu se recomandă ajustări specifice ale dozei la vârstnici. Monitorizarea funcției renale poate fi utilă, deoarece este mai probabil ca pacienții vârstnici să prezinte o reducere a funcției renale.

Pacienți cu insuficiență renală

Azacitidina poate fi administrată pacienților cu insuficiență renală fără o ajustare a dozei inițiale (vezi pct. 5.2). Dacă apar scăderi inexplicabile ale valorilor bicarbonatului seric sub 20 mmol/l, doza trebuie redusă cu 50% în ciclul următor. Dacă apar creșteri inexplicabile ale valorilor creatininei serice sau azotului ureic sanguin (BUN) de ≥ 2 ori peste valorile inițiale și peste limita superioară a valorilor normale (LSVN), următorul ciclu trebuie amânat până când valorile revin la normal sau la nivelul inițial și doza trebuie redusă cu 50% în următorul ciclu de tratament (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii specifice la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4). Pacienții cu insuficiență hepatică severă trebuie monitorizați atent pentru observarea evenimentelor adverse. Nu se recomandă modificări specifice ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică înainte de începerea tratamentului; modificările ulterioare ale dozelor trebuie să se bazeze pe valorile de laborator hematologice. Vidaculem este contraindicat la pacienții cu tumori hepatice maligne avansate (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea azacitidinei la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Administrare subcutanată

Precauții necesare înainte de manipularea și administrarea medicamentului reconstituit și diluat

Suspensia reconstituită de Vidaculem trebuie injectată subcutanat la nivelul părții superioare a brațului, coapsei sau abdomenului. Locul injecțiilor trebuie schimbat. Injecțiile noi trebuie administrate la o distanță de cel puțin 2,5 cm de locul anterior și niciodată în zone sensibile, învinețite, înroșite sau indurate.

După reconstituire, suspensia nu trebuie filtrată. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Tumori hepatice maligne avansate (vezi pct. 4.4).

Alăptarea (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Toxicitate hematologică

Tratamentul cu azacitidină este asociat cu anemie, neutropenie și trombocitopenie, mai ales pe perioada primelor 2 cicluri (vezi pct. 4.8). Hemoleucograma completă trebuie efectuată de câte ori este necesar pentru monitorizarea răspunsului și a toxicității, dar cel puțin înaintea fiecărui ciclu de tratament. După administrarea dozei recomandate pentru primul ciclu, doza pentru ciclurile următoare trebuie redusă sau administrarea acesteia trebuie amânată pe baza numărului minim și răspunsului hematologic (vezi pct. 4.2). Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat episoadele febrile. De asemenea, se recomandă ca pacienții și medicii să acorde atenție semnelor și simptomelor unei hemoragii.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii specifice la pacienți cu insuficiență hepatică. S-a raportat comă hepatică progresivă și deces la pacienții cu masă tumorală extinsă din cauza bolii metastatice în timpul tratamentului cu azacitidină, în special la pacienții cu valori inițiale ale albuminei serice < 30 g/l. Azacitidina este contraindicată la pacienții cu tumori hepatice maligne avansate (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală

La pacienții cărora li s-a administrat azacitidină intravenos în asociere cu alte medicamente chimioterapice, s-au raportat tulburări renale, de la valori crescute ale creatininemiei până la insuficiență renală și deces. În plus, 5 pacienți cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cărora li s-au administrat azacitidină și etopozidă au prezentat acidoză tubulară renală, definită prin scăderea valorilor bicarbonatului seric < 20 mmol/l în asociere cu alcalinizarea urinei și hipokaliemie (potasiu seric < 3 mmol/l). Dacă apar scăderi inexplicabile ale bicarbonatului seric (< 20 mmol/l) sau creșteri ale creatininei serice sau ale BUN, doza trebuie redusă sau administrarea trebuie amânată (vezi pct. 4.2).

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat profesioniștilor din domeniul sănătății oliguria și anuria.

Deși nu s-au observat diferențe relevante clinic ale frecvenței reacțiilor adverse la subiecții cu funcție renală normală comparativ cu cei cu insuficiență renală, pacienții cu insuficiență renală trebuie monitorizați atent pentru observarea toxicității, deoarece azacitidina și/sau metabolizii acesteia sunt excretați în principal prin rinichi (vezi pct. 4.2).

Analize de laborator

Înainte de inițierea tratamentului și înainte de fiecare ciclu terapeutic trebuie investigată funcția hepatică, creatinina serică și bicarbonatul seric. Hemoleucograma completă trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului și ori de câte ori este necesar pentru monitorizarea răspunsului și toxicității, dar cel puțin înainte de fiecare ciclu terapeutic, vezi, de asemenea, pct. 4.8.

Afecțiuni cardiace și pulmonare

Pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă congestivă severă, cardiopatie instabilă clinic sau afecțiuni pulmonare au fost excluși din studiile pivot de înregistrare (AZA PH GL 2003 CL 001 și AZA-AML-001) și, prin urmare, siguranța și eficacitatea azacitidinei nu au fost stabilite la acești pacienți. Datele recente provenite dintr-un studiu clinic la pacienți cu antecedente cunoscute de boală cardiovasculară sau pulmonară au evidențiat o creștere semnificativă a incidenței evenimentelor cardiace asociată cu administrarea de azacitidină (vezi pct. 4.8). Prin urmare, se recomandă precauție la prescrierea

azacitidinei la acești pacienți. Trebuie luată în considerare evaluarea cardiopulmonară înainte de tratament și pe durata tratamentului.

Fasceită necrozantă

S-au raportat cazuri de fasceită necrozantă, inclusiv letale, la pacienții tratați cu azacitidină. La pacienții care dezvoltă fasceită necrozantă, tratamentul cu azacitidină trebuie întrerupt și trebuie inițiat în cel mai scurt timp tratamentul adecvat.

Sindromul de liză tumorală

Pacienții cu risc de a dezvolta sindromul de liză tumorală sunt cei care prezintă înainte de tratament o încărcătură tumorală mare. Acești pacienți trebuie monitorizați strict și trebuie luate măsurile de precauție corespunzătoare.

Sindrom de diferențiere

Au fost raportate cazuri de sindrom de diferențiere (cunoscut și sub numele de sindromul acidului retinoic) la pacienții cărora li s-a administrat azacitidină injectabilă. Sindromul de diferențiere poate fi letal iar simptomele și manifestările clinice includ detresă respiratorie, infiltrate pulmonare, febră, erupție cutanată tranzitorie, edem pulmonar, edem periferic, creștere rapidă în greutate, efuziuni pleurale, efuziuni pericardice, hipotensiune arterială și disfuncție renală (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu corticosteroizi IV în doze mari și monitorizarea hemodinamică trebuie luate în considerare la debutul simptomelor sau semnelor sugestive ale sindromului de diferențiere. Trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu azacitidină injectabilă până la dispariția simptomelor și se recomandă prudență dacă tratamentul este reluat.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pe baza studiilor *in vitro*, metabolizarea azacitidinei nu pare a fi mediată de izoenzimele citocromului P450 (CYP), UDP- glucuronozil transferaze (UGT), sulfotransferaze (SULT) și glutation-transferaze (GST). În consecință, interacțiunile *in vivo* legate de aceste enzime sunt considerate puțin probabile.

Efecte inhibitorii sau inductoare semnificative clinic ale azacitidinei asupra enzimelor citocromului P450 sunt puțin probabile (vezi pct. 5.2).

Nu s-au efectuat studii clinice specifice privind interacțiunile medicamentoase cu azacitidina.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/ Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de cel puțin 6 luni după tratament.

Bărbaților trebuie să li se recomande să evite conceperea unui copil în timpul tratamentului și să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după tratament.

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea azacitidinei la gravide. Studiile la șoarece au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Considerând rezultatele studiilor la animale și mecanismul său de acțiune, azacitidina nu trebuie utilizată pe perioada sarcinii, în special în timpul primului trimestru, decât dacă este absolut necesar. În fiecare caz în parte trebuie evaluate avantajele tratamentului în raport cu riscul posibil pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă azacitidina/metaboliții acesteia sunt excretați în laptele uman. Din cauza posibilității apariției unor reacții adverse grave la sugar, alăptarea este contraindicată în timpul terapiei cu azacitidină.

Fertilitatea

Nu există date despre efectul azacitidinei asupra fertilității la om. La animale, au fost observate reacții adverse asociate cu utilizarea azacitidinei asupra fertilității la masculi (vezi pct. 5.3). Înaintea inițierii tratamentului, pacienților de sex masculin trebuie să li se recomande consiliere în privința conservării spermei.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Azacitidina are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. S-a raportat oboseală în cazul administrării azacitidinei. În consecință, se recomandă precauție la conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Populație adultă cu SMD, LMMC și LAM (20-30% blaști medulari)

La 97% din pacienți au apărut reacții adverse considerate a fi posibil sau probabil legate de administrarea de azacitidină.

Reacțiile adverse grave cele mai frecvente observate în studiul principal (AZA PH GL 2003 CL 001) au inclus neutropenie febrilă (8,0%) și anemie (2,3%), care au fost raportate și în studiile de asistență (CALGB 9221 și CALGB 8921). Alte reacții adverse grave din cadrul acestor 3 studii au inclus infecții precum septicemie neutropenică (0,8%) și pneumonie (2,5%) (unele finalizate cu deces), trombocitopenie (3,5%), reacții de hipersensibilitate (0,25%) și evenimente adverse hemoragice (cum este hemoragia cerebrală [0,5%], hemoragia gastrointestinală [0,8%] și hemoragia intracraniană [0,5%]).

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în cadrul tratamentului cu azacitidină au fost reacții adverse hematologice (71,4%), inclusiv trombocitopenie, neutropenie și leucopenie (de regulă, de grad 3-4), evenimente adverse gastrointestinale (60,6%), inclusiv greață, vărsături (de regulă, de grad 1-2) sau reacții la locul injectării 77,1% (de regulă de grad 1-2).

Populație adultă cu vârsta de 65 de ani sau peste cu LAM cu > 30% blaști medulari

Reacțiile adverse grave cele mai frecvente ($\geq 10\%$) observate în legătură cu AZA-AML-001 în cadrul grupului de tratament cu azacitidină au inclus neutropenie febrilă (25,0%), pneumonie (20,3%) și febră (10,6%). Alte reacții adverse grave raportate mai puțin frecvent în cadrul grupului de tratament cu azacitidină au inclus septicemie (5,1%), anemie (4,2%), septicemie neutropenică (3,0%), infecții de tract urinar (3,0%), trombocitopenie (2,5%), neutropenie (2,1%), celulită (2,1%), amețea (2,1%) și dispnee (2,1%).

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ($\geq 30\%$) în cadrul tratamentului cu azacitidină au fost reacțiile gastrointestinale, inclusiv constipație (41,9%), greață (39,8%) și diaree (36,9%; de regulă, de grad 1-2), tulburările cu caracter general și reacțiile la locul administrării, inclusiv febră (37,7%; de regulă, de grad 1-2) și reacțiile hematologice, inclusiv neutropenie febrilă (32,2%) și neutropenie (30,1%; de regulă, de grad 3-4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 1 de mai jos conține reacțiile adverse asociate cu tratamentul cu azacitidină, obținute din studiile clinice principale în SMD și LAM și din supravegherea după punerea medicamentului pe piață. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Reacțiile adverse sunt prezentate în

tabelul de mai jos în funcție de cea mai mare frecvență observată în orice studiu clinic principal.

Tabelul 1: Reacții adverse raportate la pacienți cu SMD sau LAM tratați cu azacitidină (studii clinice și post-comercializare)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	pneumonie* (inclusiv bacteriană, virală și micotică), rinofaringită	septicemie* (inclusiv bacteriană, virală și micotică), septicemie neutropenică*, infecții ale tractului respirator (inclusiv infecție a căilor respiratorii superioare și bronșită), infecții de tract urinar, celulită, diverticulită, infecție micotică la nivelul cavității bucale, sinuzită, faringită, rinită, herpes simplex, infecție a pielii			fasceită necrozantă*
Neoplasme benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)					sindrom de diferențiere*, ^a
Tulburări hematologice și limfatice	neutropenie febrilă*, neutropenie, leucopenie, trombocitopenie, anemie	pancitopenie*, insuficiență medulară			
Tulburări ale sistemului imunitar			reacții de hipersensibilitate		
Tulburări metabolice și de nutriție	anorexie, apetit scăzut, hipokaliemie	deshidratare		sindrom de liză tumorală	
Tulburări psihice	insomnie	stare confuzională, anxietate			
Tulburări ale sistemului nervos	amețeală, cefalee	hemoragie intracraniană*, sincopă, somnolență, letargie			
Tulburări oculare		hemoragie oculară, hemoragie conjunctivală			

Tulburări cardiace		efuziune pericardică	pericardită		
Tulburări vasculare		hipotensiune arterială*, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, hematom			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	dispnee, epistaxis	efuziune pleurală, dispnee de efort, durere faringolaringiană		boală pulmonară interstițială	
Tulburări gastrointestinale	diaree, vărsături, constipație, greață, durere abdominală (inclusiv disconfort în partea superioară și disconfort abdominal)	hemoragie gastrointestinală* (inclusiv hemoragie la nivelul cavității bucale), hemoragie hemoroidală, stomatită, gingivoragie, dispepsie			
Tulburări hepatobiliare			insuficiență hepatică*, comă hepatică progresivă		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	peteșii, prurit (inclusiv prurit generalizat), erupții cutanate tranzitorii, echimoză	purpură, alopecie, urticarie, eritem, erupții cutanate tranzitorii maculare	dermatoză neutrofilă febrilă acută, piodermită gangrenoasă		vasculită cutanată
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	artralgie, durere musculo-scheletică (inclusiv durere la nivelul spatelui, oaselor și extremităților)	spasme musculare, mialgie			
Tulburări renale și ale căilor urinare		insuficiență renală*, hematurie, valori crescute ale creatininemiei	acidoză tubulară renală		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	febră*, fatigabilitate, astenie, durere toracică, eritem la locul injectării, durere la locul injectării, reacții (nespecificate) la locul injectării	contuzie, hematom, indurație, erupție cutanată tranzitorie, prurit, inflamație, modificări de culoare, nodul și hemoragie (la locul injectării), stare generală de rău, frisoane, hemoragie la locul de introducere a cateterului		necroză la locul injectării (la locul injectării)	

Investigații diagnostice	scădere ponderală				
---------------------------------	-------------------	--	--	--	--

* = au fost raportate rare cazuri fatale

^a = vezi pct. 4.4

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții adverse hematologice

Reacțiile adverse hematologice asociate cu tratamentul cu azacitidină raportate cel mai frecvent ($\geq 10\%$) includ anemie, trombocitopenie, neutropenie, neutropenie febrilă și leucopenie, de regulă de grad 3 sau 4. Riscul ca aceste evenimente adverse să apară este mai mare pe perioada primelor 2 cicluri, după care ele vor apărea cu o frecvență mai redusă la pacienții cu funcție hematologică restabilită. Majoritatea reacțiilor adverse hematologice au fost controlate prin monitorizarea de rutină a hemoleucogramei complete și prin întârzierea administrării azacitidinei în ciclul următor, profilaxie cu antibiotice și/sau tratament de susținere cu factori de creștere (cum este G-CSF) în cazul unei neutropenii și transfuzii în cazul anemiei sau trombocitopeniei, după caz.

Infecții

Mielosupresia poate duce la neutropenie și la un risc crescut de infecție. La pacienții cărora li s-a administrat azacitidină s-au raportat reacții adverse grave, cum sunt septicemie, inclusiv septicemie neutropenică și pneumonie, unele finalizate cu deces. Infecțiile pot fi controlate prin administrarea de medicamente antiinfecțioase la care se adaugă tratament de susținere cu factor de creștere (cum este G-CSF) pentru neutropenie.

Hemoragii

La pacienții cărora li se administrează azacitidină pot apărea hemoragii. S-au raportat reacții adverse grave cum sunt hemoragie gastrointestinală și hemoragie intracraniană. Semnele și simptomele de hemoragie trebuie monitorizate la pacienți, în special la cei cu trombocitopenie preexistentă sau asociată tratamentului.

Hipersensibilitate

La pacienții cărora li s-a administrat azacitidină s-au raportat reacții grave de hipersensibilitate. În cazul reacțiilor de tip anafilactic, tratamentul cu azacitidină trebuie întrerupt imediat și se va iniția un tratament simptomatic adecvat.

Reacții adverse cutanate și ale țesutului subcutanat

Majoritatea reacțiilor adverse cutanate și ale țesutului subcutanat au apărut la locul injectării. În studiile pivot, niciuna dintre aceste reacții adverse nu a dus la oprirea tratamentului cu azacitidină sau la reducerea dozei de azacitidină. Majoritatea reacțiilor adverse au apărut în timpul primelor 2 cicluri de tratament și au avut o tendință de scădere pe perioada ciclurilor ulterioare. Reacțiile adverse subcutanate, cum sunt erupții cutanate tranzitorii/inflamație/prurit la locul injectării, erupții cutanate tranzitorii, eritem și leziuni cutanate, pot necesita un tratament concomitent cu medicamente cum sunt antihistaminice, corticosteroizi și antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Aceste reacții cutanate trebuie luate în considerare diferit față de infecțiile țesuturilor moi, care apar uneori la locul injectării. Ulterior punerii pe piață s-au raportat infecții ale țesuturilor moi, inclusiv celulită și fascită necrozantă, în cazuri rare cauzatoare de deces, în asociere cu azacitidina. Pentru tratamentul clinic al reacțiilor adverse infecțioase, vezi pct. 4.8 Infecții.

Reacții adverse gastrointestinale

Reacțiile adverse gastrointestinale asociate tratamentului cu azacitidină raportate cel mai frecvent au inclus constipație, diaree, greață și vărsături. Aceste reacții adverse au fost tratate simptomatic, cu antiemetice împotriva stării de greață și vărsăturilor, antidiareice împotriva diareei și laxative și/sau emoliente împotriva constipației.

Reacții adverse renale

S-au raportat tulburări renale, variind de la valori crescute ale creatininemiei și hematurie la acidoză tubulară renală, insuficiență renală și deces la pacienții tratați cu azacitidină (vezi pct. 4.4).

Reacții adverse hepatice

La pacienții cu masă tumorală extinsă din cauza bolii metastatice s-au raportat insuficiență hepatică, comă hepatică progresivă și deces în timpul tratamentului cu azacitidină (vezi pct. 4.4).

Evenimente cardiace

Datele provenite dintr-un studiu clinic ce a permis înrolarea pacienților cu antecedente cunoscute de boală cardiovasculară sau pulmonară au evidențiat o creștere a incidenței evenimentelor cardiace la pacienții diagnosticați recent cu leucemie acută mieloidă, tratați cu azacitidină (vezi pct. 4.4).

Vârșnici

Sunt disponibile informații limitate cu privire la siguranța azacitidinei la pacienții cu vârsta ≥ 85 ani (date provenind de la 14 [5,9%] pacienți cu vârsta ≥ 85 ani tratați în cadrul studiului AZA-AML-001).

Copii și adolescenți

În cadrul studiului AZA-JMML-001, 28 de pacienți copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între o lună și sub 18 ani) au fost tratați cu azacitidină pentru SMD (n = 10) sau leucemie mielomonocitară juvenilă (JMML) (n = 18) (vezi pct. 5.1).

Toți cei 28 de pacienți au prezentat cel puțin 1 eveniment advers și 17 (60,7%) au prezentat cel puțin 1 eveniment asociat tratamentului. Reacțiile adverse cele mai frecvente raportate la copii și adolescenți în general au fost pirexie, evenimente hematologice inclusiv anemie, trombocitopenie și neutropenie febrilă și evenimente gastrointestinale, inclusiv constipație și vărsături.

Trei (3) subiecți au prezentat un eveniment emergent din tratament care a rezultat în întreruperea medicamentului (pirexie, evoluția bolii și dureri abdominale).

În cadrul studiului AZA-AML-004, 7 pacienți copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 2 ani și 12 ani) au fost tratați cu azacitidină pentru LAM în recidivă moleculară după prima remisiune completă [RC1] (vezi pct. 5.1).

Toți cei 7 pacienți au prezentat cel puțin 1 eveniment advers asociat tratamentului. Evenimentele adverse raportate cel mai frecvent au fost neutropenie, greață, leucopenie, trombocitopenie, diaree și valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT). Doi pacienți au prezentat un eveniment asociat tratamentului care a rezultat în întreruperea dozei (neutropenie febrilă, neutropenie).

Nu au fost identificate noi semnale de siguranță la numărul limitat de pacienți copii și adolescenți tratați cu azacitidină pe parcursul studiului clinic. Profilul general de siguranță a fost consecvent cu cel al populației adulte.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În timpul studiilor clinice s-a raportat un caz de supradozaj cu azacitidină. Un pacient a prezentat diaree, greață și vărsături după administrarea unei doze intravenoase unice de aproximativ 290 mg/m², aproape de 4 ori mai mare decât doza inițială recomandată.

În cazul supradozajului, pacientul trebuie monitorizat prin efectuarea hemoleucogramei corespunzătoare și trebuie să i se administreze tratament de susținere, dacă este necesar. Nu se cunoaște un antidot specific pentru supradozajul cu azacitidină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, analogi ai pirimidinei; codul ATC: L01BC07

Mecanism de acțiune

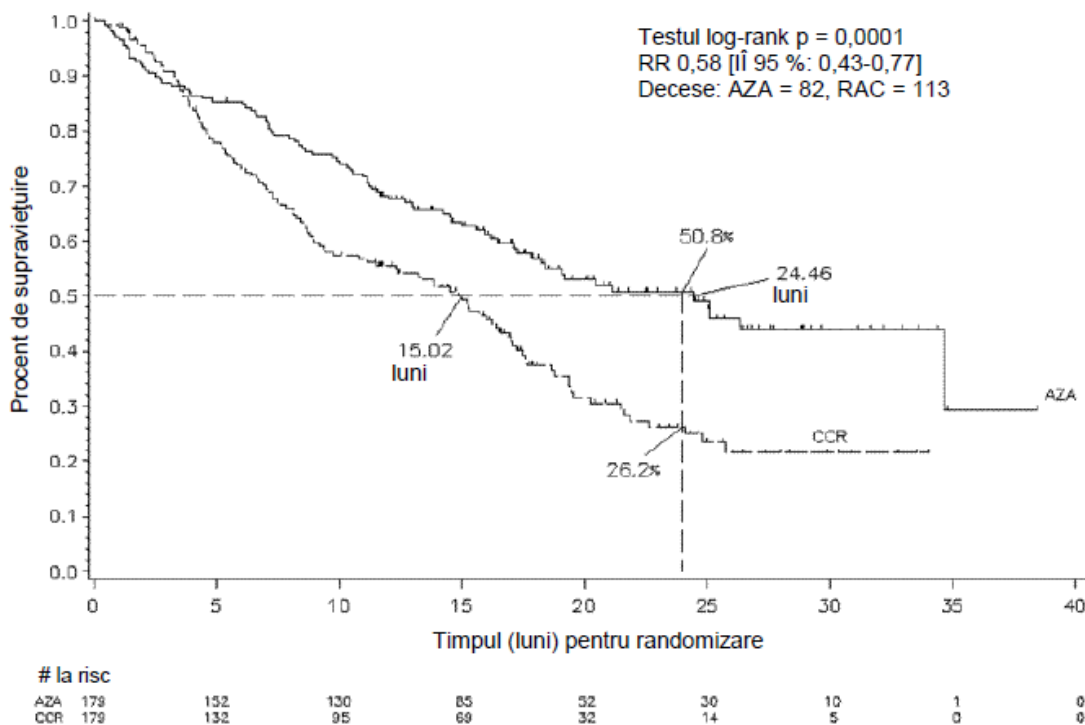
Se consideră că azacitidina își exercită efectele antineoplazice prin mecanisme multiple, incluzând citotoxicitatea asupra celulelor hematopoietice anormale la nivelul măduvei osoase și hipometilarea ADN-ului. Efectele citotoxice ale azacitidinei se pot datora unor mecanisme multiple, cum sunt inhibarea sintezei ADN-ului, ARN-ului și proteinelor, încorporarea în ARN și ADN și activarea mecanismelor de distrugere a ADN-ului. Celulele nepliferative sunt relativ insensibile la azacitidină. Încorporarea azacitidinei în ADN determină inactivarea ADN metil-transferazelor, determinând hipometilarea ADN-ului. Hipometilarea ADN-ului, respectiv a genelor metilate aberant, implicate în reglarea normală a ciclului celular și în mecanismele de diferențiere și moarte celulară poate determina re-exprimarea genelor și restabilirea funcțiilor de supresie a cancerului la nivelul celulelor tumorale. Nu s-a stabilit importanța relativă a hipometilării ADN-ului în raport cu citotoxicitatea sau cu alte activități ale azacitidinei, din perspectiva rezultatelor clinice.

Eficacitate și siguranță clinică

Populație adultă (SMD, LMMC și LAM [20-30% blaști medulari])

Eficacitatea și siguranța utilizării azacitidinei au fost studiate într-un studiu comparativ de fază 3, internațional, multicentric, controlat, deschis, randomizat, cu grup paralel, (AZA PH GL 2003 CL 001), la pacienți adulți cu: SMD cu risc intermediar-2 și mare, conform Sistemului Internațional de Punctaj referitor la Prognostic (SIPP), anemie refractară cu exces de blaști (AREB), anemie refractară cu exces de blaști în transformare (AREB-T) și leucemie mielomonocitară cronică modificată (LMMCm), conform sistemului de clasificare Francez, American, Britanic (FAB). Pacienții cu AREB-T (21-30% blaști) sunt considerați în prezent pacienți cu LAM, conform sistemului curent de clasificare al OMS. Azacitidina în asociere cu cel mai bun tratament de susținere (CMBTS) (n = 179) a fost comparată cu regimurile de asistență convențională (RAC). RAC au cuprins numai CMBTS (n = 105), citarabină în doză mică în asociere cu CMBTS (n = 49) sau chimioterapie de inducție standard în asociere cu CMBTS (n = 25). Înaintea randomizării, pacienții au fost preselecțai de către medic pentru unul dintre cele 3 RAC. Pacienților li s-a administrat regimul pentru care au fost preselecțai dacă nu au fost randomizați pentru azacitidină. Din criteriile de includere a făcut parte solicitarea ca pacienții să aibă un scor de performanță conform Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0-2. Pacienții cu SMD secundare au fost excluși din studiu. Criteriul final (end-point-ul) principal al studiului a fost supraviețuirea globală. Azacitidina a fost administrată subcutanat în doză de 75 mg/m² zilnic, timp de 7 zile, urmată de o perioadă de pauză de 21 zile (ciclu de tratament de 28 zile), cu o mediană de 9 cicluri (interval = 1-39) și o medie de 10,2 cicluri. În cadrul populației în intenție de tratament (IDT), vârsta mediană a fost de 69 ani (cu limite între 38-88 ani).

În analiza IDT la 358 pacienți (179 pacienți cu azacitidină și 179 cu RAC), tratamentul cu azacitidină a determinat o supraviețuire mediană de 24,46 luni față de 15,02 luni pentru cei cărora li s-a administrat tratament cu RAC; o diferență de 9,4 luni, valoare p a testului log-rank stratificat de 0,0001. Riscul relativ (RR) pentru efectul tratamentului a fost de 0,58 (ÎI 95%: 0,43; 0,77). Rata de supraviețuire după doi ani a fost de 50,8% la pacienții cărora li s-a administrat azacitidină față de 26,2% la pacienții cărora li s-a administrat RAC ($p < 0,0001$).



CHEIE: AZA = azacitidină; RAC = regimuri de asistență convențională; ÎI = interval de încredere; RR = riscul relativ

Beneficiile azacitidinei în privința supraviețuirii au fost consistente, indiferent de opțiunea terapeutică RAC (numai CMBTS, citarabină în doză mică în asociere cu CMBTS sau chimioterapie standard de inducție în asociere cu CMBTS), utilizată în grupul de control.

La analiza subgrupurilor citogenetice SIPP, observații similare în privința supraviețuirii globale mediane au fost făcute în toate grupurile (bună, intermediară, cu citogenetică redusă, incluzând monosomia 7).

La analiza subgrupurilor de vârstă, s-a observat o creștere a supraviețuirii globale mediane la toate grupurile (< 65 ani, ≥ 65 ani și ≥ 75 ani).

Tratamentul cu azacitidină a fost asociat cu un timp median până la deces sau transformare în LAM de 13,0 luni, față de 7,6 luni pentru cei cărora li s-a administrat tratament RAC, o ameliorare de 5,4 luni cu o valoare p a testului log-rank stratificat de 0,0025.

Tratamentul cu azacitidină a fost asociat, de asemenea, cu o reducere a citopeniilor și simptomelor asociate acestora. Tratamentul cu azacitidină a dus la o scădere a necesarului de transfuzii de eritrocite și trombocite. 45,0% dintre pacienții inițial dependenți de transfuzia cu eritrocite din grupul cu azacitidină au devenit independenți față de transfuzia cu eritrocite în timpul tratamentului, în comparație cu 11,4% dintre pacienți în grupele RAC asociate (o diferență semnificativă statistic ($p < 0,0001$) de 33,6% (ÎI 95%: 22,4; 44,6). La pacienții care la momentul inițial erau dependenți de transfuzia cu eritrocite și au devenit independenți, durata mediană a independenței față de transfuzia cu eritrocite a fost de 13 luni în grupul cu

azacitidină.

Răspunsul a fost evaluat de către investigator sau de către Comisia Independentă de Evaluare (CIE). Răspunsul global (remisiune completă [RC] + remisiune parțială [RP]) determinat de către investigator a fost de 29% în grupul cu azacitidină și de 12% în grupele RAC asociate ($p = 0,0001$). Răspunsul global (RC + RP) determinat de către CIE în studiul AZA PH GL 2003 CL 001 a fost de 7% (12/179) în grupul cu azacitidină în comparație cu 1% (2/179) în grupele RAC asociate ($p = 0,0113$). Diferențele dintre evaluările răspunsului de către CIE, respectiv de către investigator, au fost o consecință a utilizării criteriilor Grupului Internațional de Lucru (GIL) care impun ameliorări ale numărului de celule sanguine din sângele periferic și menținerea acestor ameliorări timp de cel puțin 56 zile. S-a demonstrat, de asemenea, un beneficiu privind supraviețuirea la pacienți care nu au prezentat un răspuns complet/parțial în urma tratamentului cu azacitidină. Ameliorarea hematologică (majoră sau minoră), determinată de către CIE, a fost obținută la 49% dintre pacienții cărora li s-a administrat azacitidină în comparație cu 29% dintre pacienții în grupele RAC asociate ($p < 0,0001$).

La pacienții cu una sau mai multe anomalii citogenetice la momentul inițial, procentul pacienților cu un răspuns citogenetic major a fost similar în grupele cu azacitidină și grupele RAC asociate. Răspunsul citogenetic minor a fost semnificativ mai mare statistic ($p = 0,0015$) la grupul cu azacitidină (34%) în comparație cu grupule RAC asociate (10%).

Populație adultă cu vârsta de 65 de ani sau peste cu LAM cu > 30% blaști medulari

Rezultatele prezentate mai jos se referă la populația în intenție de tratament inclusă în cadrul studiului AZA-AML-001 (vezi pct. 4.1 pentru indicația aprobată).

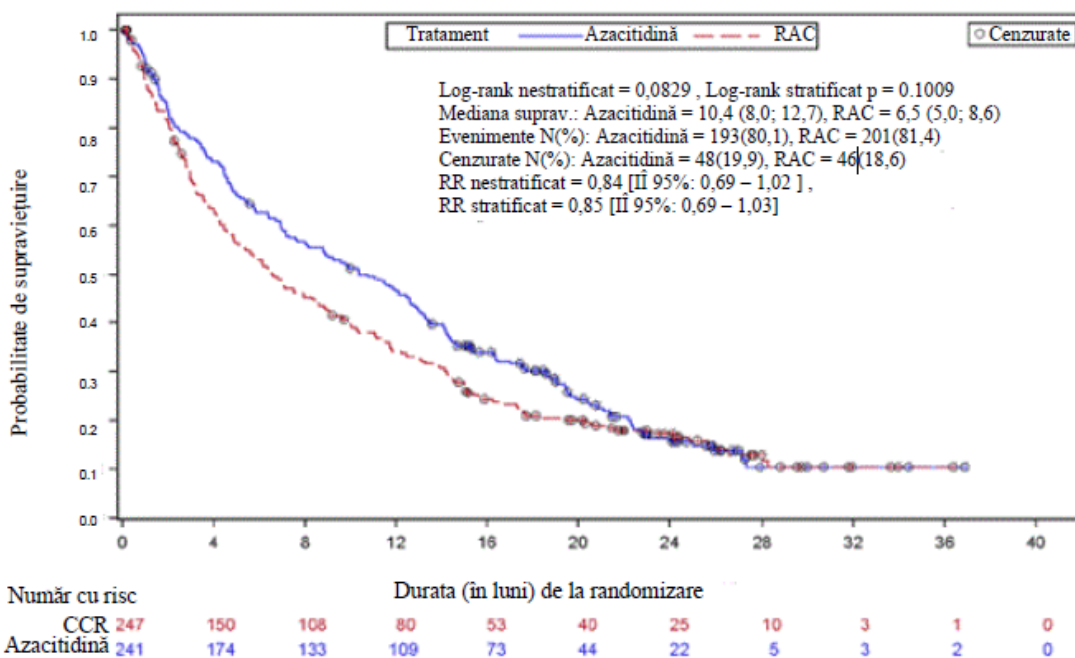
Eficacitatea și siguranța azacitidinei au fost studiate într-un studiu de fază 3, cu grupuri paralele, în regim deschis, controlat, multicentric, internațional, efectuat la pacienți cu vârsta de 65 de ani sau peste, cu LAM de novo sau secundar, diagnosticat recent, cu >30% blaști medulari conform clasificării OMS, care nu au fost eligibili pentru TCSH. Administrarea de azacitidină în asociere cu cel mai bun tratament de susținere (CMBTS) ($n = 241$) a fost comparată cu regimurile de asistență convențională (RAC). RAC au cuprins CMBTS în monoterapie ($n = 45$), citarabină în doză mică în asociere cu CMBTS ($n = 158$) sau chimioterapie intensivă standard cu citarabină și antraciclina în asociere cu CMBTS ($n = 44$). Înaintea randomizării, pacienții au fost preselecți de către medic pentru unul dintre cele 3 RAC. Dacă nu au fost randomizați pentru azacitidină, pacienților li s-a administrat regimul pentru care au fost preselecți. Printre criteriile de includere s-a numărat cerința ca pacienții să aibă un status de performanță ECOG de 0-2 și anomalii citogenetice cu risc mediu sau scăzut. Criteriul final principal de evaluare al studiului a fost supraviețuirea globală.

Azacitidina a fost administrată subcutanat în doză de $75 \text{ mg/m}^2/\text{zi}$ timp de 7 zile, urmate de o perioadă de repaus de 21 zile (ciclu de tratament de 28 zile), cu o mediană de 6 cicluri (interval: 1-28); pacienții cărora li s-a administrat CMBTS în monoterapie au avut o mediană de 3 cicluri (interval: 1-20), pacienții cărora li s-a administrat citarabină în doză mică au avut o mediană de 4 cicluri (interval 1-25) și pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie intensivă standard au avut o mediană de 2 cicluri (interval: 1-3, ciclul de inducție plus 1 sau 2 cicluri de consolidare).

Parametrii individuali inițiali au fost comparabili între grupul tratat cu azacitidină și cel cu RAC. Vârsta mediană a subiecților a fost de 75 ani (interval: 64-91 ani), 75,2% au fost de rasă caucaziană și 59,0% bărbați. La vizita inițială, 60,7% au fost clasificați ca având LAM, dacă nu s-a specificat altfel, 32,4% ca având LAM cu modificări asociate cu mielodisplazia, 4,1% ca având neoplasme mioeloide asociate cu tratamentul și 2,9% ca având anomalii genetice recurente conform clasificării OMS.

În analiza IDT la 488 de pacienți (241 tratați cu azacitidină și 247 din grupul RAC), tratamentul cu azacitidină a fost asociat cu o supraviețuire mediană de 10,4 luni comparativ cu 6,5 luni pentru cei cărora li s-a administrat tratament cu RAC, o diferență de 3,8 luni, cu o valoare p a testului log-rank stratificat de

0,1009 (bilateral). Riscul relativ pentru efectul tratamentului a fost de 0,85 (ÎI 95% = 0,69; 1,03). Rata de supraviețuire după un an a fost de 46,5% la pacienții cărora li s-a administrat azacitidină, față de 34,3% la pacienții cărora li s-a administrat RAC.



Modelul Cox PH ajustat pentru valorile inițiale ale factorilor de prognostic prespecificați a definit un risc relativ pentru azacitidină, comparativ cu RAC, de 0,80 (ÎI 95% = 0,66, 0,99; p = 0,0355).

În plus, deși studiul nu a fost conceput pentru a avea puterea de a demonstra o diferență semnificativă statistic la comparația între grupul de tratament cu azacitidină și cel cu RAC preselecat, durata supraviețuirii la pacienții tratați cu azacitidină a fost mai mare comparativ cu cea a opțiunilor de tratament RAC cu CMBTS în monoterapie și citarabină în doză mică în asociere cu CMBTS, și a fost similară comparativ cu cea a chimioterapiei intensive standard în asociere cu CMBTS.

În toate subgrupurile prespecificate (de vârstă [< 75 ani și ≥ 75 ani], sex, rasă, status de performanță ECOG [0 sau 1 și 2], risc citogenetic de referință [mediu și scăzut], regiune geografică, clasificare OMS a LAM [inclusiv LAM cu modificări asociate cu mielodisplazia], valoare inițială a leucocitelor [$\leq 5 \times 10^9/l$ și $> 5 \times 10^9/l$], valoare inițială a blaștilor medulari [$\leq 50\%$ și $> 50\%$] și antecedente de SMD), a existat o tendință de supraviețuire globală favorabilă pentru azacitidină. În cadrul a câteva subgrupuri prespecificate, riscul relativ pentru supraviețuirea globală a atins semnificația statistică, incluzând pacienții cu risc citogenetic redus, pacienții cu LAM cu modificări asociate cu mielodisplazia, pacienții cu vârsta < 75 ani, pacienții de sex feminin și pacienții caucazieni.

Răspunsurile hematologice și citogenetice au fost evaluate de către investigator și de către Comisia Independentă de Evaluare (CIE), obținându-se rezultate similare. Răspunsul global (remisiune completă [RC] + remisiune completă cu recuperare incompletă a trombocitelor [RCi]) determinat de către CIE a fost de 27,8% în grupul de tratament cu azacitidină și de 25,1% în grupul de tratament cu RAC asociate (p = 0,5384). La pacienții care au obținut RC sau RCi, valoarea mediană a duratei remisiunii a fost de 10,4 luni (ÎI 95% = 7,2; 15,2) la subiecții cărora li s-a administrat azacitidină și de 12,3 luni (ÎI 95% = 9,0; 17,0) la subiecții cărora li s-au administrat RAC. S-a demonstrat, de asemenea, un beneficiu privind supraviețuirea la pacienții care nu au prezentat un răspuns complet în urma tratamentului cu azacitidină, comparativ cu

tratamentul cu RAC.

Tratamentul cu azacitidină a ameliorat numărul de celule sanguine din sângele periferic și a dus la o nevoie redusă de transfuzii de eritrocite și trombocite. S-a considerat că un pacient este dependent de transfuzii de eritrocite sau trombocite la vizita inițială dacă subiectului i s-au administrat una sau mai multe transfuzii de eritrocite sau trombocite într-un interval de 56 de zile (8 săptămâni) sau, respectiv, înainte de randomizare. S-a considerat că un pacient este independent de transfuzii de eritrocite sau trombocite pe durata tratamentului dacă acestuia nu i-au fost administrate transfuzii de eritrocite sau trombocite timp de 56 de zile consecutive, sau, respectiv, în perioada de raportare.

Dintre pacienții din grupul de tratament cu azacitidină care au fost dependenți de transfuzii de eritrocite la vizita inițială, 38,5% (ÎI 95% = 31,1; 46,2) au devenit independenți de transfuzii de eritrocite pe perioada tratamentului, comparativ cu 27,6% (ÎI 95% = 20,9; 35,1) dintre pacienții din grupurile cu RAC asociate. La pacienții care au fost dependenți de transfuzii de eritrocite la vizita inițială și au devenit independenți de transfuzii pe perioada tratamentului, durata mediană a independenței de transfuzii de eritrocite a fost de 13,9 luni în grupul de tratament cu azacitidină și nu a fost atinsă în grupul cu RAC.

Dintre pacienții din grupul de tratament cu azacitidină care au fost dependenți de transfuzii de trombocite la vizita inițială, 40,6% (ÎI 95% = 30,9; 50,8) au devenit independenți de transfuzii de trombocite pe perioada tratamentului, comparativ cu 29,3% (ÎI 95% = 19,7; 40,4) dintre pacienții din grupurile cu RAC asociate. La pacienții care au fost dependenți de transfuzii de trombocite la vizita inițială și au devenit independenți de transfuzii pe perioada tratamentului, durata mediană a independenței de transfuzii de trombocite a fost de 10,8 luni în grupul de tratament cu azacitidină și de 19,2 luni la grupul cu RAC.

Calitatea vieții privind starea de sănătate (HRQoL) a fost evaluată cu ajutorul Chestionarului privind calitatea vieții al Organizației Europene pentru Cercetarea și Tratamentul Cancerului (EORTC QLQ-C30). Datele despre HRQoL au putut fi analizate pentru un subset al populației totale a studiului. Deși există limitări ale analizelor, datele disponibile sugerează că pacienții nu suferă o deteriorare semnificativă a calității vieții pe durata tratamentului cu azacitidină.

Copii și adolescenți

Studiul AZA-JMML-001 a fost un studiu de fază 2, internațional, multicentric, în regim deschis, pentru evaluarea farmacocineticii, farmacodinamicii, siguranței și activității azacitidinei înainte de TCSH la pacienții pediatri cu SMD avansat sau JMML nou diagnosticați. Obiectivul principal al studiului clinic a fost de a evalua efectul azacitidinei asupra vitezei de răspuns în Ciclu 3, Ziua 28.

Pacienții (SMD, n = 10; JMML, n = 18,3 luni până la 15 ani; 71% bărbați) au fost tratați cu azacitidină cu administrare intravenoasă 75 mg/m², zilnic în Zilele 1 până la 7 ale unui ciclu de 28 de zile, timp de minim 3 cicluri și maxim 6 cicluri.

Înscrierea în brațul de studiu cu SMD a fost oprită după 10 pacienți cu SMD din cauza lipsei eficacității: nu au fost înregistrate răspunsuri confirmate la acești 10 pacienți.

În cadrul brațului de studiu cu JMML au fost înscriși 18 pacienți (13 PTPN11, 3 NRAS, 1 mutații somatice KRAS și 1 diagnostic clinic de neurofibromatoză tip 1 [NF-1]). Șaisprezece pacienți au finalizat 3 cicluri de terapie și 5 dintre aceștia au finalizat 6 cicluri. Un total de 11 pacienți cu JMML au avut un răspuns clinic în Ciclu 3, Ziua 28, dintre acești 11 subiecți, 9 (50%) subiecți au prezentat un răspuns clinic confirmat (3 subiecți cu cCR și 6 subiecți cu cPR). Din cohorta de pacienți cu JMML tratați cu azacitidină, 7 (43,8%) pacienți au prezentat un răspuns plachetar susținut (numărul $\geq 100 \times 10^9/L$) și 7 (43,8%) pacienți au necesitat transfuzii la TCSH. 17 din 18 pacienți au continuat cu TCSH.

Din cauza structurii studiului (număr mic de pacienți și diverși factori care au creat confuzie), din acest studiu clinic nu se poate trage concluzia dacă azacitidina înainte de TCSH îmbunătățește rezultatul

supraviețuirii la pacienții cu JMML.

Studiul AZA-AML-004 a fost un studiu de fază 2, multicentric, deschis, pentru evaluarea siguranței, farmacodinamiei și eficacității azacitidinei în comparație cu administrarea niciunui tratament împotriva cancerului la copii și adolescenți cu LAM în recidivă moleculară după RC1.

Șapte pacienți (vârstă medie de 6,7 ani [interval de vârstă 2-12 ani]; 71,4 % pacienți de sex masculin) au fost tratați cu azacitidină cu administrare intravenoasă 100 mg/m², zilnic în Zilele 1 până la 7 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, timp de maxim 3 cicluri.

Cinci pacienți au fost supuși unei evaluări a bolii reziduale minime (BRM) în ziua 84, 4 dintre pacienți înregistrând fie stabilizarea moleculară (n = 3), fie îmbunătățirea moleculară (n = 1), iar unul dintre pacienți a înregistrat recidivă clinică. Șase dintre cei 7 pacienți (90% [95% CI = 0,4, 1,0]) tratați cu azacitidină au fost supuși unui transplant de celule stem hematopoietice (TCSH).

Din cauza numărului mic de pacienți, eficacitatea azacitidinei în tratarea LAM în cazul copiilor și adolescenților nu poate fi stabilită.

Consultați pct. 4.8 pentru informații privind siguranța.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea subcutanată a unei doze unice de 75 mg/m², azacitidina a fost absorbită rapid, concentrațiile plasmatice maxime de 750 ± 403 ng/ml fiind înregistrate la 0,5 ore după injectare (primul punct de prelevare). Biodisponibilitatea absolută a azacitidinei administrată subcutanat în comparație cu azacitidina administrată intravenos (doze unice de 75 mg/m²) a fost de aproximativ 89%, pe baza ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC).

Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp și concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) ale azacitidinei administrate subcutanat au fost aproximativ proporționale în cadrul intervalului de doze cuprins între 25 și 100 mg/m².

Distribuție

În urma administrării pe cale intravenoasă, volumul mediu de distribuție a fost de 76 ± 26 l și clearance-ul sistemic de 147 ± 47 l/oră.

Metabolizare

Pe baza studiilor *in vitro*, metabolizarea azacitidinei nu pare a fi mediată de izoenzimele citocromului P450 (CYP), UDP- glucuronozil transferaze (UGT), sulfotransferaze (SULT) și glutation-transferaze (GST).

Azacitidina este supusă hidrolizei spontane și dezaminării mediate de citidin-dezaminază. În fracțiunile hepatice umane S9, formarea metaboliților a fost independentă de NADPH, ceea ce presupune faptul că metabolizarea azacitidinei nu este mediată de izoenzimele citocromului P450. Un studiu *in vitro* cu azacitidină în culturi de hepatocite umane indică faptul că la concentrații între 1,0 μM și 100 μM (adică, până la aproximativ 30 ori mai mari decât concentrațiile care se pot obține în condiții clinice), azacitidina nu are efect inductor asupra CYP 1A2, 2C19 sau 3A4 sau 3A5. În studiile care au evaluat inhibarea unei serii de izoenzime P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4) azacitidina nu a produs efect inhibitor la concentrații de până la 100 μM. În consecință, inducția sau inhibarea izoenzimelor CYP de către azacitidină nu este probabilă la concentrații plasmatice care pot fi obținute în condiții clinice.

Eliminare

După administrarea subcutanată, azacitidina este eliminată rapid din plasmă, cu un timp mediu de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) de 41 ± 8 minute. Nu apare acumulare după administrarea subcutanată de azacitidină 75 mg/m^2 o dată pe zi, timp de 7 zile. Excreția urinară este calea principală de eliminare a azacitidinei și/sau a metaboliților acesteia. După administrarea intravenoasă și subcutanată de ^{14}C -azacitidină, 85 și, respectiv 50% din radioactivitatea administrată a fost recuperată din urină, în timp ce < 1% a fost recuperată din materiile fecale.

Grupe speciale de pacienți

Nu s-au efectuat studii specifice cu privire la efectele insuficienței hepatice (vezi pct. 4.2), sexului, vârstei sau rasei asupra farmacocineticii azacitidinei.

Copii și adolescenți

În cadrul studiului AZA-JMML-001, analiza farmacocinetică a fost determinată de la 10 copii și adolescenți cu SMD și 18 cu JMML în Ziua 7 a Ciclului 1 (vezi pct. 5.1). Vârsta medie (intervalul) a pacienților cu SMD a fost de 13,3 (1,9-15) ani și 2,1 (0,2-6,9) ani pentru pacienții cu JMML.

După administrarea intravenoasă a unei doze de 75 mg/m^2 , azacitidina a atins rapid C_{\max} în decurs de 0,083 ore atât în populația cu SMD cât și în cea cu JMML. Media geometrică C_{\max} a fost 1797,5 și 1066,3 ng/ml, iar media geometrică $ASC_{0-\infty}$ a fost 606,9 și 240,2 ng·h/ml, pentru pacienții cu SMD și, respectiv, JMML. Volumul mediu de distribuție geometrică la subiecții SMD și JMML a fost 103,9 și, respectiv, 61,1 L. Se pare că expunerea plasmatică totală a azacitidinei a fost mai mare la subiecții cu SMD; cu toate acestea, variabilitatea moderată până la mare între pacienți a fost remarcată atât pentru ASC, cât și pentru C_{\max} .

Media geometrică $t_{1/2}$ a fost 0,4 și 0,3 ore, iar distanțele medii geometrice au fost 166,4 și 148,3 l/h pentru SMD și respectiv pentru JMML.

Datele farmacocinetice din Studiul AZA-JMML-001 au fost combinate și comparate cu datele farmacocinetice de la 6 subiecți adulți cu SMD cărora li s-a administrat 75 mg/m^2 azacitidină intravenos în cadrul Studiului AZA 2002-BA-002. Media C_{\max} și ASC_{0-t} a azacitidinei au fost similare la pacienții adulți și pacienții copii și adolescenți după administrarea intravenoasă (2750 ng/ml față de 2841 ng/ml și respectiv 1025 ng·h/ml față de 882,1 ng·h/ml).

În cadrul studiului AZA-AML-004, analiza farmacocinetică a fost determinată de la 6 din cei 7 copii și adolescenți, care au avut cel puțin o concentrație farmacocinetică post-doză măsurabilă (vedeți pct. 5.1.). Vârsta medie (intervalul) a pacienților cu LAM a fost de 6,7 (2-12) ani.

După administrarea intravenoasă a mai multor doze de 100 mg/m^2 , media geometrică pentru C_{\max} și $ASC_{0-\tau}$ în ziua 7 a ciclului 1 a fost de 1557 ng/ml, respectiv 899,6 ng·h /ml, cu variabilitate ridicată observată între subiecți (CV% de 201,6 %, respectiv 87,8%). Azacitidina a atins rapid C_{\max} , cu un timp mediu de 0,090 ore după administrarea intravenoasă și a scăzut cu o medie geometrică $t_{1/2}$ de 0,380 ore. Media geometrică pentru eliminare și pentru volumul de distribuție a fost de 127,2 l/h, respectiv 70,2 l.

Expunerea farmacocinetică (azacitidină) observată în cazul copiilor cu LAM în recidivă moleculară după RC1 a fost comparabilă cu expunerea din datele colectate de la 10 copii cu SMD și 18 copii cu JMML și, de asemenea, comparabilă cu expunerea la azacitidină în cazul adulților cu SDM.

Insuficiență renală

Insuficiența renală nu are un efect major asupra expunerii farmacocinetice a azacitidinei după administrarea subcutanată de doze unice și repetate. Ca urmare a administrării subcutanate a unei doze unice de 75 mg/m^2 , valorile medii ale expunerii (ASC și C_{\max}) la subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă au fost mai mari cu 11-21%, 15-27% și respectiv cu 41-66% comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Cu toate acestea, expunerea s-a încadrat în același interval general al expunerii

observat la subiecții cu funcție renală normală. Azacitidina poate fi administrată pacienților cu insuficiență renală fără ajustarea inițială a dozei, cu condiția ca acești pacienți să fie monitorizați pentru observarea toxicității, deoarece azacitidina și/sau metaboliții acesteia sunt excretați în principal prin rinichi.

Farmacogenomică

Efectul polimorfismului cunoscut al citidin-dezaminazei asupra metabolizării azacitidinei nu a fost investigat specific.

5.3 Date preclinice de siguranță

În sistemele celulare bacteriene și de mamifere, *in vitro*, azacitidina induce atât mutații genetice cât și aberații cromozomiale. Potențialul carcinogen al azacitidinei a fost evaluat la șoarece și șobolan. Azacitidina administrată intraperitoneal de 3 ori pe săptămână, timp de 52 săptămâni, a indus tumori ale sistemului hematopoietic la femelele de șoarece. La șoarecii cărora li s-a administrat azacitidină intraperitoneal, timp de 50 săptămâni, s-a observat o incidență crescută a tumorilor sistemului limforeticular, plămânilor, glandei mamare și pielii. Un studiu privind carcinogenitatea la șobolan a evidențiat o incidență crescută a tumorilor testiculare.

Studiile de embriotoxicitate precoce la șoarece au relevat o frecvență de 44% a deceselor embrionului la nivel intrauterin (resorbție crescută) după o singură injecție intraperitoneală de azacitidină, în timpul organogenezei. La șoarecii cărora li s-a administrat azacitidină în momentul sau înaintea închiderii palatului dur, s-au înregistrat anomalii de dezvoltare ale sistemului nervos central (SNC). La șobolan, administrarea de azacitidină înaintea nidației nu a provocat reacții adverse, dar administrarea în timpul organogenezei a fost evident embriotoxică. Anomaliile fetale din timpul organogenezei la șobolan au inclus: anomalii ale SNC (exencefalie/encefalocel), anomalii ale membrilor (micromelie, equinovarus (picior strâmb), sindactilie, oligodactilie) și altele (microftalmie, micrognație, gastroschizis, edem și anomalii ale coastelor).

Administrarea azacitidinei la șoareci masculi înaintea împerecherii cu femele netratate a provocat scăderea fertilității și pierderea puilor în timpul dezvoltării ulterioare embrionare și postnatale. Tratamentul șobolanilor masculi a provocat o scădere a greutateii testiculelor și epididimului, număr scăzut de spermatozoizi, incidență scăzută a gestației la femele, creșterea numărului embrionilor anormali și un număr crescut de avorturi la femelele cu care aceștia s-au împerecheat (vezi pct. 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul cu pulbere nedeschis:

3 ani

După reconstituire:

Când Vidaculem este reconstituit cu apă pentru preparate injectabile care nu a fost păstrată la frigider,

stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a medicamentului reconstituit a fost demonstrată la 25°C timp de 45 minute și la 2°C până la 8°C timp de 8 ore.

Perioada de valabilitate a medicamentului reconstituit poate fi prelungită prin reconstituire cu apă pentru preparate injectabile de la frigider (2°C până la 8°C). Când Vidaculem este reconstituit cu apă pentru preparate injectabile de la frigider (2°C până la 8°C), stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a medicamentului reconstituit a fost demonstrată la 2°C până la 8°C timp de 22 ore.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul reconstituit trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare în timpul utilizării și condițiile înaintea utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 8 ore la 2°C până la 8°C când medicamentul este reconstituit cu apă pentru preparate injectabile care nu a fost păstrată la frigider, sau nu trebuie să depășească 22 ore când medicamentul este reconstituit cu apă pentru preparate injectabile de la frigider (2°C până la 8°C).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacoanele sigilate

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Suspensia reconstituită

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră de tip I sigilat cu un dop din cauciuc bromobutilic de culoare gri și un capac detașabil din aluminiu și disc din polipropilenă de culoare verde, care conține 100 mg de azacitidină. Fiecare flacon este învelit opțional cu o folie transparentă subțire.
Mărimi de ambalaj: 1 flacon

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Recomandări pentru manipularea în condiții de siguranță

Vidaculem este un medicament citotoxic și, similar altor compuși cu potențial toxic, trebuie luate măsuri de precauție când se manipulează și se prepară suspensia de azacitidină. Trebuie aplicate procedurile pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor citostatice.

Dacă azacitidina reconstituită ajunge în contact cu pielea, se spală imediat, minuțios, cu apă și săpun. Dacă medicamentul ajunge în contact cu mucoasele, se spală minuțios cu apă.

Procedura de reconstituire

Vidaculem trebuie reconstituit cu apă pentru preparate injectabile. Perioada de valabilitate a medicamentului reconstituit poate fi prelungită prin reconstituire cu apă pentru preparate injectabile de la frigider (2°C până la 8°C). Mai jos sunt prezentate detaliile privind păstrarea medicamentului reconstituit.

1. Materiale necesare: flacon (oane) de azacitidină; flacon(oane) de apă pentru preparate injectabile; mănuși chirurgicale nesterile; tampoane cu alcool medicinal; seringi de 5 ml cu ac(e).
2. Se extrag în seringă 4 ml de apă pentru preparate injectabile, asigurându-se că se elimină orice bulă de aer prinsă în interiorul seringii.
3. Se introduce acul seringii cu apă pentru preparate injectabile prin dopul de cauciuc al flaconului cu azacitidină și se injectează lent 4 ml apă pentru preparate injectabile în flacon.
4. După scoaterea seringii și a acului, se agită energic flaconul până la obținerea unei suspensii uniforme, opalescente. După reconstituire, fiecare mililitru de suspensie conține 25 mg azacitidină (100 mg/4 ml). Medicamentul reconstituit este o suspensie omogenă, opalescentă, fără precipitate. Suspensia trebuie aruncată dacă conține particule mari sau precipitate. A nu se filtra suspensia după

reconstituire, deoarece aceasta ar putea îndepărta substanța activă. Trebuie să se aibă în vedere faptul că filtrele sunt prezente în unele adaptoare, vârfuri și sisteme închise; prin urmare, astfel de sisteme nu trebuie utilizate pentru administrarea medicamentului după reconstituire.

5. Se dezinfectează dopul din cauciuc și se introduce în flacon o altă seringă cu ac. Se răstoarnă flaconul cu dopul în jos, asigurându-se că vârful acului se află sub nivelul lichidului. Se trage de piston pentru a extrage cantitatea de medicament necesară pentru doza corespunzătoare, asigurându-se că se elimină orice bulă de aer prinsă în interiorul seringii. Se scot seringă și acul din flacon și se aruncă acul.
6. Se ia un ac nou pentru injectare subcutanată (se recomandă un ac de calibrul 25) și se atașază ferm la seringă. Suspensia reconstituită nu trebuie să ajungă la exteriorul acului înaintea injectării, pentru a reduce incidența reacțiilor la locul injectării.
7. Dacă este necesar mai mult de 1 flacon, se repetă toți pașii de mai sus pentru prepararea suspensiei. Pentru doze care necesită mai mult de 1 flacon, doza trebuie să fie egal divizată, de exemplu, doza de 150 mg = 6 ml, 2 seringi cu câte 3 ml în fiecare seringă. Din cauza retenției din flacon și ac, este posibil să nu se poată extrage toată suspensia din flacon.
8. Suspensia din seringă de administrare trebuie omogenizată imediat înaintea administrării. Înaintea administrării, seringă umplută cu soluția reconstituită trebuie lăsată la temperatura camerei cel mult 30 minute, pentru a atinge o temperatură de aproximativ 20°C-25°C. Dacă timpul scurs depășește 30 minute, suspensia trebuie aruncată în mod corespunzător și se va prepara o nouă doză. Pentru a omogeniza suspensia, se rotește energic seringă între palme până la obținerea unei suspensii uniforme, opalescente. Suspensia trebuie aruncată dacă conține particule mari sau precipitate.

Păstrarea medicamentului reconstituit

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

Calcularea dozei individuale

Doza totală în funcție de suprafața corporală (SC) trebuie calculată după cum urmează:

$$\text{Doza totală (mg)} = \text{Doza (mg/m}^2\text{)} \times \text{SC (m}^2\text{)}$$

Următorul tabel este doar un exemplu, cu privire la modul în care se calculează dozele individuale de azacitidină, pe baza unei valori medii a SC de 1,8 m².

<u>Doza mg/m²</u> <u>(% din doza inițială</u> <u>recomandată)</u>	<u>Doza totală pe baza SC</u> <u>de 1,8 m²</u>	<u>Număr de flacoane</u> <u>necesare</u>	<u>Volumul total de</u> <u>suspensie reconstituită</u> <u>necesar pentru injectarea</u> <u>subcutanată</u>
75 mg/m ² (100 %)	135 mg	2 flacoane	5,4 mL
37,5 mg/m ² (50 %)	67,5 mg	1 flacon	2,7 mL
25 mg/m ² (33 %)	45 mg	1 flacon	1,8 mL

Mod de administrare

Suspensia reconstituită de Vidaculem trebuie injectată subcutanat (se introduce acul la un unghi de 45-90°) utilizând un ac de calibrul 25, la nivelul părții superioare a brațului, coapsei sau abdomenului.

Dozele mai mari de 4 ml trebuie injectate în două locuri separate.

Locul injecțiilor trebuie schimbat. Injecțiile noi trebuie administrate la o distanță de cel puțin 2,5 cm de locul anterior și niciodată în zone sensibile, învinețite, înroșite sau indurate.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale aplicabile agenților citotoxici.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bioeel Manufacturing SRL
Str. Bega, Nr. 5D, Târgu Mureș
Județ Mureș
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16513/2026/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2021
Data reînnoirii autorizației: Martie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2026