

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Azacitidina Kabi 25 mg/mL polvere per sospensione iniettabile

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Ogni flaconcino contiene 100 mg di azacitidina. Dopo la ricostituzione, ciascun mL di sospensione contiene 25 mg di azacitidina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione iniettabile.

Polvere da bianca a quasi bianca o polvere compatta.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Azacitidina Kabi è indicato per il trattamento di pazienti adulti non eleggibili al trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) con:

- sindromi mielodisplastiche (SMD) a rischio intermedio 2 e alto secondo l'International Prognostic Scoring System (IPSS),
- leucemia mielomonocitica cronica (LMMC) con il 10-29% di blasti midollari senza disordine mieloproliferativo,
- leucemia mieloide acuta (LMA) con 20-30% di blasti e displasia multilineare, secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS),
- LMA con blasti midollari >30% secondo la classificazione dell'OMS.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con azacitidina deve essere iniziato e monitorato sotto la supervisione di un medico esperto nell'impiego di agenti chemioterapici. I pazienti devono ricevere una premedicazione con antiemetici contro nausea e vomito.

Posologia

La dose iniziale raccomandata per il primo ciclo di trattamento di tutti i pazienti, indipendentemente dai valori ematologici di laboratorio al basale, è di 75 mg/m² di superficie corporea, iniettata per via sottocutanea, ogni giorno per 7 giorni, cui deve seguire una pausa di 21 giorni (ciclo di trattamento di 28 giorni).

Si raccomanda un trattamento minimo di 6 cicli. Il trattamento deve proseguire fino a che il paziente continui a trarne vantaggio o fino alla progressione della malattia.

I pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio della risposta/tossicità ematologica e della tossicità renale (vedere paragrafo 4.4); può rendersi necessario rimandare l'inizio del ciclo successivo o ridurre la dose come descritto di seguito.

Azacitidina iniettabile non deve essere usato in modo intercambiabile con azacitidina orale. In considerazione delle differenze di esposizione, la dose e la schedula raccomandate per l'azacitidina orale sono diverse da quelle per l'azacitidina iniettabile. Si raccomanda agli operatori sanitari di verificare il nome, la dose e la via di somministrazione del medicinale.

Indagini di laboratorio

Prima di iniziare la terapia e prima di ogni ciclo di trattamento devono essere condotti i test per la funzionalità epatica, la creatinina sierica e il bicarbonato sierico. Un emocromo completo deve essere effettuato prima di iniziare la terapia e quando necessario per monitorare la risposta e la tossicità; in ogni caso, almeno prima di ogni ciclo di trattamento.

Aggiustamento della dose dovuto a tossicità ematologica

La tossicità ematologica è definita dalla conta (emocromo) più bassa riscontrata (nadir) in un determinato ciclo se le piastrine sono $\leq 50,0 \times 10^9/L$ e/o la conta assoluta dei neutrofili (ANC) è $\leq 1 \times 10^9/L$.

Il recupero è definito come un aumento (rispetto alla conta al nadir) della/e linea/e cellulare/i interessata/e dalla tossicità ematologica pari almeno alla metà della differenza assoluta tra conta al nadir e conta al basale più la conta al nadir (vale a dire $\text{emocromo al recupero} \geq \text{conta al nadir} + (0,5 \times [|\text{conta al basale} - \text{conta al nadir}|])$).

Pazienti che presentano al basale valori di emocromo non ridotti (vale a dire leucociti $> 3,0 \times 10^9/L$, ANC $> 1,5 \times 10^9/L$ e piastrine $> 75,0 \times 10^9/L$) prima del primo trattamento

Qualora si riscontri tossicità ematologica in seguito al trattamento con azacitidina, il successivo ciclo terapeutico deve essere posticipato fino al recupero della conta piastrinica e dell'ANC. Se si ottiene un recupero entro 14 giorni, non è necessario alcun aggiustamento della dose. Tuttavia, se non si è ottenuto un recupero entro 14 giorni, la dose deve essere ridotta come riportato nella tabella seguente. Dopo l'aggiustamento della dose, la durata del ciclo deve essere nuovamente pari a 28 giorni.

Conta al nadir del ciclo		Dose al ciclo successivo, se non si è ottenuto un recupero* entro 14 giorni (%)
ANC ($\times 10^9/L$)	Piastrine ($\times 10^9/L$)	
≤ 1.0	≤ 50.0	50%
> 1.0	> 50.0	100%

*Recupero = $\text{conte} \geq \text{conta al nadir} + (0,5 \times [|\text{conta al basale} - \text{conta al nadir}|])$

Pazienti che presentano al basale valori di emocromo ridotti (vale a dire leucociti $< 3,0 \times 10^9/L$ o ANC $< 1,5 \times 10^9/L$ o piastrine $< 75,0 \times 10^9/L$) prima del primo trattamento

Dopo il trattamento con azacitidina, se la riduzione di leucociti, ANC o piastrine rispetto ai valori precedenti il trattamento è $< 50\%$, oppure superiore al 50% ma con un miglioramento della differenziazione di qualsiasi linea cellulare, il ciclo successivo non deve essere posticipato e non deve essere condotto alcun aggiustamento della dose.

Se la riduzione di leucociti, ANC o piastrine rispetto ai valori precedenti il trattamento è superiore al 50% , senza alcun miglioramento nella differenziazione della linea cellulare, il successivo ciclo terapeutico con azacitidina deve essere posticipato fino al recupero della conta piastrinica e dell'ANC. Se si ottiene un recupero entro 14 giorni, non è necessario alcun aggiustamento della dose. Tuttavia, se non si è ottenuto un recupero entro 14 giorni, la cellularità midollare deve essere determinata. Se la cellularità midollare è $> 50\%$ non deve essere effettuato alcun aggiustamento della dose. Se la cellularità midollare è $\leq 50\%$, il trattamento deve essere posticipato e la dose deve essere ridotta come riportato nella tabella seguente:

Cellularità midollare	Dose al ciclo successivo se non si è ottenuto un recupero entro 14 giorni (%)	
	Recupero* $\leq$ 21 giorni	Recupero* $>$ 21 giorni
15-50%	100%	50%
$< 15\%$	100%	33%

*Recupero = conte $\geq$ conta al nadir + (0,5 x [conta al basale – conta al nadir])

Dopo l'aggiustamento della dose, la durata del ciclo successivo deve essere nuovamente pari a 28 giorni.

Popolazioni particolari

Pazienti anziani

Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose specifico negli anziani. Dal momento che i pazienti anziani hanno maggiori probabilità di avere una funzionalità renale ridotta, può essere utile il monitoraggio della funzionalità renale.

Pazienti con compromissione renale

Azacitidina può essere somministrata a pazienti con compromissione renale senza alcun aggiustamento della dose iniziale (vedere paragrafo 5.2). Qualora si verificassero riduzioni inspiegabili dei livelli di bicarbonato sierico fino a meno di 20 mmol/L, la dose deve essere ridotta del 50% nel ciclo successivo. In caso di aumenti inspiegabili della creatinina sierica o del valore dell'azoto ureico nel sangue (BUN) ≥ 2 volte ai valori al basale e al limite superiore della norma (ULN), il ciclo successivo deve essere posticipato fino a che i valori non siano tornati alla norma o ai valori al basale e la dose deve essere ridotta del 50% nel ciclo di trattamento successivo (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4). I pazienti con severa compromissione epatica d'organo devono essere sottoposti ad attento monitoraggio per gli eventi avversi. Non si raccomanda alcuna modifica specifica della dose iniziale nei pazienti con compromissione epatica prima dell'inizio del trattamento; le successive modifiche della dose devono basarsi sui valori ematologici di laboratorio. Azacitidina è controindicato nei pazienti con tumori epatici maligni in stadio avanzato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di azacitidina nei bambini di età compresa tra 0 e 17 anni non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

La soluzione ricostituita di Azacitidina Kabi deve essere iniettata per via sottocutanea nella parte superiore del braccio, nella coscia o nell'addome. Le sedi di iniezione devono essere alternate a rotazione. Le iniezioni successive devono essere somministrate a distanza di almeno 2,5 cm dalla sede precedente e mai in aree sensibili, livide, arrossate o indurite.

Dopo la ricostituzione, la sospensione non deve essere filtrata. Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Tumori epatici maligni in stadio avanzato (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tossicità ematologica

Il trattamento con azacitidina è associato ad anemia, neutropenia e trombocitopenia, in particolare durante i primi 2 cicli (vedere paragrafo 4.8). Un emocromo completo deve essere effettuato quando necessario per monitorare la risposta e la tossicità; in ogni caso almeno prima di ogni ciclo di trattamento. Dopo la somministrazione della dose raccomandata per il primo ciclo, la dose per i cicli successivi deve essere ridotta o la somministrazione ritardata in base alle conte al nadir e alla risposta ematologica (vedere paragrafo 4.2). I pazienti devono essere istruiti a riferire immediatamente la comparsa di episodi febbrili. I pazienti e i medici devono anche prestare attenzione ai segni e ai sintomi di emorragia.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali in pazienti con compromissione epatica. Nei pazienti con elevata massa tumorale dovuta a metastasi, sono stati riferiti coma epatico progressivo e decesso durante il trattamento con azacitidina, in particolare nei pazienti con albumina sierica al basale < 30 g/L. Azacitidina è controindicata nei pazienti con tumori epatici maligni in stadio avanzato (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione renale

Nei pazienti trattati con azacitidina per via endovenosa in associazione con altri agenti chemioterapici sono state riferite anomalie renali, che possono andare da un aumento della creatinina sierica fino all'insufficienza renale e al decesso. Inoltre, 5 soggetti con leucemia mieloide cronica (LMC) trattati con azacitidina ed etoposide hanno sviluppato acidosi tubulare renale, definita come calo del bicarbonato sierico a valori < 20 mmol/L in associazione con urine alcaline e ipopotassiemia (potassio sierico < 3 mmol/L). Qualora si verificassero riduzioni inspiegabili dei livelli di bicarbonato sierico (< 20 mmol/L) o aumenti della creatinina sierica o del BUN, la dose deve essere ridotta o la somministrazione ritardata (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere istruiti a riferire immediatamente al medico curante la comparsa di oliguria e anuria.

Sebbene non siano state osservate differenze clinicamente rilevanti nella frequenza delle reazioni avverse tra i soggetti con funzionalità renale normale rispetto a coloro con compromissione renale, i pazienti con compromissione renale devono essere sottoposti a stretto monitoraggio della tossicità, in quanto azacitidina e/o i suoi metaboliti sono escreti principalmente tramite i reni (vedere paragrafo 4.2).

Indagini di laboratorio

Prima di iniziare la terapia e prima di ogni ciclo di trattamento devono essere condotti i test per la funzionalità epatica, la creatinina sierica e il bicarbonato sierico. Un emocromo completo deve essere effettuato prima di iniziare la terapia e quando necessario per monitorare la risposta e la tossicità; in ogni caso, almeno prima di ogni ciclo di trattamento, vedere anche paragrafo 4.8.

Patologia cardiaca e polmonare

I pazienti con anamnesi di severa insufficienza cardiaca congestizia, patologia cardiaca clinicamente instabile o patologia polmonare sono stati esclusi dagli studi di registrazione pivotal (AZA PH GL 2003 CL 001 e AZA-AML-001); pertanto, in questi pazienti la sicurezza e l'efficacia di azacitidina non sono state accertate. I dati recenti di uno studio clinico in pazienti con anamnesi nota di patologia cardiovascolare o polmonare hanno mostrato un aumento significativo dell'incidenza di eventi cardiaci con azacitidina (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda pertanto cautela nella prescrizione di azacitidina a questi pazienti. Deve essere presa in considerazione una valutazione cardiopolmonare prima e durante il trattamento.

Fascite necrotizzante

Sono stati osservati casi di fascite necrotizzante, anche con esito fatale, in pazienti trattati con azacitidina. La terapia con azacitidina deve essere interrotta nei pazienti che sviluppano fascite necrotizzante e deve essere immediatamente istituito un trattamento appropriato.

Sindrome da lisi tumorale

I pazienti a rischio di sindrome da lisi tumorale sono quelli con massa tumorale elevata prima del trattamento. Si raccomanda di monitorare attentamente tali pazienti e di adottare le precauzioni appropriate.

Sindrome da differenziazione

Sono stati riportati casi di sindrome da differenziazione (nota anche come sindrome da acido retinoico) in pazienti che assumevano azacitidina iniettabile. La sindrome da differenziazione può essere fatale e sintomi ed esiti clinici includono sofferenza respiratoria, infiltrati polmonari, febbre, eruzione cutanea, edema polmonare, edema periferico, rapido guadagno ponderale, versamenti pleurici, versamenti pericardici, ipotensione e disfunzione renale (vedere paragrafo 4.8). Alla prima insorgenza di sintomi o segni indicativi di sindrome da differenziazione, si devono considerare il trattamento con corticosteroidi per via endovenosa ad alte dosi e il monitoraggio emodinamico. Si deve prendere in considerazione la sospensione temporanea di azacitidina iniettabile fino alla risoluzione dei sintomi e, se ripresa, si consiglia cautela.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

In base ai dati *in vitro*, il metabolismo di azacitidina non appare mediato dagli isoenzimi del citocromo P450 (CYP), dalle UDP-glucuronosiltransferasi (UGT), dalle sulfotransferasi (SULT) e dal glutathione transferasi (GST); le interazioni *in vivo* correlate a questi enzimi metabolizzanti sono pertanto considerate improbabili.

Sono improbabili effetti clinicamente significativi di azacitidina sugli enzimi del citocromo P450 sia in senso inibitorio che induttivo (vedere paragrafo 5.2).

Non sono stati effettuati studi clinici formali di interazione di azacitidina con altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili / Contraccezione negli uomini e nelle donne

Le donne potenzialmente fertili devono usare metodi contraccettivi efficaci durante e almeno per 6 mesi dopo il trattamento. I pazienti di sesso maschile devono essere istruiti in merito alla necessità di non procreare durante il trattamento e di fare uso di contraccettivi efficaci durante e almeno per 3 mesi dopo il trattamento.

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati sull'uso di azacitidina in donne in gravidanza. Gli studi condotti su topi hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Sulla base dei risultati ottenuti dagli studi su animali e del suo meccanismo di azione, azacitidina non deve essere usata durante la gravidanza, in particolare nel primo trimestre, se non in caso di assoluta necessità. Per ogni caso specifico, i vantaggi del trattamento devono essere valutati in rapporto ai possibili rischi per il feto.

Allattamento

Non è noto se azacitidina/metaboliti siano escreti nel latte materno. A causa delle reazioni avverse

potenzialmente gravi a carico del bambino allattato, l'allattamento con latte materno è controindicato durante la terapia con azacitidina.

Fertilità

Non sono disponibili dati nella specie umana sugli effetti di azacitidina sulla fertilità. Negli animali sono state documentate reazioni avverse sulla fertilità maschile con l'uso di azacitidina (vedere paragrafo 5.3). Prima di iniziare il trattamento, i pazienti di sesso maschile devono essere invitati a richiedere informazioni sulla conservazione dello sperma.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Azacitidina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Con l'uso di azacitidina è stato osservato affaticamento. Pertanto, si raccomanda cautela in caso di guida di veicoli o uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Popolazione adulta con SMD, LMMC e LMA (20-30% di blasti midollari)

Reazioni avverse considerate eventualmente o probabilmente correlate alla somministrazione di azacitidina si sono verificate nel 97% dei pazienti.

Le reazioni avverse gravi più comuni riscontrate nello studio pivotal (AZA PH GL 2003 CL 001) hanno incluso neutropenia febbrile (8,0%) e anemia (2,3%), che sono state riferite anche negli studi di supporto (CALGB 9221 e CALGB 8921). Altre reazioni avverse gravi riportate durante questi 3 studi hanno incluso infezioni quali sepsi neutropenica (0,8%) e polmonite (2,5%) (alcune ad esito fatale), trombocitopenia (3,5%), reazioni di ipersensibilità (0,25%) ed eventi emorragici (ad es. emorragia cerebrale [0,5%], emorragia gastrointestinale [0,8%] ed emorragia endocranica [0,5%]).

Le reazioni avverse più comunemente osservate con il trattamento con azacitidina sono state reazioni ematologiche (71,4%) comprendenti trombocitopenia, neutropenia e leucopenia (generalmente di grado 3-4), eventi gastrointestinali (60,6%) comprendenti nausea e vomito (generalmente di grado 1-2) o reazioni in corrispondenza della sede di iniezione (77,1%; generalmente di grado 1-2).

Popolazione adulta di età pari o superiore a 65 anni affetta da LMA con blasti midollari > 30%

Le reazioni avverse gravi più comuni ($\geq 10\%$) riscontrate nello studio AZA-AML-001 all'interno del braccio di trattamento con azacitidina hanno incluso neutropenia febbrile (25,0%), polmonite (20,3%) e piressia (10,6%). Altre reazioni avverse gravi meno frequentemente segnalate nel braccio di trattamento con azacitidina hanno incluso sepsi (5,1%), anemia (4,2%), sepsi neutropenica (3,0%), infezione del tratto urinario (3,0%), trombocitopenia (2,5%), neutropenia (2,1%), cellulite (2,1%), capogiri (2,1%) e dispnea (2,1%). Le reazioni avverse più comunemente segnalate ($\geq 30\%$) con il trattamento con azacitidina sono state eventi gastrointestinali, inclusa costipazione (41,9%), nausea (39,8%) e diarrea (36,9%; generalmente di grado 1-2), patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione incluse piressia (37,7%, generalmente di grado 1-2) ed eventi ematologici, comprendenti neutropenia febbrile (32,2%) e neutropenia (30,1%; generalmente di grado 3-4).

Tabella delle reazioni avverse

La seguente tabella 1 contiene le reazioni avverse associate al trattamento con azacitidina, derivate dai principali studi clinici condotti nelle SMD e nell'LMA e dalla sorveglianza post-marketing.

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può

essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le reazioni avverse sono riportate nella tabella seguente secondo la frequenza più elevata osservata in uno qualsiasi degli studi clinici principali.

Tabella 1: Reazioni avverse al farmaco riportate nei pazienti con SMD o LMA trattati con azacitidina (studi clinici e post-marketing)

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Infezioni ed infestazioni	Polmonite* (inclusa quella batterica, virale e micotica), Rinofaringite	Sepsi* (inclusa quella batterica, virale e micotica), Sepsi neutropenica*, Infezione delle vie respiratorie (incluse infezione delle vie respiratorie superiori e bronchite), Infezione delle vie urinarie, Cellulite, Diverticolite, Infezione micotica orale, Sinusite, Faringite, Rinite, Herpes simplex, Infezione della cute			Fascite necrotizzante*
Neoplasie benigne, maligne e non specificate (inclusi cisti e polipi)					Sindrome da differenziazione* a
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia febbrile*, Neutropenia, Leucopenia, Trombocitopenia, Anemia	Pancitopenia*, Insufficienza midollare			
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia, Diminuzione dell'appetito, Ipokaliemia	Disidratazione		Sindrome da lisi tumorale	
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Stato confusionale, Ansia			
Patologie del sistema nervoso	Capogiro, Cefalea	Emorragia endocranica*, Sincope, Sonnolenza, Letargia			
Patologie dell'occhio		Emorragia oculare, Emorragia congiuntivale			
Patologie cardiache		Versamento pericardico	Pericardite		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie vascolari		Ipotensione*, Ipertensione, Ipotensione ortostatica, Ematoma			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea, Epistassi	Versamento pleurico, Dispnea da sforzo, Dolore faringolaringeo		Malattia polmonare interstiziale	
Patologie gastrointestinali	Diarrea, Vomito, Costipazione, Nausea, Dolore addominale (incluso fastidio all'addome superiore)	Emorragia gastrointestinale* (inclusa emorragia della bocca), Emorragia emorroidaria, Stomatite, Emorragia gengivale, Dispepsia			
Patologie epatobiliari			Insufficienza epatica*, Coma epatico progressivo		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Petecchie, Prurito (anche generalizzato), Eruzione cutanea, Ecchimosi	Porpora, Alopecia, Orticaria, Eritema, Eruzione cutanea maculare	Dermatosi neutrofila febbrile acuta, Pioderma gangrenoso		Vasculite cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, Dolore muscoloscheletrico (inclusi dolore dorsale, dolore osseo e dolore agli arti)	Spasmi muscolari, Mialgia			
Patologie renali e urinarie		Insufficienza renale*, Ematuria, Aumento della creatinina sierica	Acidosi tubolare renale		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia*, Affaticamento, Astenia, Dolore toracico, Eritema nella sede di iniezione, Dolore nella sede di iniezione, Reazione (non specificata) nella sede di iniezione	Lividi, Ematoma, Indurimento, Eruzione cutanea, Prurito, Infiammazione, Alterazione del colore, Nodulo ed emorragia (in sede di iniezione), Malessere, Brividi, Emorragia in sede di catetere		Necrosi nella sede di iniezione	
Esami diagnostici	Riduzione del peso corporeo				

* = sono stati riportati rari casi a esito fatale

^a = vedere paragrafo 4.4

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni avverse ematologiche

Le reazioni avverse ematologiche riportate più comunemente ($\geq 10\%$) in associazione al trattamento con azacitidina comprendono anemia, trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febbrile e leucopenia, generalmente di grado 3 o 4. Il rischio che si verifichino tali eventi è maggiore nei primi 2 cicli, dopo i quali si manifestano con frequenza minore nei pazienti con recupero della funzionalità ematologica. La maggior parte delle reazioni avverse ematologiche è stata gestita con il monitoraggio di routine dell'emocromo completo, con la posticipazione della somministrazione di azacitidina nel ciclo successivo, e con la profilassi antibiotica e/o il supporto con fattori di crescita (ad es. G-CSF) in presenza di neutropenia e trasfusioni in caso di anemia o trombocitopenia, secondo necessità.

Infezioni

La mielosoppressione può indurre neutropenia e un aumento del rischio di infezioni. Nei pazienti trattati con azacitidina sono state riferite reazioni avverse gravi, come sepsi, inclusa sepsi neutropenica, e polmonite, alcune a esito fatale. Le infezioni possono essere gestite utilizzando antinfettivi più un trattamento di supporto con fattori di crescita (ad es. G-CSF) in caso di neutropenia.

Emorragie

In pazienti trattati con azacitidina si possono manifestare emorragie. Sono state riportate reazioni avverse gravi, come emorragia gastrointestinale ed emorragia endocranica. I pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio dei segni e sintomi di emorragia, in particolare coloro che presentano trombocitopenia preesistente o correlata al trattamento.

Ipersensibilità

Nei pazienti trattati con azacitidina sono state riferite reazioni gravi di ipersensibilità. In caso di reazione simil-anafilattica, il trattamento con azacitidina deve essere interrotto immediatamente e una terapia sintomatica appropriata deve essere avviata.

Reazioni avverse a carico della cute e del tessuto sottocutaneo

La maggior parte delle reazioni avverse a carico della cute e del tessuto sottocutaneo si è verificata in corrispondenza della sede di iniezione. Negli studi pivotal, nessuna di tali reazioni avverse ha reso necessaria la sospensione del trattamento con azacitidina, né una riduzione della dose di azacitidina. La maggior parte delle reazioni avverse si è manifestata durante i primi 2 cicli di trattamento, mentre nei cicli successivi si è osservata una tendenza alla diminuzione. Le reazioni avverse sottocutanee, quali eruzione cutanea/infiammazione/prurito in corrispondenza della sede di iniezione, eruzione cutanea, eritema e lesioni cutanee possono rendere necessario un trattamento concomitante con medicinali quali antistaminici, corticosteroidi e medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS). Queste reazioni cutanee devono essere distinte dalle infezioni dei tessuti molli, che talvolta compaiono nella sede di iniezione. Sono state osservate infezioni dei tessuti molli, incluse cellulite e fascite necrotizzante, in rari casi con esito fatale, con azacitidina nel contesto post-marketing. Per la gestione clinica delle reazioni avverse infettive, (vedere sopra Infezioni).

Reazioni avverse gastrointestinali

Le reazioni avverse gastrointestinali associate al trattamento con azacitidina riferite più comunemente sono state costipazione, diarrea, nausea e vomito. Tali reazioni avverse sono state gestite con un trattamento sintomatico con antiemetici in caso di nausea e vomito, antidiarroici in caso di diarrea e lassativi e/o emollienti in caso di costipazione.

Reazioni avverse renali

Nei pazienti trattati con azacitidina sono stati riferiti casi di anomalie renali, che possono andare da un aumento della creatinina sierica ed ematuria all'acidosi tubulare renale, all'insufficienza renale e al decesso (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni avverse epatiche

Nei pazienti con estesa massa tumorale dovuta a metastasi, sono stati riferiti rari casi di insufficienza

epatica, coma epatico progressivo e decesso durante il trattamento con azacitidina (vedere paragrafo 4.4).

Eventi cardiaci

I dati di uno studio clinico che consentiva l'arruolamento di pazienti con anamnesi nota di patologia cardiovascolare o polmonare hanno mostrato un aumento di eventi cardiaci nei pazienti con LMA di nuova diagnosi trattati con azacitidina (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione anziana

Sono disponibili informazioni di sicurezza limitate con azacitidina in pazienti di età ≥ 85 anni (14 [5,9%] pazienti ≥ 85 anni di età trattati nello studio AZA-AML-001).

Popolazione pediatrica

Nello studio AZA-JMML-001, 28 pazienti pediatrici (di età compresa tra 1 mese e meno di 18 anni) sono stati trattati con azacitidina per SMD (n = 10) o per la leucemia mielomonocitica giovanile (JMML) (n = 18) (vedere paragrafo 5.1).

Tutti i 28 pazienti hanno manifestato almeno 1 evento avverso e 17 (60,7%) hanno manifestato almeno 1 evento correlato al trattamento. Gli eventi avversi più comunemente riportati nella popolazione pediatrica globale sono stati ipertensione, eventi ematologici tra cui anemia, trombocitopenia e neutropenia febbrile ed eventi gastrointestinali tra cui costipazione e vomito.

Tre (3) soggetti hanno manifestato un evento derivante dal trattamento che ha portato all'interruzione del farmaco (ipertensione, progressione della malattia e dolore addominale).

Nello studio AZA-AML-004, 7 pazienti pediatrici (di età compresa tra i 2 e i 12 anni) sono stati trattati con azacitidina per LMA in recidiva molecolare dopo la prima remissione completa [CR1] (vedere paragrafo 5.1).

Tutti i 7 pazienti hanno manifestato almeno 1 evento avverso correlato al trattamento. Gli eventi avversi più comunemente riportati sono stati neutropenia, nausea, leucopenia, trombocitopenia, diarrea e un incremento dell'alanina aminotransferasi (ALT). Due pazienti hanno manifestato un evento correlato al trattamento che ha portato all'interruzione della somministrazione (neutropenia febbrile, neutropenia).

Non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza nel numero limitato di pazienti pediatrici trattati con azacitidina durante il corso dello studio clinico. Il profilo di sicurezza globale è risultato coerente con quello della popolazione adulta.

Reporting of suspected adverse reactions

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta **tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.**

4.9 Sovradosaggio

Nell'ambito degli studi clinici è stato riferito un caso di sovradosaggio con azacitidina. Un paziente ha manifestato diarrea, nausea e vomito dopo la somministrazione di una singola dose endovenosa di circa 290 mg/m², pari a quasi 4 volte la dose iniziale raccomandata.

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere sottoposto a monitoraggio dell'emocromo e deve ricevere una terapia di supporto, secondo necessità. Non è noto alcun antidoto specifico contro il sovradosaggio con azacitidina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, analoghi della pirimidina, codice ATC: L01BC07

Meccanismo d'azione

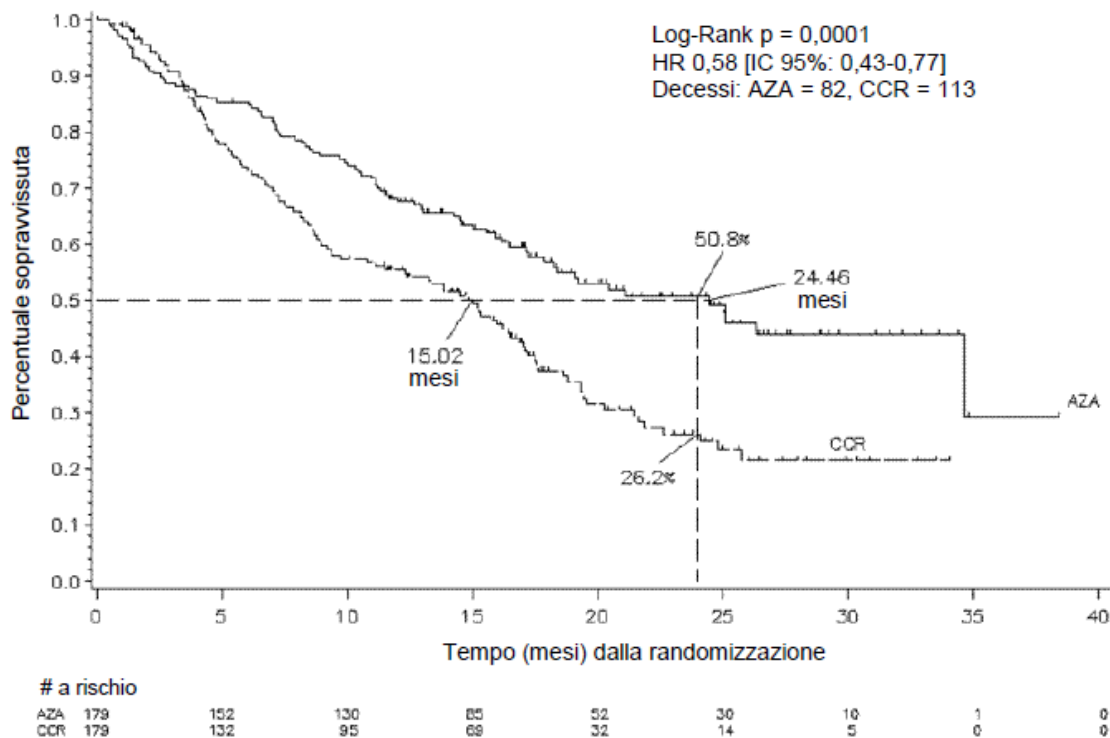
Si ritiene che azacitidina eserciti i suoi effetti antineoplastici tramite meccanismi multipli, che comprendono la citotossicità nei confronti delle cellule emopoietiche anomale del midollo osseo e l'ipometilazione del DNA. Gli effetti citotossici di azacitidina possono essere dovuti a meccanismi multipli, che comprendono l'inibizione del DNA, dell'RNA e della sintesi proteica, l'incorporazione nell'RNA e nel DNA e l'attivazione delle vie di danneggiamento del DNA. Le cellule non proliferanti sono relativamente insensibili ad azacitidina. L'incorporazione di azacitidina nel DNA porta all'inattivazione della DNA metiltransferasi, che a sua volta causa l'ipometilazione del DNA. L'ipometilazione del DNA di geni colpiti da metilazione aberrante, coinvolti nella regolazione del normale ciclo cellulare, nella differenziazione e nei meccanismi di morte cellulare, possono risultare nella riespressione genica e nel ripristino di funzioni cancro-inibenti delle cellule del cancro. L'importanza relativa dell'ipometilazione del DNA nei confronti della citotossicità o di altre attività di azacitidina per gli esiti clinici non è stata stabilita.

Efficacia e sicurezza clinica

Popolazione adulta (SMD, LMMC e LMA [20-30% di blasti midollari])

L'efficacia e la sicurezza di azacitidina sono state studiate in uno studio comparativo internazionale, multicentrico, controllato, in aperto, randomizzato, a gruppi paralleli, di fase 3 (AZA PH GL 2003 CL 001) in pazienti adulti con: SMD a rischio intermedio 2 e alto secondo l'*International Prognostic Scoring System* (IPSS), anemia refrattaria con eccesso di blasti (AREB), anemia refrattaria con eccesso di blasti in trasformazione (AREB-T) e leucemia mielomonocitica cronica modificata (LMMC) secondo il sistema di classificazione Francese Americana Britannica (FAB). I pazienti AREB-T (21-30% di blasti) sono ora considerati pazienti con LMA secondo l'attuale classificazione OMS. Il trattamento con azacitidina più la migliore terapia di supporto (*best supportive care*, BSC) (n = 179) è stato confrontato con i regimi convenzionali (*conventional care regimens*, CCR). Come CCR sono stati usati BSC da sola (n = 105), citarabina a basse dosi più BSC (n = 49) o chemioterapia standard di induzione più BSC (n = 25). I pazienti sono stati assegnati dal proprio medico a 1 dei 3 CCR prima della randomizzazione. Se non randomizzati a ricevere azacitidina, i pazienti hanno ricevuto il regime terapeutico preassegnato. Tra i criteri di inclusione, i pazienti dovevano presentare un *performance status* di 0-2 secondo l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). I pazienti con SMD secondaria sono stati esclusi dallo studio. L'endpoint primario dello studio è stata la sopravvivenza globale. Azacitidina è stato somministrato per via sottocutanea a dosi di 75 mg/m²/die per 7 giorni, cui deve seguire una pausa di 21 giorni (ciclo di trattamento di 28 giorni) per un numero mediano di 9 cicli (range = 1-39) e una media di 10,2 cicli. Nella popolazione *intent to treat* (ITT), l'età mediana è stata di 69 anni (range compreso tra 38 e 88 anni).

Nell'analisi ITT di 358 pazienti (179 azacitidina e 179 CCR), il trattamento con azacitidina è stato associato a una sopravvivenza mediana di 24,46 mesi contro i 15,02 mesi nei pazienti trattati con CCR, una differenza di 9,4 mesi, con un valore p log-rank stratificato di 0,0001. Il rapporto di rischio (HR) relativo all'effetto di tale trattamento è stato di 0,58 (IC 95%: 0,43-0,77). Le frequenze di sopravvivenza a due anni sono state del 50,8% nei pazienti trattati con azacitidina contro il 26,2% nei pazienti trattati con CCR (p < 0,0001).



Legenda: AZA = azacitidina; CCR = regimi convenzionali (*conventional care regimens*); IC = intervallo di confidenza; HR = rapporto di rischio (*hazard ratio*)

I benefici di azacitidina in termini di sopravvivenza sono stati coerenti, indipendentemente dall'opzione di trattamento CCR (BSC da sola, citarabina a basse dosi più BSC o chemioterapia standard di induzione più BSC) utilizzato nel braccio di controllo.

Nell'analisi dei sottogruppi citogenetici IPSS, in tutti i gruppi (citogenetica buona, intermedia, scarsa, compresa la monosomia 7) sono stati osservati dati simili in termini di sopravvivenza globale mediana.

Nelle analisi dei sottogruppi di età è stato osservato un aumento della sopravvivenza globale mediana in tutti i gruppi (< 65 anni, ≥ 65 anni e ≥ 75 anni).

Il trattamento con azacitidina è stato associato a un tempo mediano al decesso o alla trasformazione in LMA mediano di 13,0 mesi contro 7,6 mesi nei pazienti trattati con CCR, con un miglioramento di 5,4 mesi e un valore p log-rank stratificato di 0,0025.

Il trattamento con azacitidina è stato anche associato a una riduzione delle citopenie e dei sintomi ad esse correlati. Il trattamento con azacitidina ha ridotto il fabbisogno di trasfusioni di globuli rossi (GR) e piastrine. Dei pazienti del gruppo di azacitidina, dipendenti da trasfusioni di eritrociti al basale, il 45,0% si è reso indipendente dalle trasfusioni di eritrociti nel periodo di trattamento, rispetto all'11,4% dei pazienti dei gruppi CCR combinati (differenza statisticamente significativa ($p < 0,0001$) del 33,6% (IC 95%: 22,4-44,6)). Nei pazienti dipendenti da trasfusioni di eritrociti al basale e diventati indipendenti, la durata mediana dell'indipendenza da trasfusioni di eritrociti è stata di 13 mesi nel gruppo di azacitidina.

La risposta è stata valutata dallo sperimentatore o dall'*Independent Review Committee* (IRC). La risposta globale (remissione completa [RC] + remissione parziale [RP]) determinata dallo sperimentatore è stata del 29% nel gruppo di azacitidina e del 12% nel gruppo CCR combinato ($p = 0,0001$). La risposta globale (RC + RP) determinata dall'IRC nello studio AZA PH GL 2003 CL 001 è stata del 7% (12/179) nel gruppo di azacitidina rispetto all'1% (2/179) nel gruppo CCR combinato ($p =$

0,0113). Le differenze di valutazione della risposta da parte dell'IRC e degli sperimentatori sono state dovute ai criteri del Gruppo di Lavoro Internazionale (*International Working Group*, IWG), che prevedono un miglioramento dell'emocromo nel sangue periferico e il mantenimento di tale miglioramento per un minimo di 56 giorni. Un beneficio in termini di sopravvivenza è stato dimostrato anche nei pazienti che non hanno ottenuto una risposta completa/parziale dopo il trattamento con azacitidina. Un miglioramento ematologico (maggiore o minore), determinato dall'IRC, è stato ottenuto nel 49% dei pazienti trattati con azacitidina rispetto al 29% dei pazienti trattati con CCR combinato ($p < 0,0001$).

Nei pazienti con una o più anomalie citogenetiche al basale, la percentuale di pazienti con risposta citogenetica maggiore è stata simile nel gruppo di azacitidina e nei gruppi CCR combinati. La risposta citogenetica minore è stata significativamente ($p = 0,0015$) superiore in termini statistici nel gruppo di azacitidina (34%) rispetto al gruppo CCR combinato (10%).

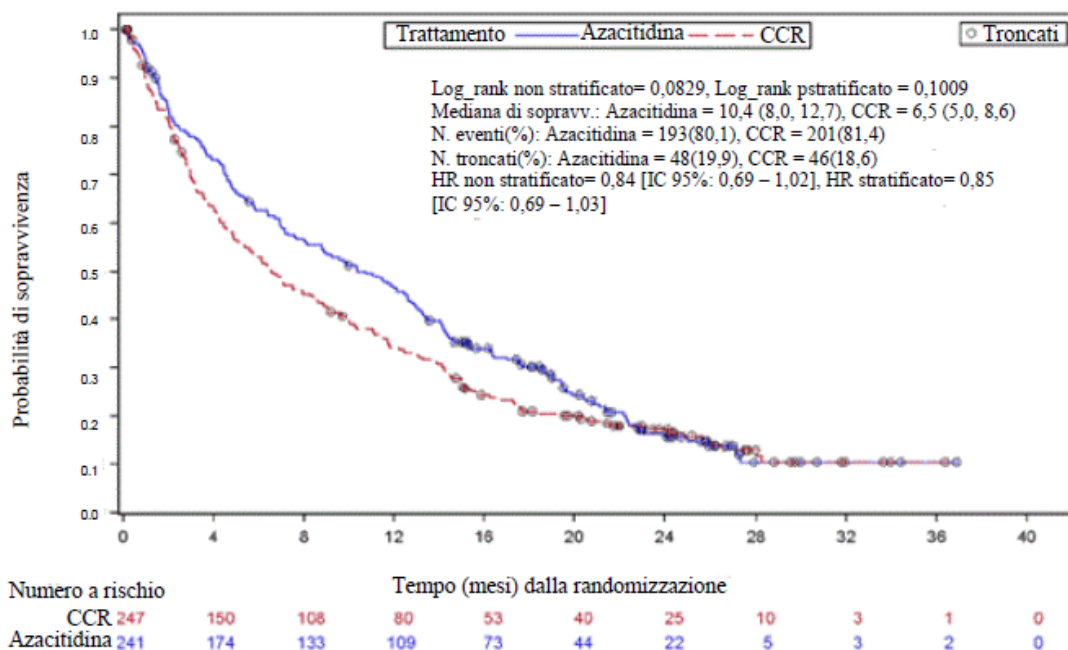
Popolazione adulta di età pari o superiore a 65 anni affetta da LMA con blasti midollari > 30%
I risultati presentati di seguito rappresentano la popolazione *intent-to-treat* studiata in AZA-AML-001 (vedere paragrafo 4.1 per l'indicazione approvata).

L'efficacia e la sicurezza di azacitidina sono state studiate in uno studio internazionale multicentrico, controllato, in aperto, a gruppi paralleli, di fase 3 in pazienti di età pari o superiore a 65 anni con LMA di nuova diagnosi *de novo* o secondaria, con blasti del midollo osseo > 30% secondo la classificazione OMS, non eleggibili a HSCT. azacitidina più BSC ($n = 241$) è stato confrontato con il CCR. Come CCR sono stati usati BSC da sola ($n = 45$), citarabina a basse dosi più BSC ($n = 158$) o chemioterapia intensiva standard con citarabina e antraciclina più BSC ($n = 44$). I pazienti sono stati assegnati dal proprio medico a 1 dei 3 CCR prima della randomizzazione. Se non randomizzati a ricevere azacitidina, i pazienti hanno ricevuto il regime terapeutico preassegnato. Tra i criteri di inclusione, i pazienti dovevano presentare un *performance status* di 0-2 secondo l'ECOG e anomalie citogenetiche a rischio intermedio o basso. L'endpoint primario dello studio è stata la sopravvivenza globale.

Azacitidina è stato somministrato per via sottocutanea a dosi di 75 mg/m²/die per 7 giorni, seguiti da una pausa di 21 giorni (ciclo di trattamento di 28 giorni) per un numero mediano di 6 cicli (range = 1-28), i pazienti trattati con BSC da sola hanno ricevuto un numero mediano di 3 cicli (range = 1-20), i pazienti trattati con citarabina a basse dosi un numero mediano di 4 cicli (range = 1-25) e i pazienti trattati con chemioterapia intensiva standard un numero mediano di 2 cicli (range = 1-3, ciclo di induzione più 1 o 2 cicli di consolidamento).

I parametri individuali al basale erano paragonabili fra i gruppi trattati con azacitidina e CCR. L'età mediana dei soggetti era di 75,0 anni (range: tra 64 e 91 anni), il 75,2% erano caucasici e il 59,0% erano maschi. Al basale, il 60,7% era classificato come LMA non altrimenti specificata, il 32,4% come LMA con alterazioni correlate a mielodisplasia, il 4,1% come neoplasie mieloidi correlate a terapia e il 2,9% come LMA con anomalie genetiche ricorrenti secondo la classificazione dell'OMS.

Nell'analisi ITT di 488 pazienti (241 azacitidina e 247 CCR), il trattamento con azacitidina è stato associato a una sopravvivenza mediana di 10,4 mesi contro i 6,5 mesi nei pazienti trattati con CCR, una differenza di 3,8 mesi, con un valore p log rank stratificato di 0,1009 (a due code). Il rapporto di rischio relativo all'effetto di tale trattamento è stato di 0,85 (IC 95% = 0,69-1,03). Le frequenze di sopravvivenza a un anno sono state del 46,5% nei pazienti trattati con azacitidina contro il 34,3% nei pazienti trattati con CCR.



Il modello a rischi proporzionali di Cox, aggiustato per i fattori prognostici al basale prespecificati, ha definito un HR per azacitidina rispetto a CCR di 0,80 (IC 95% = 0,66-0,99; $p = 0,0355$).

Inoltre, sebbene lo studio non avesse la potenza per dimostrare una differenza statisticamente significativa confrontando il gruppo trattato con azacitidina con il gruppo di trattamento CCR preassegnato, la sopravvivenza dei pazienti trattati con azacitidina è stata più prolungata rispetto alle opzioni di trattamento CCR (BSC da sola, citarabina a basse dosi più BSC) e sono risultati simili se confrontati con la chemioterapia intensiva standard più BSC.

In tutti i sottogruppi pre-specificati (età [< 75 anni e ≥ 75 anni], sesso, razza, *performance status* ECOG [0 o 1 e 2], rischio citogenetico al basale [intermedio e basso], regione geografica, classificazione di LMA secondo l'OMS [inclusa LMA con alterazioni correlate a mielodisplasia], conta leucocitaria al basale [$\leq 5 \times 10^9/L$ e $> 5 \times 10^9/L$], blasti del midollo osseo al basale [$\leq 50\%$ e $> 50\%$] e anamnesi positiva per SMD) vi è stata una tendenza a favore di azacitidina nel beneficio in termini di sopravvivenza globale. In alcuni sottogruppi pre-specificati, l'HR per l'OS ha raggiunto la significatività statistica, comprendendo pazienti con basso rischio citogenetico, pazienti con LMA e alterazioni correlate a mielodisplasia, pazienti < 75 anni di età, pazienti di sesso femminile e pazienti bianchi.

La risposta ematologica e quella citogenetica sono state valutate dallo sperimentatore e dall'IRC, con risultati simili. La frequenza di risposta globale (remissione completa [RC] + remissione completa con recupero incompleto dell'emocromo [RCi]) determinata dall'IRC è stata del 27,8% nel gruppo azacitidina e del 25,1% nel gruppo CCR combinato ($p = 0,5384$). Nei pazienti che hanno ottenuto una RC o una RCi, la durata mediana della remissione è stata di 10,4 mesi (IC 95% = 7,2-15,2) per i soggetti trattati con azacitidina e di 12,3 mesi (IC 95% = 9,0-17,0) per i soggetti trattati con CCR. Un beneficio in termini di sopravvivenza per azacitidina rispetto al CCR è stato dimostrato anche nei pazienti che non hanno ottenuto una risposta completa.

Il trattamento con azacitidina ha migliorato l'emocromo nel sangue periferico e ha ridotto il fabbisogno di trasfusioni di eritrociti e piastrine. Un paziente è stato considerato dipendente da trasfusioni di eritrociti o piastrine al basale se era stato sottoposto a una o più trasfusioni rispettivamente di eritrociti o piastrine nel corso di 56 giorni (8 settimane) durante o prima della randomizzazione. Un paziente è stato considerato indipendente da trasfusioni di eritrociti o piastrine durante il periodo di trattamento se non era stato sottoposto a trasfusioni rispettivamente di eritrociti o piastrine nel corso di un qualsiasi periodo.

consecutivo di 56 giorni durante il periodo di segnalazione.

Dei pazienti del gruppo azacitidina dipendenti da trasfusioni di eritrociti al basale, il 38,5% (IC 95% = 31,1-46,2) si è reso indipendente dalle trasfusioni di eritrociti nel periodo di trattamento, rispetto al 27,6% (IC 95% = 20,9-35,1) dei pazienti dei gruppi CCR combinati. Nei pazienti dipendenti da trasfusioni di eritrociti al basale e diventati indipendenti nel corso del trattamento, la durata mediana dell'indipendenza da trasfusioni di eritrociti è stata di 13,9 mesi nel gruppo azacitidina, mentre non è stata raggiunta nel gruppo CCR.

Dei pazienti del gruppo azacitidina dipendenti da trasfusioni di piastrine al basale, il 40,6% (IC 95% = 30,9-50,8) si è reso indipendente dalle trasfusioni di piastrine durante il periodo di trattamento, rispetto al 29,3% (IC 95% = 19,7-40,4) dei pazienti dei gruppi CCR combinati. Nei pazienti dipendenti da trasfusioni di piastrine al basale e diventati indipendenti nel corso del trattamento, la durata mediana dell'indipendenza da trasfusioni di piastrine è stata di 10,8 mesi nel gruppo azacitidina e di 19,2 mesi nel gruppo CCR.

La qualità della vita correlata alla salute (*Health-Related Quality of Life*, HRQoL) è stata valutata mediante il questionario *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30). È stato possibile analizzare i dati sull'HRQoL per un sottoinsieme dell'intera popolazione dello studio. Nonostante la presenza di limitazioni nell'analisi, i dati disponibili suggeriscono che i pazienti non subiscono un deterioramento significativo della qualità della vita durante il trattamento con azacitidina.

Popolazione pediatrica

Lo studio AZA-JMML-001 è stato uno studio di fase 2, internazionale, multicentrico, in aperto volto a valutare la farmacocinetica, la farmacodinamica, la sicurezza e l'attività di azacitidina prima di un HSCT in pazienti pediatrici con SMD o JMML avanzati di nuova diagnosi. L'obiettivo primario dello studio clinico è stato quello di valutare l'effetto di azacitidina sul tasso di risposta al Giorno 28 del Ciclo 3.

I pazienti (SMD, n = 10; JMML, n = 18, di età compresa tra 3 mesi e 15 anni; 71% di sesso maschile) sono stati trattati con azacitidina 75 mg/m² per via endovenosa ogni giorno nei Giorni da 1 a 7 di un ciclo di 28 giorni per un minimo di 3 cicli e un massimo di 6 cicli.

L'arruolamento nel braccio dello studio SMD è stato interrotto dopo 10 pazienti con SMD per mancanza di efficacia: non sono state registrate risposte confermate in questi 10 pazienti.

Nel braccio dello studio JMML, sono stati arruolati 18 pazienti (13 con mutazioni somatiche di *PTPN11*, 3 di *NRAS*, 1 di *KRAS* e 1 con diagnosi clinica di neurofibromatosi di tipo 1 [*NF 1*]). Sedici pazienti hanno completato 3 cicli di terapia e 5 di essi hanno completato 6 cicli. Un totale di 11 pazienti con JMML ha avuto una risposta clinica al Giorno 28 del Ciclo 3, di questi 11 soggetti, 9 (50%) soggetti hanno avuto una risposta clinica confermata (3 soggetti con risposta clinica completa (cCR) e 6 soggetti con risposta clinica parziale (cPR)). Nella coorte di pazienti con JMML trattati con azacitidina, 7 (43,8%) pazienti hanno avuto una risposta piastrinica sostenuta (conta $\geq 100 \times 10^9/L$) e 7 (43,8%) pazienti hanno richiesto trasfusioni per HSCT. 17 di 18 pazienti hanno proceduto con HSCT.

A causa del disegno dello studio (piccolo numero di pazienti e vari fattori confondenti), non si può concludere da questo studio clinico se azacitidina prima di HSCT migliori l'esito di sopravvivenza nei pazienti con JMML.

Lo studio AZA-AML-004 è stato uno studio di fase 2, multicentrico, in aperto volto a valutare la sicurezza, la farmacodinamica e l'efficacia di azacitidina rispetto a nessun trattamento anti-tumorale in bambini e giovani adulti affetti da LMA in recidiva molecolare dopo CR1.

Sette pazienti (età mediana 6,7 anni [intervallo da 2 a 12 anni]; 71,4% di sesso maschile) sono stati trattati con azacitidina per via endovenosa 100 mg/m², una volta al giorno nei Giorni da 1 a 7 di ogni ciclo di 28

giorni per un massimo di 3 cicli.

Cinque pazienti hanno avuto una valutazione di malattia minima residua (MRD) al Giorno 84 con 4 pazienti che hanno raggiunto o la stabilizzazione molecolare ($n = 3$) o un miglioramento molecolare ($n = 1$) e 1 paziente che ha manifestato una recidiva clinica. Sei dei 7 pazienti (90% [95% CI = 0,4, 1,0]) trattati con azacitidina sono stati sottoposti a HSCT.

A causa delle piccole dimensioni del campione, non è possibile stabilire l'efficacia di azacitidina nella LMA pediatrica. Vedere paragrafo 4.8 per le informazioni di sicurezza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione sottocutanea di una dose singola da 75 mg/m², azacitidina è stata assorbita rapidamente con picchi di concentrazione plasmatica di 750 ± 403 ng/mL, 0,5 h dopo la somministrazione (prima raccolta del campione). La biodisponibilità assoluta di azacitidina somministrata per via sottocutanea rispetto alla somministrazione per via endovenosa (singole dosi da 75 mg/m²) è stata dell'89% circa, in base all'area sotto la curva (AUC).

L'area sotto la curva e la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) della somministrazione sottocutanea di azacitidina sono state all'incirca proporzionali nell'intervallo di dosi da 25 a 100 mg/m².

Distribuzione

Dopo somministrazione endovenosa, il volume medio di distribuzione è stato di 76 ± 26 L e la clearance sistemica è stata di 147 ± 47 L/h.

Biotrasformazione

In base ai dati *in vitro*, il metabolismo di azacitidina non appare mediato dagli isoenzimi del citocromo P450 (CYP), dalle UDP-glucuronosiltransferasi (UGT), dalle sulfotransferasi (SULT) e dal glutazione transferasi (GST).

Azacitidina subisce idrolisi spontanea e deaminazione mediata dalla citidina deaminasi. Nelle frazioni S9 di fegato umano, la formazione dei metaboliti è risultata indipendente dall'NADPH, indicando che il metabolismo di azacitidina non è mediato dagli isoenzimi del citocromo P450. Uno studio *in vitro* condotto con azacitidina su colture di epatociti umani indica che a concentrazioni comprese tra 1,0 µM e 100 µM (vale a dire a concentrazioni fino a circa 30 volte superiori alle concentrazioni ottenibili nella pratica clinica), azacitidina non induce CYP 1A2, 2C19 o 3A4 o 3A5. In studi condotti per valutare l'inibizione di una serie di isoenzimi P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4) azacitidina fino a 100 µM non ha prodotto inibizione. Pertanto, l'induzione o l'inibizione degli enzimi del CYP da parte di azacitidina a concentrazioni plasmatiche ottenibili nella pratica clinica è improbabile.

Eliminazione

Azacitidina scompare rapidamente dal plasma, con un'emivita ($t_{1/2}$) di eliminazione media di 41 ± 8 minuti dopo somministrazione per via sottocutanea. Non si verifica accumulo dopo somministrazione sottocutanea di 75 mg/m² di azacitidina una volta al giorno per 7 giorni. L'escrezione urinaria è la principale via di eliminazione di azacitidina e/o dei suoi metaboliti. Dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea di ¹⁴C-azacitidina, rispettivamente l'85 e il 50% della radioattività somministrata è stata reperita nelle urine, mentre < 1% è stata reperita nelle feci.

Popolazioni particolari

Gli effetti di compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2), del sesso, dell'età o dell'appartenenza etnica sulle proprietà farmacocinetiche di azacitidina non sono stati studiati formalmente.

Popolazione pediatrica

Nello studio AZA-JMML-001, l'analisi di farmacocinetica è stata determinata in 10 pazienti pediatrici con SMD e 18 con JMML al Giorno 7 del Ciclo 1 (vedere paragrafo 5.1). L'età mediana (intervallo) dei pazienti con SMD è stata di 13,3 (1,9-15) anni e di 2,1 (0,2-6,9) anni per i pazienti con JMML.

Successivamente alla somministrazione endovenosa di una dose di 75 mg/m², azacitidina ha raggiunto rapidamente la C_{max} entro 0,083 ore in entrambe le popolazioni con SMD e con JMML. La media geometrica della C_{max} è stata di 1797,5 e 1066,3 ng/mL e la media geometrica dell'AUC_{0-∞} è stata di 606,9 e 240,2 ng·h/mL, rispettivamente per i pazienti con MDS e con JMML. La media geometrica del volume di distribuzione nei soggetti con MDS e con JMML è stata rispettivamente di 103,9 e 61,1 L. È emerso che l'esposizione plasmatica totale di azacitidina è stata maggiore nei soggetti con SMD; tuttavia, è stata notata una variabilità tra pazienti da moderata a elevata sia per l'AUC che per la C_{max}.

La media geometrica del t_{1/2} è stata di 0,4 e 0,3 ore e la media geometrica delle clearance è stata di 166,4 e 148,3 L/h rispettivamente per SMD e JMML.

I dati farmacocinetici dello studio AZA-JMML-001 sono stati raggruppati e confrontati con i dati farmacocinetici di 6 soggetti adulti con MDS a cui è stato somministrato azacitidina 75 mg/m² per via endovenosa nello studio AZA-2002-BA-002. La C_{max} e l'AUC_{0-t} medie di azacitidina sono risultate simili tra pazienti adulti e pediatrici dopo somministrazione endovenosa (rispettivamente 2750 ng/mL contro 2841 ng/mL e 1025 ng·h/mL contro 882,1 ng·h/mL).

Nello studio AZA-AML-004, l'analisi farmacocinetica è stata determinata valutando 6 dei 7 pazienti pediatrici, che avevano almeno una concentrazione farmacocinetica misurabile dopo la somministrazione (vedere paragrafo 5.1). L'età mediana (intervallo) dei pazienti con LMA era di 6,7 (2-12) anni.

Dopo somministrazioni multiple di 100 mg/m², le medie geometriche per C_{max} e AUC_{0-tau} e al Ciclo 1 Giorno 7 sono state, rispettivamente, di 1 557 ng/mL e 899,6 ng·h/mL, con un'elevata variabilità tra i soggetti (CV% pari a 201,6% e 87,8%, rispettivamente). L'azacitidina ha raggiunto rapidamente la C_{max}, con un tempo mediano di 0,090 ore dopo la somministrazione per via endovenosa ed è diminuita con una media geometrica t_{1/2} di 0,380 ore. Le medie geometriche per la clearance e il volume di distribuzione sono state, rispettivamente, di 127,2 L/h e 70,2 L.

L'esposizione farmacocinetica (azacitidina) osservata nei bambini con LMA in caso di recidiva molecolare dopo la CR1 è stata paragonabile all'esposizione da dati raggruppati di 10 bambini con SMD e 18 bambini con leucemia mielomonocitica giovanile (LMMG) e anche paragonabile all'esposizione ad azacitidina negli adulti con SMD.

Compromissione renale

La compromissione renale non ha maggiori conseguenze sull'esposizione farmacocinetica di azacitidina dopo somministrazioni sottocutanee singole e multiple. Dopo la somministrazione sottocutanea di una dose singola da 75 mg/m², i valori di esposizione media (AUC e C_{max}) nei soggetti con compromissione renale lieve, moderata e severa sono aumentati rispettivamente dell'11-21%, del 15-27% e del 41-66%, rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. Tuttavia, l'esposizione è stata nello stesso range generale di esposizioni osservato nei soggetti che presentavano una funzionalità renale normale. Azacitidina può essere somministrata a pazienti con compromissione renale senza alcun aggiustamento della dose iniziale a condizione che questi pazienti siano monitorati per la tossicità dal momento che azacitidina e/o i suoi metaboliti sono escreti principalmente tramite i reni.

Farmacogenomica

L'effetto dei polimorfismi noti della citidina deaminasi sul metabolismo di azacitidina non è stato studiato formalmente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Azacitidina induce sia mutazioni geniche che aberrazioni cromosomiche in cellule batteriche e di mammiferi *in vitro*. La potenziale carcinogenicità di azacitidina è stata valutata in topi e ratti. Azacitidina ha indotto tumori del sistema emopoietico in topi femmina dopo somministrazione per via intraperitoneale 3 volte alla settimana per 52 settimane. Un aumento dell'incidenza di tumori del sistema linforeticolare, del polmone, della ghiandola mammaria e della cute è stato osservato in topi trattati con azacitidina somministrata per via intraperitoneale per 50 settimane. Uno studio di tumorigenicità in ratti ha rivelato un aumento dell'incidenza di tumori del testicolo.

Gli studi di embriotossicità precoce nei topi hanno mostrato una frequenza del 44% di morti intrauterine embrionali (aumentato riassorbimento) dopo una singola iniezione intraperitoneale di azacitidina durante l'organogenesi. Nei topi trattati con azacitidina in concomitanza o prima della chiusura del palato duro sono state riscontrate anomalie di sviluppo cerebrale. Nei ratti, azacitidina non ha causato reazioni avverse se somministrata prima dell'impianto, ma è risultata chiaramente embriotossica se somministrata durante l'organogenesi. Le anomalie fetali durante l'organogenesi nei ratti hanno incluso anomalie del SNC (esencefalia/encefalocele), anomalie a carico degli arti (micromelia, piede torto, sindattilia, oligodattilia) e altre (microftalmia, micrognazia, gastroschisi, edema e anomalie costali).

La somministrazione di azacitidina a topi maschi prima dell'accoppiamento con topi femmina non trattati ha causato una riduzione della fertilità e perdita della prole durante il successivo sviluppo embrionale e postnatale. Il trattamento di ratti maschi ha indotto una riduzione del peso dei testicoli e degli epididimi, riduzione della conta spermatica, riduzione della frequenza delle gravidanze, aumento del numero di embrioni anormali e aumento delle perdite di embrioni nelle femmine accoppiate (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso contenente polvere:

3 anni

Dopo ricostituzione:

È stato dimostrato che, quando Azacitidina Kabi viene ricostituito utilizzando acqua per preparazioni iniettabili che non è stata refrigerata, la stabilità chimica e fisica durante l'uso del medicinale ricostituito è di 60 minuti a 25 °C e di 36 ore a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C, seguita da 30 minuti a 25°C.

Il periodo di validità del medicinale ricostituito può essere prolungato se la ricostituzione avviene con acqua refrigerata per preparazioni iniettabili (2 °C - 8 °C). Quando azacitidina viene ricostituito

utilizzando acqua refrigerata per preparazioni iniettabili (2 °C - 8 °C), la stabilità chimica e fisica durante l'uso del medicinale ricostituito è stata dimostrata a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C per 48 ore, seguita da 30 minuti a 25°C.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto ricostituito deve essere usato immediatamente. Se il medicinale non viene usato immediatamente, l'utente è responsabile della durata e delle condizioni di conservazione prima dell'uso; la durata di conservazione non deve superare le 36 ore a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C quando la ricostituzione avviene con acqua per preparazioni iniettabili non refrigerata oppure non deve superare le 48 ore quando la ricostituzione avviene con acqua per preparazioni iniettabili refrigerata (2 °C - 8 °C).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcini chiusi

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Sospensione ricostituita

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini tubolari di vetro trasparente incolore di Tipo I chiusi con tappo in gomma clorobutolica (Lyo) e sigillati con sigilli flip-off in alluminio. Ogni flaconcino è rivestito con pellicola di plastica termoretraibile.

Confezione: 1 flaconcino confezionato in una scatola di cartone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Raccomandazioni per la manipolazione sicura

Azacitidina Kabi è un medicinale citotossico e pertanto, come avviene con altri composti potenzialmente tossici, occorre usare cautela durante la manipolazione e la preparazione delle sospensioni di azacitidina. Devono essere utilizzate procedure appropriate per la manipolazione e lo smaltimento dei medicinali antitumorali.

In caso di contatto di azacitidina ricostituita con la pelle, lavare immediatamente e accuratamente con acqua e sapone. In caso di contatto con le mucose, sciacquare accuratamente con acqua.

Procedura di ricostituzione

Azacitidina Kabi deve essere ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili. Il periodo di validità del medicinale ricostituito può essere prolungato se la ricostituzione avviene con acqua refrigerata per preparazioni iniettabili (2 °C – 8 °C). I dettagli sulla conservazione del medicinale ricostituito sono forniti nel paragrafo 6.3.

1. Preparare quanto segue:
flaconcino(i) di azacitidina; flaconcino(i) di acqua per preparazioni iniettabili; guanti chirurgici non sterili; batuffoli con alcool; siringa(siringhe) da iniezione da 5 mL con ago(agli).
2. Aspirare nella siringa 4 mL di acqua per preparazioni iniettabili, assicurandosi di eliminare eventuali bolle d'aria rimaste nella siringa.
3. Inserire l'ago della siringa contenente i 4 mL di acqua per preparazioni iniettabili nel tappo in gomma del flaconcino di azacitidina e successivamente iniettare l'acqua per preparazioni iniettabili nel flaconcino.
4. Dopo rimozione della siringa e dell'ago, agitare vigorosamente il flaconcino, fino alla formazione di

una sospensione opaca uniforme. Dopo ricostituzione, ogni mL della sospensione conterrà 25 mg di azacitidina (100 mg/4 mL). Il prodotto ricostituito è una sospensione omogenea, opaca, priva di agglomerati. La sospensione deve essere eliminata se contiene particelle di grandi dimensioni o agglomerati. Non filtrare la sospensione dopo ricostituzione in quanto ciò potrebbe rimuovere la sostanza attiva. Bisogna tener conto che in alcuni adattatori, aghi e sistemi chiusi sono presenti dei filtri; pertanto, tali sistemi non devono essere usati per la somministrazione del medicinale dopo ricostituzione.

5. Pulire il tappo in gomma e inserire una nuova siringa con ago già montato nel flaconcino. Capovolgere il flaconcino, accertandosi che la punta dell'ago si trovi sotto il livello del liquido. Tirare quindi lo stantuffo per prelevare la quantità di medicinale necessaria per la dose corretta, assicurandosi di eliminare eventuali bolle d'aria rimaste nella siringa. Successivamente, estrarre la siringa con l'ago dal flaconcino e smaltire l'ago.
6. A questo punto, fissare saldamente sulla siringa un nuovo ago per uso sottocutaneo (si raccomanda l'utilizzo di aghi da 25 gauge). La sospensione non deve essere spinta nell'ago prima dell'iniezione, in modo da ridurre l'incidenza di reazioni locali in corrispondenza della sede di iniezione.
7. Quando è necessario più di 1 flaconcino, ripetere le fasi descritte per la preparazione della sospensione. Per dosi che necessitano di più di 1 flaconcino, dividere equamente la dose (ad es. dose da 150 mg = 6 mL, 2 siringhe con 3 mL ciascuna). A causa della ritenzione nel flaconcino e nell'ago, potrebbe non essere possibile aspirare tutta la sospensione dal flaconcino.
8. Il contenuto della siringa dosatrice deve essere risospeso immediatamente prima della somministrazione. Prima della somministrazione, si deve attendere fino a 30 minuti affinché la siringa riempita con la sospensione ricostituita raggiunga la temperatura di circa 20 °C – 25 °C. Se il tempo trascorso supera i 30 minuti, la sospensione deve essere scartata e smaltita in modo appropriato e una nuova dose deve essere preparata. Per risospendere, far rotolare vigorosamente la siringa tra i palmi delle mani, fino a ottenere una sospensione opaca uniforme. La sospensione deve essere eliminata se contiene particelle di grandi dimensioni o agglomerati.

Calcolo della dose individuale

La dose totale secondo la superficie corporea (SC) può essere calcolata come segue:

$$\text{Dose totale (mg)} = \text{Dose (mg/m}^2\text{)} \times \text{SC (m}^2\text{)}$$

La tabella seguente costituisce solo un esempio di come calcolare le dosi individuali di azacitidina in base a un valore medio di SC di 1,8 m².

<u>Dose mg/m² (% della dose iniziale raccomandata)</u>	<u>Dose totale basata su di un valore SC di 1,8 m²</u>	<u>Numero di flaconcini necessari</u>	<u>Volume totale di sospensione ricostituita necessario</u>
75 mg/m ² (100%)	135 mg	2 flaconcini	5,4 mL
37,5 mg/m ² (50%)	67,5 mg	1 flaconcino	2,7 mL
25 mg/m ² (33%)	45 mg	1 flaconcino	1,8 mL

Modo di somministrazione

La soluzione ricostituita di azacitidina deve essere iniettata per via sottocutanea (inserire l'ago con un angolo di 45-90°) nella parte superiore del braccio, nella coscia o nell'addome, utilizzando un ago da 25 gauge.

Le dosi superiori a 4 mL devono essere iniettate in due sedi differenti.

Alternare a rotazione le sedi di iniezione. Le iniezioni successive devono essere somministrate a distanza di almeno 2,5 cm dalla sede precedente e mai in aree sensibili, livide, arrossate o indurite.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1777/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 5 gennaio 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53, 61169 Friedberg,
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107c(7), della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- Su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- Ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Azacidina Kabi 25 mg/mL polvere per sospensione iniettabile
azacidina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 100 mg di azacidina. Dopo la ricostituzione, ciascun mL di sospensione contiene 25 mg di azacidina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: mannitolo (E421).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per sospensione iniettabile.
1 flaconcino - 100 mg

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo monouso.
Scuotere la sospensione con vigore prima della somministrazione.
Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

Leggere il foglio illustrativo per il periodo di validità del medicinale ricostituito.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Qualsiasi soluzione non utilizzata deve essere smaltita.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1777/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Azacidina Kabi 25 mg/mL polvere per sospensione iniettabile
azacidina
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

100 mg

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore
Azacitidina Kabi 25 mg/mL polvere per sospensione iniettabile
azacitidina

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Azacitidina Kabi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Azacitidina Kabi
3. Come usare Azacitidina Kabi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Azacitidina Kabi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Azacitidina Kabi e a cosa serve

Cos'è Azacitidina Kabi

Azacitidina Kabi è un agente anticancro che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati "antimetaboliti".

Questo medicinale contiene il principio attivo "azacitidina".

A cosa serve Azacitidina Kabi

Questo medicinale viene utilizzato negli adulti che non sono in grado di ricevere il trapianto di cellule staminali per il trattamento:

- delle sindromi mielodisplastiche (SMD) ad alto rischio;
- della leucemia mielomonocitica cronica (LMMC);
- della leucemia mieloide acuta (LMA).

Queste malattie colpiscono il midollo osseo e possono causare problemi con la normale produzione di cellule del sangue.

Come agisce Azacitidina Kabi

Azacitidina Kabi agisce impedendo alle cellule del cancro di crescere. Azacitidina viene incorporata nel materiale genetico delle cellule (l'acido ribonucleico (RNA) e l'acido desossiribonucleico (DNA)). Si ritiene che agisca alterando il modo in cui la cellula attiva e disattiva i geni e interferendo inoltre con la produzione di nuovo RNA e DNA. Si ritiene che queste azioni correggano i problemi legati alla maturazione e alla crescita delle cellule giovani del sangue nel midollo osseo, che causano i disturbi mielodisplastici, e che uccidano le cellule cancerose nella leucemia.

Si rivolga al medico o all'infermiere se ha qualsiasi domanda riguardo al modo in cui agisce Azacitidina Kabi o al motivo per cui le è stato prescritto.

2. Cosa deve sapere prima di usare Azacitidina Kabi

Non usi Azacitidina Kabi

- se è allergico ad azacitidina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha un cancro del fegato in stadio avanzato.

- se sta allattando con latte materno.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Azacitidina Kabi:

- se ha una riduzione della conta delle piastrine, dei globuli rossi o dei globuli bianchi.
- se ha una malattia dei reni.
- se ha una malattia del fegato.
- se ha avuto in passato una malattia al cuore o un attacco di cuore o se ha precedenti di malattie polmonari.

Azacitidina Kabi può causare una grave reazione immunitaria chiamata 'sindrome da differenziazione' (vedere paragrafo 4).

Esami del sangue

Prima di iniziare il trattamento con Azacitidina Kabi e all'inizio di ciascun periodo di trattamento (detto "ciclo") verranno effettuati gli esami del sangue, in modo da verificare se lei ha un numero sufficiente di cellule del sangue e se il fegato e i reni funzionano normalmente.

Bambini e adolescenti

L'uso di questo medicinale non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni.

Altri medicinali e Azacitidina Kabi

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale. Questo perché Azacitidina Kabi può influire sulle modalità di azione di altri medicinali. Altri medicinali possono, a loro volta, influire sulle modalità d'azione di Azacitidina Kabi.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Gravidanza

Non deve usare Azacitidina Kabi durante la gravidanza, perché può essere nocivo per il bambino. Se è una donna in età fertile deve utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Azacitidina Kabi e per 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento con Azacitidina Kabi. Informi immediatamente il medico se dovesse iniziare una gravidanza durante il trattamento.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Allattamento

Non deve allattare quando usa Azacitidina Kabi. Non è noto se questo medicinale passi nel latte materno.

Fertilità

Durante il trattamento con Azacitidina Kabi, i pazienti di sesso maschile non devono procreare un figlio. Gli uomini devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace mentre assumono Azacitidina Kabi e per 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento con Azacitidina Kabi.

Consulti il medico se desidera conservare lo sperma prima di iniziare questo trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non guidi e non utilizzi attrezzi o macchinari se compaiono effetti indesiderati, come la stanchezza.

3. Come usare Azacitidina Kabi

Prima di somministrarle Azacitidina Kabi il medico le darà un altro medicinale per prevenire nausea e vomito all'inizio di ciascun ciclo di trattamento.

- La dose raccomandata è 75 mg per m² di superficie corporea. Il medico deciderà la dose di questo medicinale a seconda delle sue condizioni generali, dell'altezza e del peso corporeo. Il medico controllerà i suoi progressi e, se necessario, modificherà la dose.
- Azacitidina Kabi viene somministrato ogni giorno per una settimana, cui segue una pausa di 3 settimane. Questo "ciclo di trattamento" verrà ripetuto ogni 4 settimane. In genere, vengono somministrati almeno 6 cicli di trattamento.

Questo medicinale le verrà somministrato da un medico o da un infermiere tramite iniezione sotto la pelle (sottocutanea). L'iniezione potrà essere effettuata sotto la pelle della coscia, della pancia o della parte superiore del braccio.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- Sonnolenza, tremore, ittero, rigonfiamento addominale e facile formazione di lividi. Possono essere sintomi di insufficienza epatica ed essere rischiosi per la vita.
- Gambe e piedi gonfi, mal di schiena, riduzione delle urine, aumento della sete, polso accelerato, capogiro e nausea, vomito o appetito ridotto e sensazione di confusione, irrequietezza o affaticamento. Possono essere sintomi di insufficienza renale ed essere rischiosi per la vita.
- Febbre. Potrebbe essere dovuta a un'infezione causata dal numero ridotto di globuli bianchi, che può essere rischiosa per la vita.
- Dolore al torace o affanno, eventualmente accompagnato da febbre. Può essere dovuto a un'infezione dei polmoni detta "polmonite" ed essere rischioso per la vita.
- Sanguinamento. Ad esempio, sangue nelle feci dovuto a una perdita di sangue nello stomaco o nell'intestino, o sanguinamento all'interno della testa. Questi possono essere sintomi di bassi livelli di piastrine nel sangue.
- Difficoltà a respirare, labbra gonfie, prurito o eruzione cutanea. Possono essere dovuti a una reazione allergica (ipersensibilità).

Altri effetti indesiderati comprendono:

Effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10)

- Bassa conta dei globuli rossi (anemia). Può sentirsi stanco e debole.
- Bassa conta dei globuli bianchi. Ciò può essere accompagnato da febbre. Inoltre, è più facile contrarre infezioni.
- Bassa conta di piastrine nel sangue (trombocitopenia). Si è più predisposti ai sanguinamenti e ai lividi.
- Stitichezza, diarrea, nausea, vomito.
- Polmonite.
- Dolore toracico, affanno.
- Stanchezza (affaticamento).

- Reazione nella sede di iniezione, con arrossamento, dolore o reazione della pelle.
- Perdita dell'appetito.
- Dolori articolari.
- Lividi.
- Eruzione cutanea.
- Puntini rossi o viola sotto la pelle.
- Dolore al ventre (dolore addominale).
- Prurito.
- Febbre.
- Irritazione al naso e alla gola.
- Capogiro.
- Mal di testa.
- Difficoltà a dormire (insonnia).
- Sanguinamento dal naso (epistassi).
- Dolori muscolari.
- Debolezza (astenia).
- Perdita di peso.
- Bassi livelli di potassio nel sangue.

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- Sanguinamento all'interno della testa.
- Infezione del sangue dovuta a batteri (sepsi), che può essere causata dal numero ridotto di globuli bianchi nel sangue.
- Insufficienza del midollo osseo, che può provocare una riduzione del numero dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine.
- Un tipo di anemia con riduzione dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine.
- Infezione delle urine.
- Infezione virale che provoca irritazioni (herpes).
- Gengive sanguinanti, perdita di sangue nello stomaco o nell'intestino, perdita di sangue dall'ano dovuta a emorroidi (emorragia emorroidaria), perdita di sangue nell'occhio, perdita di sangue sotto la pelle o nella pelle (ematoma).
- Sangue nelle urine.
- Ulcerazioni in bocca o sulla lingua.
- Alterazioni della pelle in corrispondenza della sede di iniezione, comprendenti gonfiore, nodulo duro, lividi, perdita di sangue nella pelle (ematoma), eruzione cutanea, prurito e alterazioni del colore della pelle.
- Arrossamento della pelle.
- Infezione della pelle (cellulite).
- Infezione del naso e della gola, o gola irritata.
- Naso o seni paranasali irritati o che colano (sinusite).
- Pressione arteriosa alta o bassa (ipertensione o ipotensione).
- Affanno durante il movimento.
- Dolore alla gola e alla laringe.
- Indigestione.
- Letargia.
- Sensazione generale di malessere.
- Ansia.
- Confusione.

- Caduta dei capelli.
- Insufficienza renale.
- Disidratazione.
- Patina bianca che ricopre la lingua, l'interno delle guance e a volte il palato, le gengive e le tonsille (infezione micotica della bocca).
- Svenimento.
- Calo della pressione sanguigna quando si è in posizione eretta (ipotensione ortostatica), che provoca capogiri quando si passa alla posizione eretta o seduta.
- Sonnolenza, torpore (assopimento).
- Sanguinamento dovuto al catetere.
- Malattia che colpisce l'intestino e può provocare febbre, vomito e dolore allo stomaco (diverticolite).
- Presenza di liquido intorno ai polmoni (versamento pleurico).
- Brividi (tremori).
- Spasmi muscolari.
- Eruzione in rilievo sulla cute che causa prurito (orticaria).
- Raccolta di liquido intorno al cuore (versamento pericardico).

Effetti indesiderati non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100)

- Reazione allergica (ipersensibilità).
- Tremore.
- Insufficienza epatica.
- Comparsa sulla pelle di grandi macchie in rilievo color prugna, dolenti, con febbre.
- Ulcerazione dolorosa della pelle (pioderma gangrenoso).
- Infiammazione del rivestimento intorno al cuore (pericardite).

Effetti indesiderati rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1.000)

- Tosse secca.
- Gonfiore indolore della punta delle dita (dita a bacchetta di tamburo).
- Sindrome da lisi tumorale – complicanze metaboliche che possono presentarsi durante il trattamento tumorale e, a volte, anche in assenza di trattamento. Tali complicanze sono causate dal prodotto delle cellule tumorali che stanno morendo e possono includere le seguenti complicanze: modifiche dei parametri ematologici; elevati valori di potassio, di fosforo e di acido urico; e bassi valori di calcio che portano, di conseguenza, a cambiamenti della funzionalità renale, del battito cardiaco, a convulsioni e, a volte, alla morte.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Infezione degli strati più profondi della pelle, che si diffonde rapidamente danneggiando la pelle e i tessuti che può essere fatale (fascite necrotizzante).
- Grave reazione immunitaria (sindrome da differenziazione) che può causare febbre, tosse, difficoltà respiratorie, eruzione cutanea, diminuzione delle urine, bassa pressione sanguigna (ipotensione), gonfiore delle braccia o delle gambe e rapido aumento di peso.
- Infiammazione dei vasi sanguigni della pelle che può provocare eruzione cutanea (vasculite cutanea)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente **tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Azaciditina Kabi

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino e sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Il medico, il farmacista o l'infermiere sono responsabili della conservazione di Azaciditina Kabi. Sono anche responsabili della preparazione e dello smaltimento corretto del medicinale non utilizzato.

Per i flaconcini chiusi di questo medicinale - non si richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per l'uso immediato

Una volta preparata, la sospensione deve essere somministrata entro 60 minuti.

Per l'uso successivo

Se la sospensione di Azaciditina Kabi viene ricostituita con acqua per preparazioni iniettabili non refrigerata, la sospensione deve essere posta in frigorifero (2 °C – 8 °C) subito dopo la preparazione e tenuta in frigorifero per un massimo di 36 ore.

Se la sospensione di Azaciditina Kabi viene ricostituita con acqua per preparazioni iniettabili refrigerata (2 °C – 8 °C), la sospensione ricostituita deve essere posta in frigorifero (2 °C – 8 °C) subito dopo la preparazione e tenuta in frigorifero per un massimo di 48 ore.

Prima della somministrazione, si deve attendere fino a 30 minuti affinché la sospensione raggiunga la temperatura ambiente (20 °C – 25 °C).

La sospensione deve essere eliminata se sono presenti particelle di grandi dimensioni.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Azaciditina Kabi

- Il principio attivo è azaciditina. Un flaconcino contiene 100 mg di azaciditina. Dopo ricostituzione con 4 mL di acqua per preparazioni iniettabili, la sospensione ricostituita contiene 25 mg/mL di azaciditina.
- L'altro componente è il mannitolo (E421).

Descrizione dell'aspetto di Azaciditina Kabi e contenuto della confezione

Azaciditina Kabi 25 mg/mL polvere per sospensione iniettabile è una polvere o una massa di colore da bianco a quasi bianco fornita in un flaconcino di vetro.

Ogni confezione contiene un flaconcino in una scatola di cartone

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53, 61169 Friedberg,
Germania

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Raccomandazioni per la manipolazione sicura

Azacitidina Kabi è un medicinale citotossico e pertanto, come avviene con altri composti potenzialmente tossici, occorre usare cautela durante la manipolazione e la preparazione delle sospensioni di azacitidina. Devono essere utilizzate procedure appropriate per la manipolazione e lo smaltimento dei medicinali antitumorali.

In caso di contatto di azacitidina ricostituita con la pelle, lavare immediatamente e accuratamente con acqua e sapone. In caso di contatto con le mucose, sciacquare accuratamente con acqua.

Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati di seguito (vedere "Procedura di ricostituzione").

Procedura di ricostituzione

Azacitidina Kabi deve essere ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili. Il periodo di validità del medicinale ricostituito può essere prolungato se la ricostituzione avviene con acqua refrigerata per preparazioni iniettabili (2 °C – 8 °C). I dettagli sulla conservazione del medicinale ricostituito sono forniti di seguito.

1. Preparare quanto segue:
Flaconcino(i) di azacitidina; flaconcino(i) di acqua per preparazioni iniettabili; guanti chirurgici non sterili; batuffoli con alcool; siringa(siringhe) da iniezione da 5 mL con ago(ghi).
2. Aspirare nella siringa 4 mL di acqua per preparazioni iniettabili, assicurandosi di eliminare eventuali bolle d'aria rimaste nella siringa.
3. Inserire l'ago della siringa contenente i 4 mL di acqua per preparazioni iniettabili nel tappo in gomma del flaconcino di azacitidina e successivamente iniettare l'acqua per preparazioni iniettabili nel flaconcino.
4. Dopo rimozione della siringa e dell'ago, agitare vigorosamente il flaconcino, fino alla formazione di una sospensione opaca uniforme. Dopo ricostituzione, ogni mL della sospensione conterrà 25 mg di azacitidina (100 mg/4 mL). Il prodotto ricostituito è una sospensione omogenea, opaca, priva di agglomerati. La sospensione deve essere eliminata se contiene particelle di grandi dimensioni o agglomerati. Non filtrare la sospensione dopo ricostituzione in quanto ciò potrebbe rimuovere la sostanza attiva. Bisogna tener conto che in alcuni adattatori, aghi e sistemi chiusi sono presenti dei filtri; pertanto tali sistemi non devono essere usati per la somministrazione del medicinale dopo ricostituzione.
5. Pulire il tappo in gomma e inserire una nuova siringa con ago già montato nel flaconcino. Capovolgere il flaconcino, accertandosi che la punta dell'ago si trovi sotto il livello del liquido. Tirare quindi lo stantuffo per prelevare la quantità di medicinale necessaria per la dose corretta, assicurandosi di eliminare eventuali bolle d'aria rimaste nella siringa. Successivamente, estrarre la siringa con l'ago dal flaconcino e smaltire l'ago.
6. A questo punto, fissare saldamente sulla siringa un nuovo ago per uso sottocutaneo (si raccomanda l'utilizzo di aghi da 25 gauge). La sospensione non deve essere spinta nell'ago prima dell'iniezione, in modo da ridurre l'incidenza di reazioni locali in corrispondenza della sede di iniezione.
7. Quando è necessario più di 1 flaconcino, ripetere le fasi descritte per la preparazione della

sospensione. Per dosi che necessitano di più di 1 flaconcino, dividere equamente la dose (ad es. dose da 150 mg = 6 mL, 2 siringhe con 3 mL ciascuna). A causa della ritenzione nel flaconcino e nell'ago, potrebbe non essere possibile aspirare tutta la sospensione dal flaconcino.

8. Il contenuto della siringa dosatrice deve essere risospeso immediatamente prima della somministrazione. La temperatura della sospensione al momento dell'iniezione deve essere compresa tra circa 20 °C - 25 °C. Per risospendere, far rotolare vigorosamente la siringa tra i palmi delle mani, fino a ottenere una sospensione opaca uniforme. La sospensione deve essere eliminata se contiene particelle di grandi dimensioni o agglomerati.

Conservazione del prodotto ricostituito

Per l'uso immediato

La sospensione di Azacitidina Kabi può essere preparata immediatamente prima dell'uso e la sospensione ricostituita deve essere somministrata entro 60 minuti. Se il tempo trascorso è superiore a 60 minuti, la sospensione ricostituita deve essere eliminata in modo appropriato e deve essere preparata una nuova dose.

Per l'uso successivo

Se la sospensione di Azacitidina Kabi viene ricostituita con acqua per preparazioni iniettabili non refrigerata, la sospensione deve essere posta in frigorifero (2 °C – 8 °C) subito dopo la ricostituzione e tenuta in frigorifero per un massimo di 36 ore. Se il tempo trascorso è superiore a 36 ore, la sospensione ricostituita deve essere eliminata in modo appropriato e deve essere preparata una nuova dose.

Se la sospensione di Azacitidina Kabi viene ricostituita con acqua per preparazioni iniettabili refrigerata (2 °C – 8 °C), la sospensione ricostituita deve essere posta in frigorifero (2 °C – 8 °C) subito dopo la preparazione e tenuta in frigorifero per un massimo di 48 ore. Se il tempo trascorso nel frigorifero è superiore a 48 ore, la sospensione deve essere eliminata in modo appropriato e deve essere preparata una nuova dose.

Prima della somministrazione, si deve attendere fino a 30 minuti affinché la siringa riempita con la sospensione ricostituita raggiunga la temperatura di circa 20 °C – 25 °C. Se il tempo trascorso supera i 30 minuti, la sospensione deve essere scartata e smaltita in modo appropriato e una nuova dose deve essere preparata.

Calcolo della dose individuale

La dose totale secondo la superficie corporea (SC) può essere calcolata come segue:

$$\text{Dose Totale (mg)} = \text{Dose (mg/m}^2\text{)} \times \text{SC (m}^2\text{)}$$

La tabella seguente costituisce solo un esempio di come calcolare le dosi individuali di azacitidina in base a un valore medio di SC di 1,8 m².

<u>Dose mg/m² (% della dose iniziale raccomandata)</u>	<u>Dose totale basata su di un valore SC di 1,8 m²</u>	<u>Numero di flaconcini necessari</u>	<u>Volume totale di sospensione ricostituita necessario</u>
75 mg/m ² (100%)	135 mg	2 flaconcini	5,4 mL
37.5 mg/m ² (50%)	67,5 mg	1 flaconcino	2,7 mL
25 mg/m ² (33%)	45 mg	1 flaconcino	1,8 mL

Modo di somministrazione

Non filtrare la sospensione dopo la ricostituzione.

La soluzione ricostituita di azacitidina deve essere iniettata per via sottocutanea (inserire l'ago con un angolo di 45-90°) nella parte superiore del braccio, nella coscia o nell'addome, utilizzando un ago da 25 gauge.

Le dosi superiori a 4 mL devono essere iniettate in due sedi differenti.

Alternare a rotazione le sedi di iniezione. Le iniezioni successive devono essere somministrate a distanza di almeno 2,5 cm dalla sede precedente e mai in aree sensibili, livide, arrossate o indurite.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.