”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 132 cod (L01BC07): DCI AZACITIDINUMUM

A. Forma farmaceutica cu administare subcutana

I. Indicaţie:

- leucemie acută mieloidă (LAM)
- leucemie mielomonocitară cronică (LMMC)
- sindroame mielodisplazice cu risc intermediar-2 şi mare

II. Criterii de includere:

1. Tratamentul pacienţilor adulţi, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu leucemie acută mieloidă (LAM) cu 20 - 30% blaşti şi linii multiple de displazie, conform clasificării OMS.
2. Tratamentul pacienţilor adulţi, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu leucemie acută mieloidă (LAM) cu > 30% blaşti medulari conform clasificării OMS.
3. Tratamentul pacienţilor adulţi cu leucemie mielomonocitară cronică (LMMC) cu 10 - 29% blaşti medulari, fără boală mieloproliferativă şi neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice.
4. Tratamentul pacienţilor adulţi, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu sindroame mielodisplazice cu risc intermediar-2 şi mare, conform sistemului internaţional de punctaj referitor la prognostic (IPSS clasic, Greenberg 1997/98)

III. Criterii de excludere de la tratament:

- sarcină, alăptare,
- tumori maligne hepatice,
- hipersensibilitate la produs.

IV. Tratament:

1. Dozare şi mod de administrare:

Azacitidina a fost demonstrat că obţine răspunsuri terapeutice hematologice, prelungeşte timpul până la transformarea în LAM (unde este cazul) şi creşte calitatea vieţii.

Doza iniţială recomandată pentru primul ciclu de tratament, pentru toţi pacienţii, indiferent de valorile iniţiale ale parametrilor hematologici de laborator, este de **75 mg/m^2** de suprafaţă corporală, injectată **subcutanat, zilnic**, timp de **7 zile**, urmată de o perioadă de **pauză** de **21 zile (ciclu de tratament de 28 zile)**.

Pacienţilor trebuie să li se administreze antiemetice ca premedicaţie împotriva greţurilor şi a vărsăturilor.

2. <u>Durata tratamentului:</u>

Se recomandă ca pacienţilor să li se administreze cel puţin 6 cicluri. Întrucât răspunsul se poate instala lent, o evaluare a răspunsului sau eşecului mai devreme de trei luni nu e recomandată.

Tratamentul trebuie continuat atât timp cât pacientul beneficiază de pe urma tratamentului sau până la progresia bolii.

3. <u>Monitorizarea tratamentului:</u>

a. <u>Înaintea iniţierii tratamentului şi înaintea fiecărui ciclu terapeutic</u> trebuie investigate:

- **hemoleucograma completă** trebuie efectuată înaintea iniţierii tratamentului şi ori de câte ori este necesar pentru monitorizarea răspunsului şi toxicităţii, dar cel puţin înaintea fiecărui ciclu terapeutic deoarece tratamentul cu azacitidină este asociat cu citopenii, mai ales pe perioada primelor două cicluri.
- **evaluarea cardiopulmonară** înainte de tratament şi pe durata tratamentului este necesară la pacienţii cu antecedente cunoscute de boală cardiovasculară sau pulmonară.
- **funcţia hepatică**
- **funcţia renală**
- **semnele şi simptomele de hemoragie** (gastrointestinală şi intracraniană) trebuie monitorizate la pacienţi, în special la cei cu trombocitopenie preexistentă sau asociată tratamentului.

b. <u>Investigaţii pe parcursul tratamentului</u>

- **hematologie - sânge periferic**
- hemograma la 2 - 3 zile (sau la indicaţie)
- tablou sanguin - la sfârşitul perioadei de aplazie (L > 1000), sau la indicaţie
- **hematologie - măduvă osoasă**
- aspirat medular - la sfârşitul perioadei de aplazie, în caz de hemogramă normală, tablou sanguin normal (fără blaşti) pentru evaluarea răspunsului
- **biochimie**
- uzuale, LDH, acid uric - o dată pe săptămână sau mai des, la indicaţie
- ionogramă - o dată pe săptămână sau mai des, la indicaţie
- procalcitonină în caz de febră cu culturi negative
- **hemostază** - la indicaţie
- **imagistică** - Rx, Eco, CT, RMN - la indicaţie
- **bacteriologie**

- hemoculturi - ascensiune febrilă > 37,8º C (temperatură periferică corespunzând unei temperaturi centrale de 38,3º C), repetat dacă persistă febra > 72 ore sub tratament antibiotic
- exudat faringian, examen spută, coproculturi, etc. la indicaţie
- cultură cateter - recomandată ca sistematică la suprimarea cateterului
- test Galactomannan în caz de suspiciune de aspergiloză

c. La sfârşitul tratamentului de inducţie
- **hematologie:** hemogramă, citologie periferică, medulograma, uneori imunofenotipare
- **citogenetică** - cariotipul poate fi util în cazul în care criteriile periferice şi medulare de remisiune completă sunt îndeplinite, în cazul în care au fost documentate modificări citogenetice anterior începerii tratamentului
- **biologie moleculară** - în caz că există un marker iniţial cuantificabil - de exemplu BCR-ABL, care să permită evaluarea bolii reziduale.

d. La sfârşitul tratamentului
- **hematologie:** hemogramă, citologie, imunologie, medulogramă
- **citogenetică** - cariotip - în cazul în care au fost documentate modificări citogenetice anterior începerii tratamentului
- **biologie moleculară** - dacă există un marker iniţial (cuantificabil sau necuantificabil). În cazul anomaliilor cuantificabile (de exemplu BCR-ABL, se poate face determinare şi pe parcursul tratamentului (la 3 luni)

4. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

Răspunsul la terapie este monitorizat prin examinarea clinică, hemograme şi medulograme repetate.

În timpul aplaziei post chimioterapie de inducţie, efectuarea unui aspirat medular este utilă pentru a monitoriza răspunsul medular timpuriu sau persistenţa celulelor blastice.

Parametrii de evaluare a remisiunii complete ce trebuie monitorizaţi sunt cei standard pentru leucemii acute (hematopoieza normală, blaşti sub 5% în măduvă, fără corpi Auer, absenţa imunofenotipului de celulă stem leucemică, eventual a modificărilor citogenetice sau/şi moleculare, unde este cazul).

V. Criterii de întrerupere a tratamentului

S-au raportat cazuri de **fasciită necrozantă**, inclusiv letale, la pacienţii trataţi cu azacitidina. La pacienţii care dezvoltă fasciită necrozantă, tratamentul cu azacitidina trebuie întrerupt şi trebuie iniţiat în cel mai scurt timp tratamentul adecvat.

La pacienţii cărora li s-a administrat azacitidină s-au raportat reacţii grave de hipersensibilitate. În cazul **reacţiilor de tip anafilactic**, tratamentul cu azacitidină trebuie întrerupt imediat şi se va iniţia un tratament simptomatic adecvat.

VI. Prescriptori

Medici specialişti hematologi (sau, după caz, specialişti de oncologie medicală, dacă în judeţ nu există hematologi).

B. Forma farmaceutica cu administrare orala

I. Indicația terapeutică

Indicat ca tratament de întreținere la pacienții adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA), care au obținut remisiune completă sau remisiune completă cu recuperare incompletă a celulelor sanguine (RCi) în urma terapiei de inducție cu sau fără tratament de consolidare, și care sunt neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) sau care nu intenționează să îl efectueze.

II. Criterii de includere în tratament

Pacienții adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA), care au obținut remisiune completă sau remisiune completă cu recuperare incompletă a celulelor sanguine (RCi) în urma terapiei de inducție cu sau fără tratament de consolidare, și care sunt neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) sau care nu intenționează să îl efectueze.

III. Criterii de excludere. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
Sarcina
Alăptarea

IV. Tratament

Tratamentul cu Azacitidina trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor chimioterapice.

1. Doze

Doza recomandată este de 300 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi pe o perioada de 14 zile de tratament urmată de o perioadă fără tratament de 14 zile (ciclu de tratament de 28 zile).

Prelungirea schemei de dozare de la 14 la 21 zile de cicluri repetate de 28 zile trebuie luată în considerare **în cazul recidivei LMA** unde procentul de blaști atinge 5% până la 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă.

Modificarea dozelor se recomandă **în caz de reacții adverse:**

- Pentru **Neutropenie de gradul 4, Neutropenie febrila de gradul 3, Trombocitopenie de gradul 4 sau trombocitopenie de gradul 3 cu hemoragie,**
  - La prima aparitie se recomanda întreruperea tratamentului pana ce neutrofilele, repectiv trombocitele, revin la cel mult Gradul 2, cand se reia ciclul de tratament la aceeasi doza.
  - La aparitia în cadrul a 2 cicluri consecutive se recomanda intreruperea tratamentului pana ce neutrofilele, repectiv trombocitele, revin la cel mult Gradul 2, cand se reia ciclul de tratament cu doza de 200 mg.
  - Daca pacientul continua sa manifeste semne de toxicitate dupa reducerea dozei, se reduce durata tratamentului cu 7 zile,

- Daca toxicitatea persista sau reapare dupa reducerea dozei si a schemei de tratament, se întrerupe tratamentul.

- Pentru **reacțiile adverse Gradul 3 și peste cu greață, vărsături sau diaree, sau alte evenimente nonhematologice de Gradul 3 sau mai mare**:
  - La prima aparitie se recomanda întreruperea tratamentului pana ce toxicitatea se remite la cel mult Gradul 1, cand se reia ciclul de tratament la aceeasi doza.
  - In cazul reaparitiei toxicitatii se recomanda intreruperea tratamentului pana ce toxicitatea se remite la cel mult Gradul 1, cand se reia ciclul de tratament cu doza de 200 mg.
  - Daca pacientul continua sa manifeste semne de toxicitate dupa reducerea dozei, se reduce durata tratamentului cu 7 zile,
  - Daca toxicitatea persista sau reapare dupa reducerea dozei si a schemei de tratament, se întrerupe tratamentul.

Doze omise sau întârziate

Dacă se omite o doză de Azacitidina sau aceasta nu este luată la ora obișnuită, doza trebuie luată cât mai curând posibil în aceeași zi. Următoarea doză programată trebuie luată apoi la ora obișnuită în ziua următoare. Nu trebuie luate două doze în aceeași zi.

Dacă apar vărsăturile după administrarea unei doze, nu trebuie luată o doză suplimentară în aceeași zi.

Se revine apoi la ora obișnuită de administrare a dozei în ziua următoare.

2. Mod de administrare

Azacitidina comprimate se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente, înghițite întregi, aproximativ aceeași oră în fiecare zi.

In timpul primelor 2 cicluri de tratament pacienților trebuie să li se administreze un tratament antiemetic cu 30 minute înaintea fiecărei doze. Tratamentul profilactic antiemetic poate fi omis după 2 cicluri, dacă nu au apărut greața sau vărsăturile.

Tratamentul trebuie continuat până când procentul de blaști atinge cel mult 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă sau până la apariția toxicității inacceptabile.

3. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Azacitidina pentru administrare orala **nu trebuie utilizata în mod interschimbabil cu azacitidina injectabilă** din cauza diferențelor de expunere, dozare și a schemei de tratament.

Azacitidina poate fi administrata **pacienților cu insuficiență renală** ușoară, moderată sau severă fără ajustarea dozei inițiale.

Nu se recomandă ajustări ale dozei la pacienții cu **vârsta peste 65 ani** sau la **pacienții cu insuficiență hepatică** ușoară (bilirubină totală (BT) ≤ limita superioară a valorilor normale (LSVN) și aspartat aminotransferază (AST) > LSVN sau BT 1 până la 1,5 x LSVN și orice valoare a AST). Pacienții cu insuficiență hepatică moderată (BT > 1,5 până la 3 x LVSN) și severă (BT > 3 × LSVN) trebuie monitorizați mai frecvent pentru observarea reacțiilor adverse, fiind necesare ajustări corespunzătoare ale dozei.

Se recomandă precauție și monitorizare în cazul administrării concomitente cu **alte medicamente antineoplazice**, deoarece nu se pot exclude efecte farmacodinamice antagoniste, aditive sau sinergice.

Comprimatele conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și până la 6 luni după tratament. Bărbații trebuie sfătuiți să evite conceperea unui copil în timpul tratamentului și că trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și până la 3 luni după tratament.

În studiile clinice, cele mai frecvente **reacții adverse** au fost in ordinea frecventei: greața, vărsăturile, diareea, neutropenia, fatigabilitatea/astenia, constipația, trombocitopenia, durerile abdominale, infecțiile tractului respirator, artralgiea, scăderea apetitului alimentar, neutropenia febrilă, durerile lombare, leucopenia, durerea la nivelul extremităților și pneumoniea.

Reacțiile adverse grave cele mai frecvente au fost neutropenia febrilă (6,8%) și pneumonia (5,1%).

Reacțiile adverse cele mai frecvente care au necesitat încetarea definitivă a tratamentului au fost greața (2,1%), diareea (1,7%) și vărsăturile (1,3%).

Reacțiile adverse care au necesitat întreruperea administrării dozei au inclus neutropenie (19,9%), trombocitopenie (8,5%), greață (5,5%), diaree (4,2%), vărsături (3,8%), pneumonie (3,4%)1, leucopenie (2,5%), neutropenie febrilă (2,1%) și dureri abdominale (2,1%)4.

Reacțiile adverse care au necesitat reducerea dozei au inclus neutropenie (5,5%), diaree (3,4%), trombocitopenie (1,7%) și greață (1,7%).

4. Monitorizarea tratamentului

Hemoleucograma completă trebuie efectuată înaintea inițierii tratamentului.

Se recomandă monitorizarea hemoleucogramei complete o dată la două săptămâni în primele 2 cicluri (56 zile), o dată la două săptămâni în următoarele 2 cicluri după ajustarea dozei și ulterior în fiecare lună, înaintea începerii următoarelor cicluri de tratament.

V. Criterii de intrerupere a tratamentului

Tratamentul cu Azacitinina forma orala trebuie întrerupt dacă procentul de blaști depășește 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă, sau dacă medicul consideră că este necesar. Întreruperea, reducerea sau încetarea tratamentului poate fi necesară pentru abordarea terapeutică a toxicității hematologice, gastro-intestinale.

VI. Prescriptori

Tratamentul se inițiază de catre medici din specialitatea hematologie și se continuă de către medicii din specialitatea hematologie si oncologie (după caz).”