КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Азацитидин Стада Арцнаймител 25 mg/ml прах за инжекционна суспензия

Azacitidine Stada Arzneimittel 25 mg/ml powder for suspension for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 100 mg азацитидин (azacitidine). След разтваряне всеки милилитър суспензия съдържа 25 mg азацитидин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20210055
Разрешение № BG/MA/MP - 73083 / 05-10-2026
Одобрение № /

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционна суспензия.
Бял лиофилизиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Азацитидин Стада Арцнаймител е показан за лечение на възрастни пациенти, които не са подходящи за трансплантация на хемопоетични стволови клетки (ХСК), с:

- миелодиспластични синдроми (МДС) с междинен-2 и висок риск според Международната прогностична точкова система (International Prognostic Scoring System, IPSS);
- хронична миеломоноцитна левкемия (ХМЛ) с 10-29% костномозъчни бласти без миелопролиферативно нарушение;
- остра миелоидна левкемия (ОМЛ) с 20-30% бласти и мултилинейна дисплазия според класификацията на Световната здравна организация (СЗО);
- ОМЛ с > 30% костномозъчни бласти според класификацията на СЗО.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Азацитидин Стада Арцнаймител трябва да се започва и проследява под наблюдението на лекар с опит в прилагането на химиотерапевтични средства. Пациентите трябва да получат премедикация с антиеметици срещу гадене и повръщане.

<u>Дозировка</u>
Препоръчваната начална доза за първия цикъл на лечение за всички пациенти, независимо от изходните стойности на лабораторните хематологични показатели, е 75 mg/m^2 телесна повърхност, инжектирани подкожно всеки ден в продължение на 7 дни, последвани от период на почивка с продължителност 21 дни (28-дневен цикъл на лечение).

Препоръчва се пациентите да бъдат подложени на минимум 6 лечебни цикъла. Лечението трябва да се продължава, докато пациентът продължава да има полза от него или до прогресия на заболяването.

Пациентите трябва да бъдат следени за хематологичен отговор/токсичност и бъбречна токсичност (вж. точка 4.4); възможно е да се наложи отлагане на началото на следващия цикъл или намаляване на дозата, както е описано по-долу.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Азацитидин Стада Арцнаймител не трябва да се използва взаимозаменяемо с перорален азацитидин. Поради разлики в експозицията, препоръките за дозата и схемата на прилагане на перорален азацитидин са различни от тези на инжекционен азацитидин. На медицинските специалисти се препоръчва да проверяват името на лекарствения продукт, дозата и начина на приложение.

Лабораторни тестове
Преди започване на терапията и преди всеки лечебен цикъл трябва да се определят функционалните чернодробни показатели, серумния креатинин и серумния бикарбонат. Преди започване на терапията трябва да се направи пълна кръвна картина, както и при нужда за проследяване на отговора и токсичността, но най-малко преди всеки лечебен цикъл.

Коригиране на дозата поради хематологична токсичност
Хематологичната токсичност се дефинира като най-ниския брой кръвни клетки (надир), достигнат при даден цикъл, ако тромбоцитите са $\leq$ 50,0 x 10^9/l и/или абсолютният брой неутрофили (АБН) е $\leq$ 1 x 10^9/l.

Възстановяването се дефинира като увеличаване на клетъчната линия (линии), при която (които) е наблюдавана хематологична токсичност, с поне половината от абсолютната разликата от надира и изходния брой кръвни клетки плюс броя при надир (т.е. брой кръвни клетки при възстановяване $\geq$ брой при надир + (0,5 x [изходен брой — брой при надир]).

Пациенти без намален изходен брой на кръвните клетки (т.е. левкоцити $\geq$ 3,0 x 10^9/l и АБН $\geq$ 1,5 x 10^9/l и тромбоцити $\geq$ 75,0 x 10^9/l) преди първото лечение.
Ако след лечението с Азацитидин Стада Арцнаймител се наблюдава хематологична токсичност, следващият цикъл на терапията трябва да се отложи до възстановяване на броя на тромбоцитите и АБН. Ако се постигне възстановяване в рамките на 14 дни, не се налага коригиране на дозата. Ако обаче не се постигне възстановяване в рамките на 14 дни, дозата трябва да бъде намалена съгласно следващата таблица. След промяна на дозата продължителността на цикъла трябва отново да стане 28 дни.

Брой при надир в цикъла		Доза за следващия цикъл, ако не е постигнато възстановяване* в рамките на 14 дни (%)
АБН (x 10^9/l)	Тромбоцити (x 10^9/l)	
$\leq$ 1,0	$\leq$ 50,0	50 %
> 1,0	> 50,0	100 %

*Възстановяване = брой кръвни клетки $\geq$ брой при надир + (0,5 x [изходен брой — брой при надир])

Пациенти с намален изходен брой на кръвните клетки (т.е. левкоцити < 3,0 x 10^9/l или АБН 1,5 x 10^9/l, или тромбоцити < 75,0 x 10^9/l) преди първото лечение
Ако след лечението с Азацитидин Стада Арцнаймител спадът на броя на левкоцитите или АБН, или тромбоцитите в сравнение с преди лечението е $\leq$ 50 %, или по-голям от 50 %, но с подобрение на показателите за диференциране на която и да е клетъчна линия, следващият цикъл не трябва да се отлага и дозата не трябва да се коригира.

Ако спадът на броя на левкоцитите или АБН, или тромбоцитите е по-голям от 50% в сравнение с преди лечението и без подобрение на диференцирането на клетъчните линии, следващият цикъл на терапия с Азацитидин Стада Арцнаймител трябва да се отложи до възстановяване на броя на тромбоцитите и АБН. Ако се постигне възстановяване в рамките на 14 дни, не се налага коригиране на дозата. Ако обаче не се постигне възстановяване в рамките на 14 дни, трябва да се определи клетъчното съдържание на костния мозък. Ако клетъчното съдържание на костния мозък е > 50 %, дозата не трябва да се коригира. Ако клетъчното съдържание на костния мозък е $\leq$ 50 %, лечението трябва да се отложи и дозата да се намали съгласно следващата таблица.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Клетъчно съдържание на костния мозък	Доза за следващия цикъл, ако не е постигнато възстановяване в рамките на 14 дни (%)	
	Възстановяване* ≤ 21 дни	Възстановяване* > 21 дни
15-50 %	100 %	50 %
< 15 %	100 %	33 %

*Възстановяване = брой кръвни клетки > брой при надир + (0,5 x [изходен брой — брой при надир])

След промяна на дозата продължителността на следващия цикъла трябва отново да стане 28 дни.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не се препоръчват специфични корекции на дозата при пациенти в старческа възраст. Тъй като вероятността за наличие на намалена бъбречна функция е по-висока при пациенти в старческа възраст, може да е от полза да се следи бъбречната функция.

Пациенти с бъбречно увреждане

Азацитидин може да се прилага на пациенти с бъбречно увреждане без първоначално коригиране на дозата (вж. точка 5.2). Ако настъпи необясним спад на нивото на серумния бикарбонат под 20 mmol/l, дозата трябва да бъде намалена с 50 % при следващия цикъл. Ако настъпят необясними повишавания на серумния креатинин или урейния азот в кръвта (УАУ) до
2-пъти над изходните стойности и над горната граница на нормата (ГГН), следващият цикъл трябва да бъде отложен до връщането им до нормалните или изходните им нива и дозата трябва да бъда намалена с 50 % при следващия цикъл на лечение (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

Не са провеждани официални проучвания при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.4). Пациентите с тежко чернодробно органно увреждане трябва да бъдат внимателно следени за нежелани реакции. Не се препоръчват специфични промени на началната доза при пациенти с чернодробно увреждане преди започване на лечението; следващите промени на дозата трябва да се базират на хематологичните лаборатории показатели. Азацитидин Стада Арцнаймител е противопоказан при пациенти с напреднали злокачествени тумори на черния дроб (вж. точки 4.3 и 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Азацитидин Стада Арцнаймител при деца на възраст 0 до 17 години все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

След разтваряне Азацитидин Стада Арцнаймител трябва да се инжектира подкожно в мишницата, бедрото или корема. Местата на инжектиране трябва да се редуват. Следващите инжекции трябва да се правят на поне 2,5 cm от мястото на поставяне на предишните и никога в области, които са чувствителни, с кръвонасядания, зачервени или уплътнени.

След разтваряне суспензията не трябва да се филтрува. За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

- Напреднали злокачествени тумори на черния дроб (вж. точка 4.4).
- Кърмене (вж. точка 4.6).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хематологична токсичност
Лечението с азацитидин е свързано с анемия, неутропения и тромбоцитопения, особено през първите 2 цикъла (вж. точка 4.8). При нужда, но поне преди всеки лечебен цикъл, трябва да се направи пълна кръвна картина за проследяване на отговора и токсичността. След прилагане на препоръчваната доза за първия цикъл, дозата за следващите цикли трябва да се намали или прилагането й да се отложи в зависимост от броя на кръвните клетки при надир и хематологичния отговор (вж. точка 4.2). Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да съобщават за фебрилни пристъпи. Също така е препоръчително пациентите и лекарите да наблюдават за признаци и симптоми на кървене.

Чернодробно увреждане
Не са провеждани официални проучвания при пациенти с чернодробно увреждане. Има съобщения за развитие на прогресираща чернодробна кома и смърт по време на лечение с азацитидин при пациенти със силен туморен товар поради метастатично заболяване и особено при такива пациенти с изходни нива на серумния албумин < 30 g/l. Азацитидин е противопоказан при пациенти с напреднали злокачествени тумори на черния дроб (вж. точка 4.3).

Бъбречно увреждане
Има съобщения за засягане на бъбречната функция, вариращи от повишен серумен креатинин до бъбречна недостатъчност и смърт, при пациенти, лекувани с интравенозен азацитидин в комбинация с други химиотерапевтични средства. Допълнително, при 5 пациенти с хронична миелоидна левкемия (ХМЛ), лекувани с азацитидин и етопозид, се е развила бъбречна тубуларна ацидоза, дефинирана като спад на серумния бикарбонат до < 20 mmol/1, свързан с алкализиране на урината и хипокалиемия (серумен калий < 3 mmol/1). Ако настъпят необясними понижения на серумния бикарбонат (< 20 mmol/1) или повишавания на серумния креатинин или BUN, дозата трябва да бъде намалена или прилагането й да се отложи (вж. точка 4.2).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават незабавно на медицинското лице за олигурия и анурия.

Въпреки че не са забелязани клинично значими разлики в честотата на нежеланите реакции между пациенти с нормална бъбречна функция и пациенти с бъбречно увреждане, пациентите с бъбречно увреждане трябва да бъдат следени внимателно за токсичност, тъй като азацитидин и/или неговите метаболити се екскретират основно от бъбреците (вж. точка 4.2).

Лабораторни тестове
Преди започване на терапията и преди всеки лечебен цикъл трябва да се определят функционалните чернодробни показатели, серумния креатинин и серумния бикарбонат. Преди започване на терапията трябва да се направи пълна кръвна картина, както и при нужда за проследяване на отговора и токсичността, но най-малко преди всеки лечебен цикъл, вж. също точка 4.8.

Сърдечно и белодробно заболяване
Пациенти с анамнеза за тежка застойна сърдечна недостатъчност, клинично нестабилно сърдечно заболяване или белодробно заболяване са били изключени от основните регистрационни проучвания (AZA PH GL 2003 CL 001 и AZA-AML-001) и затова безопасността и ефикасността на азацитидип при такива пациенти не са определени.
Последните данни от клинично проучване при пациенти с известна анамнеза за сърдечно-съдово или белодробно заболяване показват значимо повишена честота на сърдечни събития с азацитидин (вж. точка 4.8). Затова се препоръчва да се подхожда предпазливо, когато се предписва азацитидин на тези пациенти. Трябва да се обмисли сърдечно-белодробна [illegible] преди и по време на лечението.

Некротизиращ фасциит

Некротизиращ фасциит, включително случаи с летален изход, се съобщава при пациенти, лекувани с Азацитидин Стада Арцнаймител. Терапията с Азацитидин Стада Арцнаймител трябва да се прекрати при пациенти, които развият некротизиращ фасциит, и незабавно трябва да се започне съответното лечение.

Тумор-лизис синдром
Пациенти с висок туморен товар преди започване на лечението са с риск за развитие на тумор-лизис синдром. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно и да се вземат подходящи предпазни мерки.

Синдром на диференциация
Съобщени са случаи на синдром на диференциация (известен също като синдром на ретиноевата киселина) при пациенти, получаващи инжекционен азацитидин. Синдромът на диференциация може да бъде летален, като симптомите и клиничните находки включват респираторен дистрес, белодробни инфилтрати, треска, обрив, белодробен оток, периферен оток, бързо наддаване на тегло, плеврален излив, перикарден излив, хипотония и бъбречна дисфункция (вж. точка 4.8). При появата на симптоми или признаци, предполагащи синдром на диференциация, трябва да се обмисли лечение с високи дози кортикостероиди интравенозно и наблюдение на хемодинамиката. Трябва да се обмисли временно спиране на лечението с инжекционен азацитидин до отзвучаване на симптомите и, ако те се възобновят, се препоръчва да се подхожда с повишено внимание.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въз основа на данните от *in vitro* проучвания метаболизмът на азацитидин изглежда не се медиира от изоензимите на цитохром P450 (CYPs), UDP-глюкуронозилтрансферазите (UGTs), сулфотрансферазите (SULTs) и глутатион-трансферазите (GSTs); затова взаимодействия *in vivo*, свързани с тези метаболизиращи ензими, се приемат за малко вероятни.

Клинично значими инхибиращи или индуктивни ефекти на азацитидин върху цитохром P450 ензимите са малко вероятни (вж. точка 5.2).

Не са провеждани официални клинични лекарствени проучвания за взаимодействия с азацитидин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал / Контрацепция при мъже и жени
Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и най-малко 6 месеца след лечението. Мъжете трябва да бъдат съветвани да не създават поколение по време на лечението и трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и най-малко 3 месеца след лечението.

Бременност
Липсват достатъчно данни от употребата на азацитидин при бременни жени. Проучванията при мишки показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Въз основа на резултатите от проучвания при животни и механизма му на действие азацитидин не трябва да се използва по време на бременност, особено през първия триместър, освен ако не е абсолютно необходимо. За всеки отделен случай трябва да се преценят ползите от лечението и възможните рискове за плода.

Кърмене
Не е известно дали азацитидин /метаболити се екскретират в кърмата. Кърменето е противопоказано по време на терапия с азацитидин поради възможните сериозни нежелани реакции при кърмачето.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Фертилитет
Няма данни за ефекта на азацитидин върху фертилитета при хора. Има документирани нежелани реакции по отношение на фертилитета при прилагане на азацитидин при мъжки животни (вж. точка 5.3). Преди започване на лечението пациентите от мъжки пол трябва да бъдат съветвани да потърсят консултация относно консервиране на сперма.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Азацитидин повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Има съобщения за умора при употребата на азацитидин. Затова се препоръчва повишено внимание при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност
Възрастна популация с МДС, ХМЛ и ОМЛ (20-30 % костномозъчни бласти)
При 97% от пациентите са настъпили нежелани реакции, за които се приема, че е възможно или вероятно да са свързани с приложението на Азацитидин Стада Арцнаймител.

Най-често съобщаваните сериозни нежелани реакции, установени при основното проучване (AZA PH GL 2003 CL 001), включват фебрилна неутропения (8,0%) и анемия (2,3%), които също така са съобщени в подкрепящите проучвания (CALGB 9221 и CALGB 8921). Други сериозни нежелани реакции от тези 3 проучвания включват инфекции като неутропеничен сепсис (0,8%) и пневмония (2,5%) (някои с летален изход), тромбоцитопения (3,5%), реакции на свръхчувствителност (0,25 %) и кръвоизливи (напр. мозъчен кръвоизлив [0,5%], стомашно-чревен кръвоизлив [0,8%] и интракраниален кръвоизлив [0,5%]).

Най-често съобщаваните нежелани реакции при лечение с азацитидин са хематологични реакции (71,4%), включващи тромбоцитопения, неутропения и левкопения (обикновено 3-та - 4-та степен), стомашно-чревни нарушения (60,6%), включващи гадене, повръщане (обикновено 1-ва - 2-ра степен) или реакции на мястото на инжектиране (77,1%; обикновено 1-ва - 2-ра степен).

Възрастна популация на възраст 65 или повече години с ОМЛ с > 30 % костномозъчни бласти
Най-честите сериозни нежелани реакции (≥ 10 %), констатирани при AZA-AML-001 в групата на лечение с азацитидин, включват фебрилна неутропения (25,0%), пневмония (20,3%) и пирексия (10,6%). Други не толкова често съобщавани сериозни нежелани реакции в групата на лечение с азацитидин включват сепсис (5,1%), анемия (4,2%), неутропеничен сепсис (3,0%), инфекция на пикочните пътища (3,0%), тромбоцитопения (2,5%), неутропения (2,1%), целулит (2,1%), замаяност (2,1%) и диспнея (2,1%).

Най-често съобщаваните (≥ 30 %) нежелани реакции при лечението с азацитидин са стомашно-чревни събития, включително запек (41,9%), гадене (39,8%) и диария (36,9%) (обикновено степен 1 - 2), общи нарушения и ефекти на мястото на приложение, включващи пирексия (37,7% обикновено степен 1-2) и хематологични събития, включващи фебрилна неутропения (32,2%) и неутропения (30,1%) (обикновено степен 3 - 4).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид
Таблица 1 по-долу съдържа нежелани реакции, свързани с лечението с азацитидин, получени от основните клинични проучвания при МДС и ОМЛ и наблюдение след пускането на пазара.

Честотите се дефинират като: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до 1/10), нечести (≥1/1 000 до 1/100), редки (≥1/10 000 до 1/1 000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Нежеланите реакции са представени в таблицата по-долу според най-високата честота, наблюдавана в което и да е от основните клинични проучвания.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Таблица 1: Нежелани реакции, съобщени при пациенти с МДС или ОМЛ, лекувани с азацитидин (клинични проучвания и постмаркетингов опит)

Системо-органни класове	**Много чести**	**Чести**	**Нечести**	**Редки**	**С неизвестна честота**
Инфекции и инфестации	пневмония* (включително бактериална, вирусна и гъбична), ринофарингит	сепсис* (включително бактериален, вирусен и гъбичен), неутропеничен сепсис*, инфекция на дихателните пътища (включително на горните пътища и бронхит), инфекция на пикочните пътища, целулит, дивертикулит, гъбична инфекция на устната кухина, синузит, фарингит, ринит, херпес симплекс, кожна инфекция			некротизиращ фасциит*
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)					синдром на диференциация*,[a]
Нарушения на кръвта и лимфната система	фебрилна неутропения*, неутропения, левкопения, тромбоцитопения, анемия	панцитопения*, костномозъчна недостатъчност			
Нарушения на имунната система			реакции на свръхчувствителност		
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия, понижен апетит, хипокалиемия	дехидратации		тумор-лизис синдром	
Психични нарушения	безсъние	състояние на обърканост, безпокойство,			
Нарушения на нервната система	замаяност, главоболие	интракраниален кръвоизлив*, синкоп, сомнолентност, летаргия			

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Нарушения на очите		очни кръвоизливи, конюктивални кръвоизливи			
Сърдечни нарушения		Перикардиална ефузия	перикардит		
Съдови нарушения		хипотония*, хипертония, ортостатична хипотония, хематом			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	диспнея, епистаксис	плеврален излив, диспнея при усилие, фаринго-ларингеална болка		Интерстици-ално белодроб-но заболяван е	
Стомашно-чревни нарушения	диария, повръщане, запек, гадене, коремна болка (включва дискомфорт в горната част на корема)	стомашно-чревен кръвоизлив* (включително кръвоизлив в устата), кръвоизлив от хемороиди, стоматит, кървене от венците, диспепсия			
Хепатобилиарни нарушения			чернодробна недостатъчност*, прогресираща чернодробна кома		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	петехии, пруритус (включително генерализиран), обрив, екхимози	пурпура, алопеция, уртикария, еритем, макуларен обрив	остра фебрилна неутрофилна дерматоза, гангренозна пиодермия		

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	артралгия, мускулно-скелетн и болки (включва болка в гърба, костите и в крайниците)	мускулни спазми, миалгия			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		бъбречна недостатъчност*, хематурия, повишен серумен креатинин	бъбречна тубуларна ацидоза		

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	пирексия*, умора, астения, болка в гърдите, еритем на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, (неопределена) реакция на мястото на инжектиране	кръвонасядане, хематом, индурация, обрив, пруритус, възпаление, промяна в цвета, възли и кървене (на мястото на инжектиране), неразположение, студени тръпки, кръвоизлив на мястото на катетъра		на мястото на инжектиране некроза (на мястото на инжектира-не)	
Изследвания	намаляване на тегло				

* рядко се съобщават случаи с летален изход
[a] вж. точка 4.4

Описание на подбрани нежелани реакции

Хематологични нежелани реакции

Най-често съобщаваните (≥ 10 %) хематологични нежелани реакции, свързани с лечение с азацитидин, включват анемия, тромбоцитопения, неутропения, фебрилна неутропения и левкопения и са обикновено от 3-та или 4-та степен. Има по-голям риск от проява на тези реакции по време на първите 2 цикъла, след което те се проявяват по-рядко при пациенти с възстановяване на хематологичната функция. Контролирането на повечето хематологични нежелани реакции е включвало проследяване на пълната кръвна картина и ако е необходимо, отлагане на приложението на азацитидин при следващия цикъл, профилактично прилагане на антибиотици и/или поддържащи растежни фактори (напр. G-CSF) в случай на неутропения и трансфузия при анемия или тромбоцитопения.

Инфекции

Миелосупресията може да доведе до неутропения и повишен риск от инфекции. Има съобщения за сериозни нежелани реакции като сепсис, включително неутропеничен сепсис и пневмония при пациенти, лекувани с азацитидин, някои от които с летален изход. Лечението при инфекциите може да включва прилагане на противоинфекциозни средства плюс поддържане с растежни фактори (напр. G-CSF) при неутропения.

Кървене

При пациенти, лекувани с азацитидин, може да се развие кървене. Има съобщения за сериозни нежелани реакции като стомашно-чревен кръвоизлив и интракраниален кръвоизлив.
Пациентите трябва да бъдат следени за признаци и симптоми на кървене, особено тези от тях, които са имали предварителна или свързана с лечението тромбоцитопения.

Свръхчувствителност

Има съобщения за тежки реакции на свръхчувствителност при пациенти, лекувани с азацитидин. В случай на анафилактоидна реакция лечението с азацитидин трябва да бъде прекратено незабавно и да се започне подходящо симптоматично лечение.

Нежелани реакции на кожата и подкожната тъкан

Мнозинството от нежеланите реакции на кожата и подкожната тъкан са били свързани с мястото на инжектиране. В основните проучвания никоя от тези нежелани реакции не е довела до прекратяване на лечението с азацитидин или намаляване на дозата на азацитидин.
Мнозинството от нежеланите реакции са се проявили през първите 2 цикъла от лечението и са имали тенденция да намаляват при следващите цикли. Нежеланите реакции на подкожната тъкан като обрив/възпаление/пруритус на мястото на инжектиране, обрив, еритем и кожни

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

поражения може да наложат едновременно лечение с лекарствени продукти като антихистамини, кортикостероиди и нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС). Трябва да се прави разлика между тези реакции на кожата и инфекциите на меките тъкани, които понякога възникват на мястото на инжектиране. Инфекции на меките тъкани, включително целулит и некротизиращ фасциит, в редки случаи водещи до смърт, се съобщават при азацитидин след пускането на пазара. За клиничното лечение на нежелани реакции свързани с инфекции (вж. точка 4.8 Инфекции).

Стомашно-чревни нежелани реакции
Най-често съобщаваните стомашно-чревни нежелани реакции, свързани с лечение с азацитидин, включват запек, диария, гадене и повръщане. Тези нежелани реакции са били лекувани симптоматично с антиеметици за гаденето и повръщането, антидиарични средства за диарията и лаксативни средства и/или омекотяващи изпражненията средства за запека.

Нежелани реакции, засягащи бъбреците
При пациенти, лекувани с азацитидин, има съобщения за бъбречни аномалии, вариращи от повишен серумен креатинин и хематурия до бъбречна тубуларна ацидоза, бъбречна недостатъчност и смърт (вж. точка 4.4).

Нежелани реакции, засягащи черния дроб
При пациенти със силен туморен товар поради метастатично заболяване има съобщения за развитие на чернодробна недостатъчност, прогресираща чернодробна кома и смърт по време на лечение с азацитидин (вж. точка 4.4).

Сърдечни събития
Данните от едно клинично проучване, допускащо включване на пациенти с известна анамнеза за сърдечно-съдово или белодробно заболяване, показват увеличение на сърдечните събития при пациенти с новодиагностицирана ОМЛ, лекувани с азацитидин (вж. точка 4.4).

Популация в старческа възраст
Съществува ограничена информация за безопасност за азацитидин при пациенти ≥ 85 години (при 14 [5,9%] пациенти ≥ 85 години, лекувани в проучването AZA-AML-001).

Педиатрична популация
В проучването AZA-JMML-001 28 педиатрични пациенти (на възраст от 1 месец до преди навършване на 18 години) са били лекувани с азацитидин за МДС (n = 10) или ювенилна миеломоноцитна левкемия (ЮМЛ) (n = 18) (вж. точка 5.1).
Всички 28 пациенти са имали поне 1 нежелано събитие и 17 (60,7%) са имали поне 1 свързано с лечението събитие. Най-често съобщаваните нежелани събития в общата педиатрична популация са пирексия, хематологични събития, включително анемия, тромбоцитопения и фебрилна неутропения, както и стомашно-чревни събития, включително запек и повръщане.
Трима (3) участници са имали събитие, налагащо спешно лечение и довело до прекратяване на лекарството (пирексия, прогресия на заболяването и коремна болка).
В проучването AZA-AML-004, 7 педиатрични пациенти (на възраст от 2 до 12 години) са лекувани с азацитидин за ОМЛ при молекулярен рецидив след първата пълна ремисия (complete remission, CR1) (вж. точка 5.1).
Всички 7 пациенти са имали поне 1, свързано с лечението нежелано събитие. Най-често съобщаваните нежелани събития са неутропения, гадене, левкопения, тромбоцитопения, диария и повишени нива на аланин аминотрансфераза (ALT). Двама пациенти са имали свързано с лечението нежелано събитие, довело до прекъсване на дозата (фебрилна неутропения, неутропения).
Не са установени нови сигнали във връзка с безопасността при ограничения брой педиатрични пациенти, лекувани с азацитидин в хода на клиничното проучване. Общият профил на безопасност съответства на този при възрастната популация.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8,
1303 София,
тел.: +35928903417,
уебсайт:
www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Има съобщение за един случай на предозиране в рамките на клиничните проучвания. Пациентът е имал диария, гадене и повръщане след интравенозно прилагане на единична доза от около 290 mg/m^2, което е почти 4 пъти повече от препоръчваната начална доза.

В случай на предозиране състоянието на пациента трябва да се следи чрез броя на кръвните клетки и да се прилага поддържащо лечение при нужда. Няма познат специфичен антидот при предозиране с азацитидин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

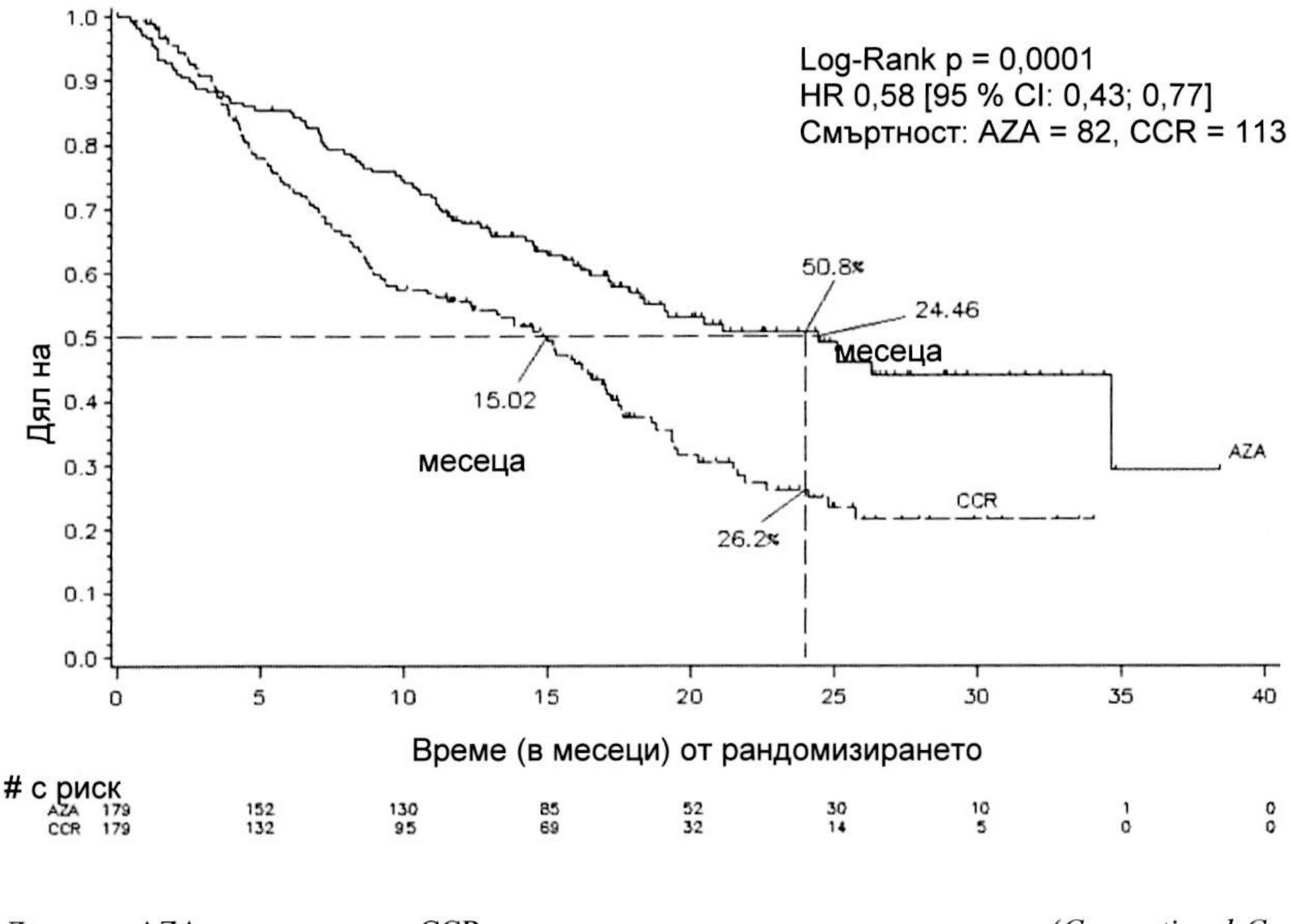
Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, пиримидинови аналози; АТС код: L01BC07

Механизъм на действие
Приема се, че азацитидин осъществява антинеопластичните си ефекти чрез различни механизми, включително цитотоксичност върху абнормните хемопоетични клетки в костния мозък и хипометилиране на ДНК. Цитотоксичните ефекти на азацитидин може да са резултат от различни механизми, включително инхибиране на синтезата на ДНК, РНК и протеини, включването му в РНК и ДНК и активиране на механизмите на увреждане на ДНК. Непролифериращите клетки са относително нечувствителни към азацитидин. Включването на азацитидин в ДНК води до инактивиране на ДНК-метилтрансферазите, водещо до хипометилиране на ДНК. Хипометилирането на ДНК на погрешно метилирани гени, участващи в нормалната регулация на клетъчния цикъл, диференциране и механизми на смърт, може да доведе до повторна експресия на гени и възстановяване на тумор-потискащите функции спрямо туморните клетки. Не е установено относителното значение за клиничния резултат на хипометилирането на ДНК в сравнение с цитотоксичността или другите действия на азацитидин.

Клинична ефикасност и безопасност
Възрастна популация (МДС, ХМЛ и ОМЛ [20-30% костномозъчни бласти])
Ефикасността и безопасността на азацитидин са били проучени в едно международно, многоцентрово, контролирано, отворено, рандомизирано, с паралелни групи сравнително проучване от фаза 3 (AZA PH GL 2003 CL 001) при възрастни пациенти с: МДС с междинен-2 и висок риск според Международната прогностична точкова система (IPSS), рефрактерна анемия с излишък на бласти (*РАИБ*), рефрактерна анемия с излишък на бласти в трансформация (*РАИБТ*) и модифицирана хронична миеломоноцитна левкемия (МХМЛ) според Френско-американско-британската система за класификация (*French American British, FAB*). Според настоящата класификация на СЗО се приема, че пациентите с РАИБТ (21-30% бласти) са с ОМЛ. Азацитидин плюс най-добри поддържащи грижи (*НДПГ*) (n = 179) е сравнен с конвенционални терапевтични схеми. Конвенционалните терапевтични схеми са включвали само НДПГ (n = 103), ниска доза цитарабин плюс НДПГ (n = 49) или стандартна индукционна химиотерапия плюс НДПГ (n = 25). Преди рандомизирането пациентите са били предварително избрани от техните лекари за една

от трите конвенционални терапевтични схеми. Пациентите са получавали тази предварително избрана терапевтична схема, ако не са били рандомизирани да получават азацитидин. Като част от критериите за включване пациентите е трябвало да имат функционално състояние (*ФС*) по Източна обединена онкологична група (*Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) от 0 - 2. Пациентите с вторичен МДС са изключени от проучването. Първичната крайна точка на проучването е била общата преживяемост. Азацитидин Стада Арцнаймител е прилаган подкожно в доза от 75 mg/m2 дневно за 7 дни, последвани от период на почивка с продължителност 21 дни (28—дневен цикъл на лечение) с медиана 9 цикъла (интервал = 1-39) и средно по 10,2 цикъла. В intent-to-treat популацията (ITT, всички пациенти, независимо дали са приключили проучването) медианата на възрастта е била 69 години (интервал 38 до 88 години).

В ITT анализа на 358 пациенти (179 с азацитидин и 179 с конвенционална терапевтична схема), лечението с азацитидин е било свързано с медиана на преживяемост от 24,46 месеца срещу 15,02 месеца за пациентите, лекувани с конвенционална терапевтична схема, с разлика от 9,4 месеца, със стратифицирана log-rank p-стойност 0,0001. Коефициентът на риска (hazard ratio, HR) за ефекта на лечението е бил 0,58 (95% CI: 0,43; 0,77). Двугодишната преживяемост е била 50,8% при пациентите, лекувани с азацитидин, срещу 26,2% при пациентите, лекувани с конвенционална терапевтична схема ($p < 0,0001$).



Легенда: AZA = азацитидин; CCR = конвенционални терапевтични схеми (*Conventional Care Regimens*); CI = доверителен интервал (*confidence interval*); HR = коефициент на риска (*hazard ratio*)

Ползите от Azacitidine за преживяемостта са били постоянни независимо от избраното в контролната група лечение с конвенционална терапевтична схема (само НДПГ, ниска доза цитарабин плюс НДПГ или стандартна индукционна химиотерапия плюс НДПГ).

При анализа на цитогенетичните подгрупи по IPSS са установени подобни данни по отношение на медианата на общата преживяемост за всички групи (добри, междинни, лоши цитогенетични показатели, включително монозомия 7).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

При анализа на възрастовите подгрупи е наблюдавано повишаване на медианата на общата преживяемост за всички групи (< 65 години, ≥ 65 години и ≥ 75 години).

Лечението с азацитидин е било свързано с медиана на времето до настъпване на смърт или трансформация към ОМЛ от 13,0 месеца срещу 7,6 месеца за пациентите, лекувани с конвенционална терапевтична схема, подобрение от 5,4 месеца със стратифицирана log-rank p-стойност от 0,0025.

Лечението с азацитидин също така е било свързано с намаляване на цитопениите и свързаните с тях симптоми. Лечението с Azacitidine е довело до понижаване на нуждите от трансфузия на еритроцити и тромбоцити.
От пациентите в групата на лечение с азацитидин, които са били зависими от трансфузията на еритроцити в изходния момент, 45,0% са станали независими от трансфузията на еритроцити по време на лечението, в сравнение с 11,4% от пациентите в комбинираната група на лечение с конвенционални терапевтични схеми (статистически значима (p < 0,0001) разлика от 33,6% (95% CI: 22,4; 44,6)). При пациентите, които са били зависими от трансфузии на еритроцити към изходния момент и след това са станали независими, медианата на продължителността на независимост от трансфузия на еритроцити е била 13 месеца в групата на лечение с азацитидин.

Отговорът е бил оценяван от изследователя или от Независимата надзорна комисия (*Independent Review Committee, IRC)*. Общият отговор (пълна ремисия + частична ремисия), определен от изследователя, е бил 29% в групата на лечение с азацитидин и 12% в комбинираната група на лечение с конвенционални терапевтични схеми (p — 0,0001). Общият отговор (пълна ремисия + частична ремисия), определен от IRC при проучването AZA PH GL 2003 CL 001, е бил 7% (12/179) в групата на лечение с азацитидин, в сравнение с 1% (2/179) в комбинираната група на лечение с конвенционални терапевтични схеми (p = 0,0113). Разликите в оценките на отговора от IRC и изследователя са били резултат от критериите на Международната работна група (*International Working Group, IWG*), които изискват подобрение на броя на кръвните клетки в периферната кръв и поддържане на това подобрение за минимум 56 дни. Също така е установена полза по отношение на преживяемостта при пациенти, при които не е постигнат пълен/частичен отговор след лечението с азацитидин. Хематологично подобрение (голямо или малко), според определеното от IRC, е постигнато при 49% от пациентите, лекувани с азацитидин, в сравнение с 29% от пациентите от комбинираната група на лечение с конвенционални терапевтични схеми (p < 0,0001).

При пациенти с една или повече цитогенетични аномалии в изходния момент, процентът на пациентите със силен цитогенетичен отговор е бил сходен в групите на лечение с азацитидин и комбинираната група на лечение с конвенционални терапевтични схеми. Слабият цитогенетичен отговор е бил статистически значимо (p = 0,0015) по-висок в групата на лечение с азацитидин (34%) в сравнение с комбинираната група на лечение с конвенционални терапевтични схеми (10%).

Възрастна популация на 65 или повече години с ОМЛ с > 30 % костномозъчни бласти
Дадените по-долу резултати представят популацията *intent-to-treat*, проучвана в AZA-AML-001 (вж. точка 4.1 за одобреното показание).

Ефикасността и безопасността на азацитидин са проучени в едно международно, многоцентрово, контролирано, открито, паралелногрупово фаза 3 проучване при пациенти на възраст 65 и повече години с новодиагностицирана *de novo* или вторична ОМЛ с > 30% костномозъчни бласти според класификацията на СЗО, които не са подходящи за ХСК. азацитидин плюс НДПГ (n=241) е сравнен с конвенционална терапевтична схема. Конвенционалната терапевтична схема се състои само от НДПГ (n=45), ниска доза цитарабин плюс НДПГ (n=158) или стандартна интензивна химиотерапия с цитарабин и антрациклин плюс НДПГ (n=44). Пациентите са предварително подбрани от техните лекари за 1 от 3-те конвенционални терапевтични схеми преди рандомизацията. Пациентите получават предварително подбраната схема, след като са рандомизирани на азацитидин. Като част от критериите за включване се изисква пациентите да

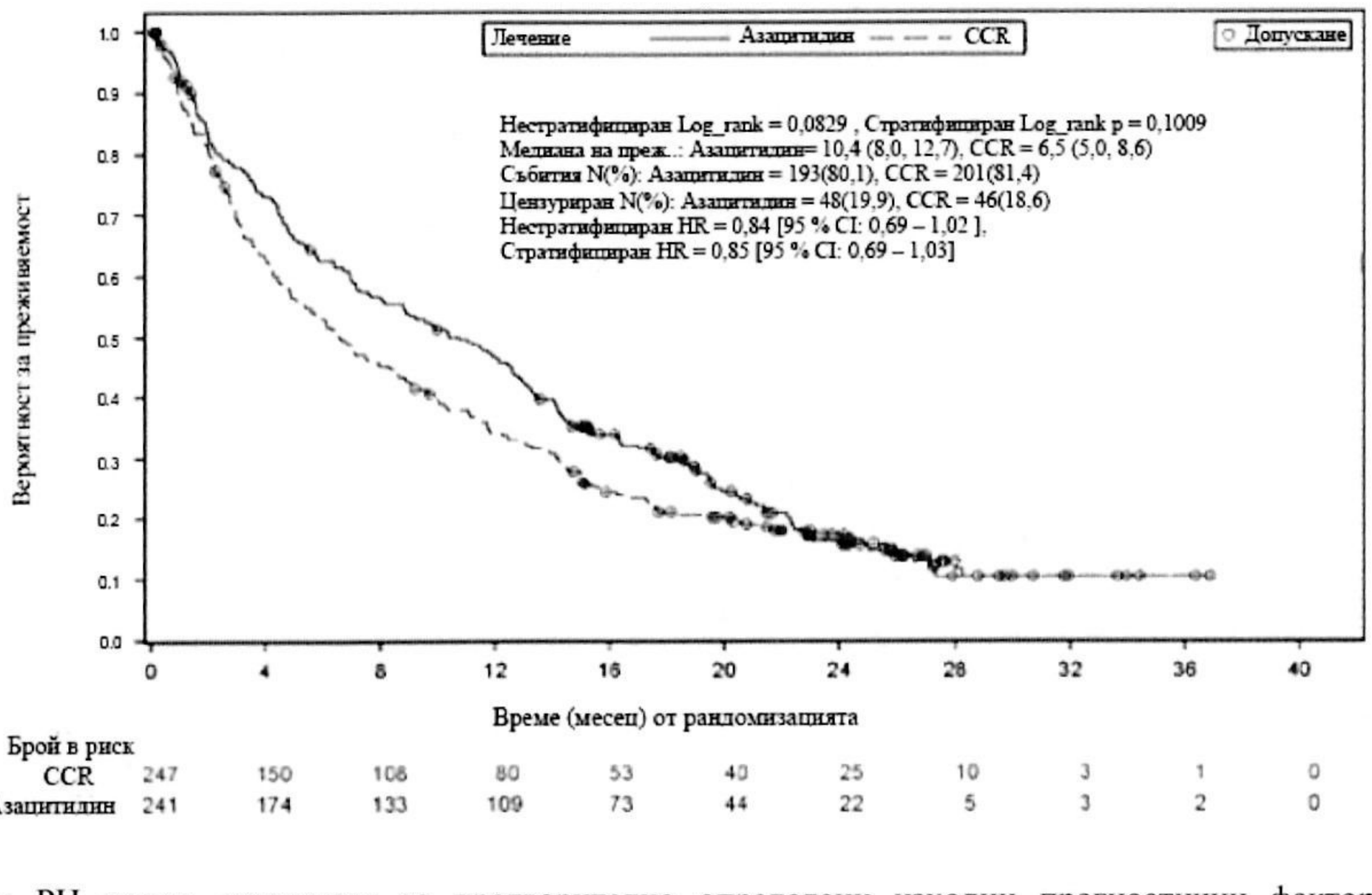
ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

имат функционално състояние 0-2 по ECOG и цитогенетични аномалии с междинен или слаб риск. Първичната крайна точка на проучването е обща преживяемост.

Азацитидин е прилаган подкожно с доза 75 mg/m^2 дневно за 7 дни, последвани от период на почивка с продължителност 21 дни (28-дневен цикъл на лечение), с медиана 6 цикъла (интервал: 1 до 28), само НДПГ с медиана 3 цикъла (интервал: 1 до 20), ниска доза цитарабин с медиана 4 цикъла (интервал: 1 до 25) и стандартна интензивна химиотерапия с медиана 2 цикъла (интервал: 1 до 3, индукционен цикъл плюс 1 или 2 консолидационни цикъла).

Отделните изходни параметри са сравними между групите на азацитидин и конвенционална терапевтична схема. Медианата на възрастта на пациентите е 75,0 години (граници: 64 до 91 години), 75,2% са от бялата раса и 59,0% са мъже. На изходното ниво 60,7% са класифицирани с ОМЛ, неспецифицирана по друг начин, 32,4 % с ОМЛ със свързани с миелодисплазия промени, 4,1% със свързани с терапията миелоидни неоплазми и 2,9% с ОМЛ с рекурентни генетични аномалии според класификацията на СЗО.

При ITT анализа на 488 пациенти (241 на азацитидин и 247 на конвенционална терапевтична схема), лечението с азацитидин се свързва с медиана на преживяемост 10,4 месеца срещу 6,5 месеца за пациентите, лекувани с конвенционална терапевтична схема, разлика от 3,8 месеца, със стратифицирана log-rank p-стойност 0,1009 (двустранно). Коефициентът на риск за ефекта на лечението е 0,85 (95% CI = 0,69; 1,03). Едногодишната преживяемост е 46,5% при пациентите, лекувани с азацитидин, спрямо 34,3% при пациентите, лекувани с конвенционална терапевтична схема.



Cox PH модел, коригиран за предварително определени изходни прогностични фактори, дефинира коефициент на риск (HR) за азацитидин спрямо конвенционална терапевтична схема 0,80 (95% CI= 0,66; 0,99; p = 0,0355).
В допълнение, въпреки че проучването няма възможност да демонстрира статистически значима разлика, когато се сравнява азацитидин с предварително подбраните групи на конвенционална терапевтична схема, преживяемостта на лекуваните с азацитидин пациенти е по-продължителна в сравнение с вариантите за лечение с конвенционална терапевтична схема само с НДПГ, ниска доза цитарабин плюс НДПГ и са подобни, когато са сравнени със стандартна интензивна химиотерапия плюс НДПГ.
При всички предварително определени подгрупи [възраст (< 75 години и ≥ 75 години), пол, раса,

функционално състояние по ECOG (0 или 1 и 2), изходен цитогенетичен риск (среден и слаб), географски регион, класификация на ОМЛ според СЗО (включително ОМЛ с промени, свързани с миелодисплазия), изходен брой левкоцити (≤ 5 x10^9/l и > 5 x 10^9/l), изходни костномозъчни бласти (≤ 50 % и > 50 %) и анамнеза за МДС] съществува тенденция за общата преживяемост в полза на азацитидин. В няколко предварително определени подгрупи общата преживяемост и коефициентът на риск достигат статистическа значимост, като включват пациенти със слаб цитогенен риск, пациенти с ОМЛ със свързани с миелодисплазия промени, пациенти < 75 години, пациенти жени и пациенти от бялата раса.
Хематологичният и цитогенетичният отговор са оценени от изследователя и от IRC със сходни резултати. Общият отговор (пълна ремисия [CR] + пълна ремисия с непълно възстановяване на броя кръвни клетки [CRi]), определен от IRC, е 27,8 % в групата на азацитидин и 25,1% в групата на комбинирана конвенционална терапевтична схема (p = 0,5384). При пациентите, които постигат пълна ремисия или CRi, медианата на продължителността на ремисията е 10,4 месеца (95 % CI = 7,2; 15,2) за пациентите на азацитидин и 12,3 месеца (95 % CI = 9,0; 17,0) за пациентите на конвенционална терапевтична схема. Демонстрирана е също полза за преживяемостта при пациенти, които не постигат пълен отговор при азацитидин в сравнение с конвенционалната терапевтична схема.

Лечението с азацитидин подобрява броя на кръвните клетки в периферната кръв и води до понижаване на нуждите от трансфузии на еритроцити и тромбоцити. Даден пациент се смята за зависим от трансфузия на еритроцити или тромбоцити на изходно ниво, ако този пациент е имал една или повече трансфузии на еритроцити или тромбоцити през 56-те дни (8 седмици) респективно до или преди рандомизацията. Даден пациент се смята за независим от трансфузия на еритроцити или тромбоцити по време на периода на лечение, ако този пациент не е имал никакви трансфузии респективно на еритроцити или тромбоцити през нито един от 56-те последователни дни през отчетния период.

От пациентите в групата на азацитидин, които са зависими от трансфузия на еритроцити на изходно ниво, 38,5% (95% CI = 31,1; 46,2) стават независими от трансфузия на еритроцити по време на периода на лечението, в сравнение с 27,6% (95% CI = 20,9; 35,1) от пациентите в групите на комбинирана конвенционална терапевтична схема. При пациентите, които са зависими от трансфузия на еритроцити на изходно ниво и постигат независимост от трансфузия с лечението, медианата на продължителност на независимостта от трансфузия на еритроцити е 13,9 месеца в групата на азацитидин и не се достигна в групата на конвенционална терапевтична схема.

От пациентите в групата на азацитидин, които са зависими от трансфузия на тромбоцити на изходно ниво, 40,6% (95% CI = 30,9; 50,8) стават независими от трансфузия на тромбоцити по време на периода на лечението, в сравнение с 29,3% (95% CI = 19,7; 40,4) от пациентите в групите на комбинирана конвенционална терапевтична схема. При пациентите, които са зависими от трансфузия на тромбоцити на изходно ниво и постигат независимост от трансфузия с лечението, медианата на продължителност на независимостта от трансфузия на тромбоцити е 10,8 месеца в групата на азацитидин и 19,2 месеца в групата на конвенционална терапевтична схема.

Обусловеното от здравето качество на живот (Health- Related Quality of Life, HRQoL) е оценено, като се използва Основният въпросник за качеството на живот на Европейската организация за изследване и лечение на рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire, EORTC QLQ-C30). Данните за HRQoL биха могли да бъдат анализирани за подгрупа от цялата популация за проучването. Въпреки ограниченията при анализа, наличните данни предполагат, че пациентите не претърпяват значимо влошаване на качеството на живот по време на лечението с азацитидин.

Педиатрична популация
Проучването AZA-JMML-001 е международно, многоцентрово, открито проучване от фаза 2 за оценка на фармакокинетиката, фармакодинамиката, безопасността и активността на азацитидин преди ХСК при педиатрични пациенти с новодиагностицирани напреднали МДС и ЮМЛ. Основната цел на клиничното проучване е да оцени ефекта от азацитидин върху [redacted] отговор в Цикъл 3, Ден 28.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Пациентите (МДЛ, n = 10; ЮМЛ, n = 18, 3 месеца до 15 години; 71% от мъжки пол) са лекувани интравенозно с азацитидин 75 mg/m², веднъж дневно в Дни 1 до 7 от 28-дневен цикъл за най-малко 3 и най-много 6 цикъла.
Включването в групата с МДС в проучването е спряно след 10 пациенти с МДС поради липса на ефикасност: при тези 10 пациенти не са регистрирани потвърдени отговори.
В групата с ЮМЛ в проучването са включени 18 пациенти (13 PTPN11, 3 NRAS, 1 KRAS соматични мутации и 1 клинична диагноза за неврофиброматоза тип 1 [NF-1]). Шестнадесет пациенти са завършили 3 цикъла от терапията и 5-ма от тях са завършили 6 цикъла. Общо 11 пациенти с ЮМЛ са имали клиничен отговор в Цикъл 3, Ден 28, от тези 11 участници, 9 (50%) участници са имали потвърден клинчен отговор (3-ма участници с cCR и 6-ма участници с cPR). В групата пациенти с ЮМЛ, лекувани с азацитидин, 7 (43,8%) пациенти са имали траен тромбоцитен отговор (брой ≥ 100 × 109 /l) и 7 (43,8%) са се нуждаели от кръвопреливания при ХСК. 17 от 18 са продължили с ХСК.
Поради дизайна на проучването (малък брой пациенти и различни смущаващи фактори) от това клинично проучване не може да се направи заключение дали азацитидин преди ХСК подобрява преживяемостта при пациентите с JMML.
Проучването AZA-AML-004 е многоцентрово, открито проучване фаза 2 за оценка на безопасността, фармакодинамиката и ефикасността на азацитидин в сравнение с лечение, различно от противораково при деца и млади възрастни с ОМЛ при молекулярен рецидив след CR1.
Седем пациенти (с медиана на възрастта 6,7 години [диапазон от 2 до 12 години]; 71,4% от които са от мъжки пол) са лекувани с азацитидин 100 mg/m2 интравенозно веднъж дневно в Дни 1 до 7 от всеки 28-дневен цикъл за максимум 3 цикъла.
При петима пациенти е установена минимална остатъчна болест (МОБ) в Ден 84, като 4 пациенти са достигнали или молекулярно стабилизиране (n = 3), или молекулярно подобрение (n = 1), а 1 пациент е имал клиничен рецидив. Шест от 7 пациенти (90% [95% CI = 0,4, 1,0]), лекувани с азацитидин, са подложени на трансплантация на хемопоетични стволови клетки (ХСК).
Поради малкия размер на извадката ефикасността на азацитидин при педиатрични пациенти с ОМЛ не може да се установи.
Вижте точка 4.8 за информация за безопасност.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
След подкожно приложение на единична доза 75 mg/m², азацитидин се абсорбира бързо с върхови плазмени концентрации 750 + 403 ng/ml, които се достигат 1/2 час след прилагане на дозата (момент на вземане на първите проби). Абсолютната бионаличност на азацитидин след подкожно приложение в сравнение с интравенозно приложение (единични дози от 75 mg/m²) е била около 89% по данни за площта под кривата (AUC).

Площта под кривата и максималната плазмена концентрация (C_{max}) при подкожно приложение на азацитидин са приблизително пропорционални в рамките на дозовия диапазон от 25 до 100 mg/m².

Разпределение
След интравенозно прилагане на дозата, средният обем на разпределение е бил 76 + 26 l, а системният клиранс е бил 147 + 47 l/h.

Биотрансформация
Въз основа на данните от *in vitro* проучвания, метаболизмът на азацитидин не изглежда осъществен от изоензимите на цитохром P450 (CYPs), UDP-глюкуронозилтрансферазите (UGTs), сулфотрансферазите (SULTs) и глутатион-трансферазите (GSTs).
Азацитидин претърпява спонтанна хидролиза и дезаминиране, медиирано от цитидин дезаминазата. В човешки чернодробни S9 фракции формирането на метаболитите е независимо от NADPH, което предполага, че метаболизмът на азацитидин не е медииран от изоензимите цитохром P450. *In vitro* проучване на азацитидин в култури от човешки хепатоцити показва, че при концентрации от 1,0 μM до 100 μM (т.е. до концентрации около 30 пъти по-високи от

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

достижимите в клинични условия), азацитидин не индуцира CYP 1A2, 2C19, 3A4 или 3A5. При проучвания за оценка на инхибирането на поредица от P450 изоензими
(CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4) азацитидин до 100 μM не води до инхибиране. Следователно CYP ензимното индуциране или инхибиране от азацитидин в достижими при клинични условия плазмени концентрации е малко вероятно.

Елиминиране
Азацитидин се изчиства бързо от плазмата със среден полуживот на елиминиране (tt,) след подкожно приложение от 41±8 минути. След подкожно приложение на 75 mg/m^2 азацитидин веднъж дневно в продължение на 7 дни не настъпва кумулация. Основният път на елиминиране на азацитидин и/или неговите метаболити е екскреция с урината. След интравенозно и подкожно приложение на ^{14}C-азацитидин съответно 85 и 50% от приложената радиоактивност се открива в урината, докато < 1% се открива във фекалиите.

Специални популации
Не са проучвани официално ефектите на чернодробно увреждане (вж. точка 4.2), пол, възраст или раса върху фармакокинетиката на азацитидин.

Педиатрична популация
В Проучването AZA-JMML-001 фармакокинетичният анализ е обусловен от 10 педиатрични пациенти с МДС и 18 педиатрични пациенти с ЮМЛ в Ден 7 на Цикъл 1 (вж. точка 5.1). Медианата (диапазонът) на възрастта на пациентите с МДС е 13,3 (1,9-15) години и 2,1 (0,2-6,9) години за пациентите с ЮМЛ.
След интравенозно приложение на доза 75 mg/m2 , азацитидин бързо достига Cmax в рамките на 0,083 часа в популациите с МДС и ЮМЛ. Геометричните средни стойности на Cmax са 1797,5 и 1066,3 ng/ml, а геометричните средни стойности на $AUC_{0-\infty}$ са 606,9 и 240,2 ng·h/ml съответно при пациентите с МДС и ЮМЛ. Геометричните средни стойности на обема на разпределение при участниците с МДС и ЮМЛ са съответно 103,9 и 61,1 l. Оказва се, че общата плазмена експозиция на азацитидин е по-висока при участниците с МДС; отбелязана е обаче средна до висока вариативност между пациентите както за AUC, така и за Cmax.
Геометричните средни стойности на t½ са 0,4 и 0,3 часа, а геометричните средни стойности на клирънса са 166,4 и 148,3 l/h съответно за МДС и ЮМЛ.
Фармакокинетичните данни от Проучването AZA-JMML-001 са обединени и сравнени с фармакокинетичните данни от 6-ма възрастни участници с МДС, на които е прилаган интравенозно азацитидин 75 mg/m2 в Проучването AZA-2002-BA-002. Средните стойности на Cmax и AUC_{0-t} за азацитидин са сходни между възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно приложение (съответно 2750 ng/ml спрямо 2841 ng/ml и 1025 ng·h/ml спрямо 882,1 ng·h/ml).
В проучването AZA-AML-004 фармакокинетичен анализ е направен при 6 от 7 педиатрични пациенти, при които е било възможно, след приложение на дозата, да се измери поне една концентрация за целите на фармакокинетичния анализ (вижте точка 5.1). Медианата на възрастта (диапазон) на пациентите с ОМЛ е 6,7 (2-12) години.
След многократно приложение на дози по 100 mg/m2 , средните геометрични стойности за Cmax и AUC_{0-tau} в Ден 7 от Цикъл 1 са съответно 1557 ng/ml и 899,6 ng·h/ml, при наблюдавана висока индивидуална вариабилност (CV% съответно 201,6% и 87.8%). Азацитидин е достигнал бързо Cmax, с медиана на времето до достигане 0,090 часа след интравенозно приложение и се е 20 понижил със средна геометрична стойност $t_{1/2}$ 0,380 часа. Средните геометрични стойности на клирънса и обема на разпределение са съответно 127,2 l/h и 70,2 l.
Фармакокинетичната експозиция (на азацитидин), наблюдавана при деца с ОМЛ при молекулярен рецидив след CR1, е сравнима с експозицията от сборните данни за 10 деца с МДС и 18 деца с ЮМЛ като също така е сравнима с експозицията при възрастни с МДС.

Бъбречно увреждане
Бъбречното увреждане няма основно въздействие върху фармакокинетичната експозиция на азацитидин след еднократно и многократно подкожно приложение. След подкожно приложение на единична доза 75 mg/m^2 средните стойности на експозицията (AUC И C_{max}) при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане се увеличават съответно с 11-21%, 15-27% и 41-66%.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Експозицията обаче е в рамките на същия общ диапазон на експозиция, наблюдаван при пациентите с нормална бъбречна функция. Азацитидин може да бъде приложен на пациенти с бъбречно увреждане без първоначално коригиране на дозата, при условие, че тези пациенти се наблюдават за токсичност, тъй като азацитидин и/или неговите метаболити се екскретират основно чрез бъбреците.

Фармакогеномика
Не е проучван официално ефектът от известния полиморфизъм на цитидин дезаминазата върху метаболизма на азацитидин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Азацитидин индуцира in *vitro* както генни мутации, така и хромозомни аберации в системи от бактериални клетки и от клетки на бозайници. Канцерогенният потенциал на азацитидин е бил проучен при мишки и плъхове. Азацитидин е индуцирал тумори на хемопоетичната система при женски мишки при интраперитонеално приложение 3 пъти седмично в продължение на 52 седмици. Установена е повишена честота на тумори на лимфо-ретикуларната система, белия дроб, млечните жлези и кожата при мишки, лекувани с интраперитонеално приложен азацитидин в продължение на 50 седмици. Проучване на туморогенния потенциал при плъхове показва повишена честота на тумори на тестисите.

Проучванията на ранната ембриотоксичност при мишки показват честота от 44 % на интраутеринната ембрионална смъртност (повишена резорбция) след еднократно интраперитонеално инжектиране на азацитидин по време на органогенезата. Установени са нарушения на развитието на мозъка при мишки, на които е прилаган азацитидин преди или в момента на затварянето на твърдото небце. При плъхове азацитидин не е предизвикал нежелани реакции, когато е бил прилаган преди имплантацията, но очевидно е бил ембриотоксичен при прилагане по време на органогенезата. Феталните аномалии по време на органогенезата при плъхове включват: аномалии на ЦНС (екзенцефалия/енцефалоцеле), аномалии на крайниците (микромелия, криво стъпало, синдактилия, олигодактилия) и други (микрофталмия, микрогнатия, гастросхиза, оток и аномалии на ребрата).

Прилагането на азацитидин на мъжки мишки преди чифтосването им с женски, на които не е прилаган, е довело до намалена плодовитост и загуба на поколението по време на следващото ембрионално или постнатално развитие. Прилагането му на мъжки плъхове е довело до намаляване на теглото на тестисите и епидидима, намален брой на сперматозоидите, намалена честота на бременностите, повече анормални ембриони и повишена загуба на ембриони при чифтосаните с тях женски (вж. точка 4.4).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неразпечатан флакон с прах:
2 години

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

След приготвяне:
Когато Азацитидин Стада Арцнаймител се разтваря с вода за инжекции, която не е охладена, е доказана химична и физична стабилност при употреба на приготвения лекарствен продукт при 25°C в продължение на 60 минути и при 2°C до 8°C - за 24 часа, съхраняван във флакона и спринцовката.

Срокът на годност на приготвения лекарствен продукт може да се удължи, като за разтваряне се използва охладена (2°C до 8°C) вода за инжекции. Когато Азацитидин Стада Арцнаймител се разтваря с охладена (2°C до 8°C) вода за инжекции, химичната и физичната стабилност при употреба на приготвения лекарствен продукт е доказана при 2°C до 8°C в продължение на 36 часа, когато се съхранява във флакон и 30 часа, когато се съхранява в спринцовка.

От микробиологична гледна точка приготвеният продукт трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, потребителят сам определя времето и условията на съхранение преди употреба, но не трябва да го съхранява повече от 24 часа при 2°C до 8°C, когато за разтваряне се използва вода за инжекции, която не е охладена, или не повече от 36 часа, когато се съхранява във флакон и 30 часа, когато се съхранява в спринцовка, когато за разтваряне се използва охладена (2 °C до 8 °C) вода за инжекции.

6.4 Специални условия на съхранение

Неотворени флакони
Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Приготвена суспензия
За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Безцветен стъклен флакон тип I, запечатан с запушалка от бромобутилова гума и алуминиево уплътнение с полипропиленов пластмасов диск, съдържащ 100 mg азацитидин.
Флаконите могат да бъдат поставени в предпазител за флакон от полипропилен (с подравнени дъно и горна част), ако е необходимо, или могат да бъдат директно опаковани в чиста картонена кутия.

Количество в опаковка: 1 флакон

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Препоръки за безопасна работа
Азацитидин Стада Арцнаймител е цитотоксичен лекарствен продукт и подобно на други потенциално цитотоксични съставки е необходимо внимание при работата и приготвянето на суспензията азацитидин. Трябва да се прилагат процедурите за правилна работа и изхвърляне на антиракови лекарствени продукти.
При контакт на приготвения азацитидин с кожата незабавно измийте обилно с вода и сапун. При контакт с лигавиците изплакнете обилно с вода.

Процедура за приготвяне
Азацитидин Стада Арцнаймител трябва да се разтваря с вода за инжекции. Срокът на годност на приготвения лекарствен продукт може да се удължи, като за разтваряне се използва охладена (2°C до 8°C) вода за инжекции. По-долу са дадени подробности за съхранението на приготвения продукт.

1. Необходими са следните консумативи:
флакон(и) азацитидин; флакон(и) вода за инжекции; нестерилни хирургични ръкавици; тампони със спирт памучета; инжекционна спринцовка(и) от 5 ml с игла(и).
2. Изтеглете 4 ml вода за инжекции в спринцовката, като изгоните всякакъв въздух от

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

спринцовката.
3. Въведете иглата на спринцовката, съдържаща 4 ml вода за инжекции, през гумената запушалка на флакона с азацитидин и бавно инжектирайте водата за инжекции във флакона.
4. След като отстраните спринцовката и иглата, разклатете енергично флакона до получаване на хомогенна мътна суспензия. След разтварянето всеки милилитър от суспензията ще съдържа 25 mg азацитидин (100 mg/4 ml). Приготвеният продукт представлява хомогенна, мътна суспензия, без агломерати. Суспензията трябва да бъде изхвърлена, ако съдържа големи частици или агломерати. Не филтрувайте суспензията след разтваряне, тъй като това може да отстрани активното вещество. Трябва да се има предвид, че в някои адаптори, игли и затворени системи може да има филтри. Следователно такива системи не трябва да се използват за прилагане на лекарствения продукт след разтваряне.
5. Почистете гумената запушалка и прободете с нова игла и спринцовка във флакона. Обърнете флакона с дъното нагоре и се уверете, че върхът на иглата е под нивото на течността. Издърпайте буталото и изтеглете количеството от лекарствения продукт, нужно за точната доза, като изгоните всичкия въздух от спринцовката. Отстранете иглата/спринцовката от флакона и изхвърлете иглата.
6. Вземете нова игла за подкожни инжекции (препоръчва се 25-G) и я закрепете стабилно на спринцовката. Не трябва да се прокарва разтвор по иглата преди инжектирането, за да се намали честотата на реакциите на мястото на инжектиране.
7. Когато е необходим повече от един флакон, повторете всички изброени по-горе стъпки за приготвяне на суспензията. За дози, изискващи повече от един флакон, дозата трябва да се раздели поравно, напр. доза 150 mg = 6 ml, 2 спринцовки с по 3 ml във всяка спринцовка. Поради задържане във флакона и иглата може да не е възможно да се изтегли цялото количество суспензия от флакона.
8. Съдържанието на спринцовката с дозата трябва да бъде ресуспендирано непосредствено преди прилагането. Преди прилагането пълната с приготвената суспензия спринцовка трябва да се остави за не повече от 30 минути, за да достигне температура от
около 20 °C-25 °C. Ако са минали повече от 30 минути, суспензията трябва да бъде изхвърлена по съответен начин и да се приготви нова доза. За да я ресуспендирате, превъртете енергично спринцовката между дланите си до получаване на хомогенна, мътна суспензия. Суспензията трябва да бъде изхвърлена, ако съдържа големи частици или агломерати.

Съхранение на приготвения продукт
За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

Изчисляване на индивидуални дози
Общата доза според телесната повърхност може да се изчисли по следния начин: Обща доза (mg) = Доза (mg/m^2) x телесна повърхност (m^2)
Следващата таблица представлява само пример за това как да бъдат изчислени индивидуалните дози азацитидин на базата на средната стойност за телесната повърхност от 1,8 m^2.

Доза mg/m^2 *(% от препоръчваната начална доза)*	Обща доза на базата на телесна повърхност от 1,8 m^2	Брой необходими флакони	Общ необходим обем на приготвената суспензия
75 mg/m^2 (100 %)	135 mg	2 флакон	5,4 ml
37,5 mg/m^2 (50 %)	67,5 mg	1 флакон	2,7 ml
25 mg/m^2 (33 %)	45 mg	1 флакон	1,8 ml

Начин на приложение
След разтваряне Азацитидин Стада Арцнаймител трябва да се инжектира подкожно (въведете иглата под ъгъл от 45-90°) с игла 25-G в мишницата, бедрото или корема.

Дози, по-големи от 4 ml, трябва да бъдат инжектирани на две различни места.

Местата на инжектиране трябва да се редуват. Следващите инжекции трябва да се правят в област

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

2,5 cm от мястото на поставяне на предишните и никога в области, които са чувствителни, с кръвонасядания, зачервени или уплътнени.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20210055

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26.02.2021
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

24/09/2026

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •