

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Азациитикон 25 mg/ml прах за инжекционна суспензия
Azaciticon 25 mg/ml powder for suspension for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА Прах за инжекционна суспензия Бял лиофилизиран прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Азациитикон е показан за лечение на възрастни пациенти, които не са подходящи за трансплантация на хемопоестични стволови клетки (*Haematopoietic stem cell transplantation, HSCT*), с:

- миелодиспластични синдроми (*Myelodysplastic syndromes, MDS*) с междинен-2 и висок риск според Международната прогностична точкова система (*International Prognostic Scoring System, IPSS*),
- хронична миеломоноцитна левкемия (*Chronic Myelomonocytic Leukaemia, CMML*) с 10-29% костно-мозъчни бласти без миелопрлиферативно нарушение,
- остра миелоидна левкемия (*Acute Myeloid Leukaemia, AML*) с 20-30% бласти и мултилинейна дисплазия според класификацията на Световната здравна организация (СЗО),
- AML с > 30% костно-мозъчни бласти според класификацията на СЗО.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Азациитикон 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.

Дозировка

Препоръчваната начална доза за първия цикъл на лечение за всички пациенти, независимо от изходните стойности на лабораторните хематологични показатели, е 75 mg/m² 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	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20240298
Разрешение №	06-11-2024
ВГ/МА/МР -	66989
Одобрение №	



Азацитикон 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 черподробни показатели, серумния креатинин и серумния бикарбонат. Преди започване на терапията трябва да се направи пълна кръвна картина, както и при пужда 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 $\leq 50,0 \times 10^9/l$ и/или абсолютният брой неутрофили (АБН) е $< 1 \times 10^9/l$.

Възстановяването се дефинира като увеличаване на клетъчната линия (линии), при която (които) е наблюдавана хематологична токсичност, с поне половината от абсолютната разлика от надира и изходния брой кръвни клетки плюс броя при надир (т.е. брой кръвни клетки при възстановяване $>$ брой при надир + $(0,5 \times |$ изходен брой - брой при надир $|)$).

Пациенти без намален изходен брой на кръвните клетки (т.е. левкоцити $\geq 3,0 \times 10^9/l$ и АБН $\geq 1,5 \times 10^9/l$ и тромбоцити $\geq 75,0 \times 10^9/l$) преди първото лечение

Ако след лечението с Азацитикон 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 ($\times 10^9/l$)	Тромбоцити ($\times 10^9/l$)	
$< 1,0$	$\leq 50,0$	50%
$> 1,0$	$> 50,0$	100%

*Възстановяване = брой кръвни клетки $>$ брой при надир + $(0,5 \times |$ изходен брой - брой при надир $|)$

Пациенти с намален изходен брой на кръвните клетки (т.е. левкоцити $< 3,0 \times 10^9/l$ или АБН $< 1,5 \times 10^9/l$, или тромбоцити $< 75,0 \times 10^9/l$) преди първото лечение

Ако след лечението с Азацитикон понижението на броя на левкоцитите или АБН, или тромбоцитите в сравнение с преди лечението е $< 50\%$, 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 понижението 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 Азацитикон 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.



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 цикъл 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

Азациитидин може да се прилага на пациенти с бъбречно увреждане без първоначално коригиране на дозата (вж. точка 5.2). Ако настъпи необясним понижаване 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 уремия азот в кръвта (BUN) до ≥ 2-пъти над изходните стойности и над горната граница на нормата (ULN), следващият цикъл трябва да бъде отложен до връщането им до нормалните или изходните им нива и дозата трябва да бъде 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 органично 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 лабораторни показатели. Азациитикон е противопоказан при пациенти с напреднали злокачествени тумори на черния дроб (вж. точки 4.3 и 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Азациитикон при деца на възраст 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 Азациитикон 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).



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хематологична токсичност

Лечението с азацитидин е свързано с анемия, неутронения 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 препоръчаната доза за първия цикъл, дозата за следващите цикли трябва да се намали или прилагането ѝ да се отложи в зависимост от броя на кръвните клетки при падир 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 $< 30 \text{ g/l}$. 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 понижаване на серумния бикарбонат до $< 20 \text{ mmol/l}$, свързан с алкализирание на урината и хипокалиемия (серумен калий $< 3 \text{ mmol/l}$). Ако настъпят необясними понижения на серумния бикарбонат ($< 20 \text{ mmol/l}$) или повишавания на серумния креатинин или BUN, дозата трябва да бъде намалена или прилагането ѝ 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-GI-2003-CI-001 и AZA-AMI-001) и затова безопасността и ефикасността на азацитидин 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-белодробно изследване по време на лечението.

Некротизиращ фасциит

Некротизиращ фасциит, включително случаи с летален изход, се съобщава при пациенти, лекувани с



Азацитикон. Терапията с Азацитикон трябва да се прекрати при пациенти, които развият некротизиран 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 медира от изоензимите на цитохром P450 (CYPs), UDP-глюкуронозилтрансферазите (UGTs), сулфотрансферазите (SULTs) и глутатион-трансферазите (GSTs); затова взаимодействия *in vivo*, свързани с тези метаболитизиращи 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

Няма 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.

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 помислят за опазване на спермата.



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 MDS, CMML и AML (20-30% костно-мозъчни бласти)

При 97% от пациентите са настъпили нежелани реакции, за които се приема, че е възможно или вероятно да са свързани с приложението на Азацитикон.

Най-често съобщаваните сериозни нежелани реакции, установени при основното проучване (AZA PM 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 AML с $\geq 30\%$ костно-мозъчни 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 ($\geq 30\%$) 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 MDS и AML 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.



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

Системо-органи и класове	Много често	Често	Нечесто	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 нископните пътища, целулит, дивертикулит, гъбична инфекция на устната кухина, синусит, фарингит, ринит, херпес симплекс, кожна инфекция			некротизиращ фасциит*
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)					синдром на диференциация*, а
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	дехидратация		гумор-лизис синдром	
Психични нарушения	безсъние	състояние на объркваност, безпокойство,			



Системо-органи и класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	замаяност, главоболие	интракраниален кръвоизлив*, синкоп, сомноленция, летаргия			
Нарушения на очите		очни кръвоизливи, конюнктивални 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		Интерстициално белодробно заболяване	
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, алоpecia, уртикария, еритем, макуларен обрив	остра фебрилна неутрофилна дерматоза, гангренозна пиодермия		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	артралгия, мускулно-скелетни 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		
Общи нарушения	пирексия*, умора, астения, болка в	кръвонасядане, хематом,		на мястото на	



Системо-органи и класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
ефекти на мястото на приложение	гърдите, еритем на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, (неопределена) реакция на мястото на инжектиране	индурация, обрив, пруритус, възпаление, промяна в цвета, възли и кървене (на мястото на инжектиране), неразношение, студени тръпки, кръвоизлив на мястото на катетъра		инжектиране некроза (на мястото на инжектиране)	
Изследвания	намаляване на тегло				

* рядко се съобщават случаи с летален изход а вж. точка 4.4

Описание на подобрани нежелани реакции

Хематологични нежелани реакции

Най-често съобщаваните ($\geq 10\%$) хематологични нежелани реакции, свързани с лечение с азацитидин, включват анемия, тромбоцитопения, неутронения, фебрилна неутрония 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 неутронения и трансфузия при анемия или тромбоцитопения.

Инфекции

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

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 анафилактична 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 никой 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 са били обрив/възпаление/пруритус на мястото на инжектиране, обрив, еритем и кожни



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, вижте 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 запек.

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 АМЛ, 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-JMMI-001 28 педиатрични пациенти (на възраст от 1 месец до преди навършване на 18 години) са били лекувани с Азацитикон за MDS (n = 10) или ювенилна миеломоноцитна левкемия (*juvenile myelomonocytic leukaemia*, JMMI) (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 Азацитикон за АМЛ 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, 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 ограничени брой педиатрични пациенти, лекувани с Азацитикон в хода на клиничното проучване. Общият профил на безопасност съответства на този при възрастната популация.

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:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

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/m², което е почти 4 пъти повече от препоръчаната 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 хемопоестични клетки в костния мозък и хинометилиране на ДНК. Цитотоксичните ефекти на азацитидин може да са резултат от различни механизми, включително инхибиране на синтеза 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 хинометилиране на ДНК. Хинометилирането 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 хинометилирането на ДНК в сравнение с цитотоксичността или другите действия на азацитидин.

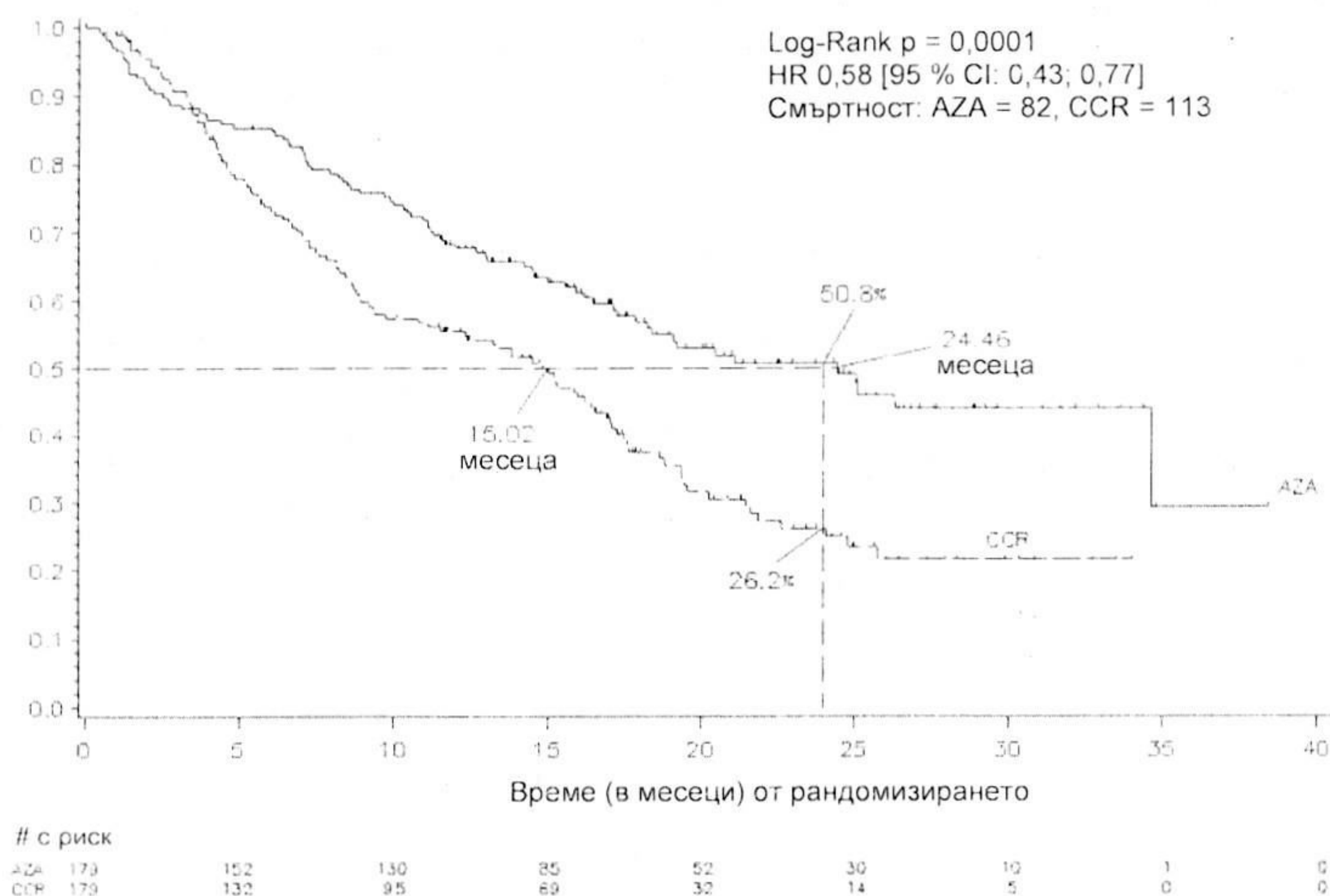
Клинична ефикасност и безопасност

Възрастна популация (MDS, CMML и AML [20-30% костномозъчни бласти]) Ефикасността и безопасността на Азацитикон 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: MDS с междинен-2 и висок риск според Международната прогностична точкова система (IPSS), рефрактерна анемия с излишък на бласти (*Refractory Anaemia with Excess Blasts*, RAEB), рефрактерна анемия с излишък на бласти в трансформация (*Refractory Anaemia with Excess Blasts in Transformation*, RAEB-T) и модифицирана хронична миеломоноцитна левкемия (mCMML) според



Френско-американско-британската система за класификация (*French American British, FAB*). Според настоящата класификация на СЗО се приема, че пациентите с RAEB-T (21-30% бласти) са с АМЛ. Азациитидин плюс най-добри поддържащи грижи (*best supportive care, BSC*) (n = 179) е сравнен с конвенционални терапевтични схеми. Конвенционалните терапевтични схеми са включвали само BSC (n = 105), ниска доза цитарабин плюс BSC (n = 49) или стандартна индукционна химиотерапия плюс BSC (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 Азациитикон. Като част от критериите за включване пациентите е трябвало да имат функционално състояние (*performance status*) по Източна обединена онкологична група (*Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) от 0-2. Пациентите с вторичен MDS са изключени от проучването. Първичната крайна точка на проучването е била общата преживяемост. Азациитикон 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 азациитидин и 179 с конвенционална терапевтична схема), лечението с Азациитикон 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 азациитидин, срещу 26,2% при пациентите, лекувани с конвенционална терапевтична схема (p < 0,0001).



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

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



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).

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 Азацитикон е било свързано с медиана на времето до настъпване на смърт или трансформация към АМЛ 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 Азацитикон също така е било свързано с намаляване на цитопениите и свързаните с тях симптоми. Лечението с Азацитикон 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 G1. 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 подобрене на броя на кръвните клетки в периферната кръв и поддържане на това подобрене за минимум 56 дни. Също така е установена полза по отношение на преживяемостта при пациенти, при които не е постигнат пълнен/частичен отговор след лечението с азацитидин. Хематологично подобрене (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 АМЛ 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 Азацитикон са проучени в едно международно, многоцентрово, контролирано, открито, паралелногрупово фаза 3 проучване при пациенти на възраст 65 и повече години с повтаряща се или *de novo* или вторична АМЛ с костномозъчни бласти според класификацията на СЗО, които не са подходящи за Азацитикон плюс BSC ($n = 241$) е сравнен с конвенционална терапевтична схема. Конвенционалната терапевтична



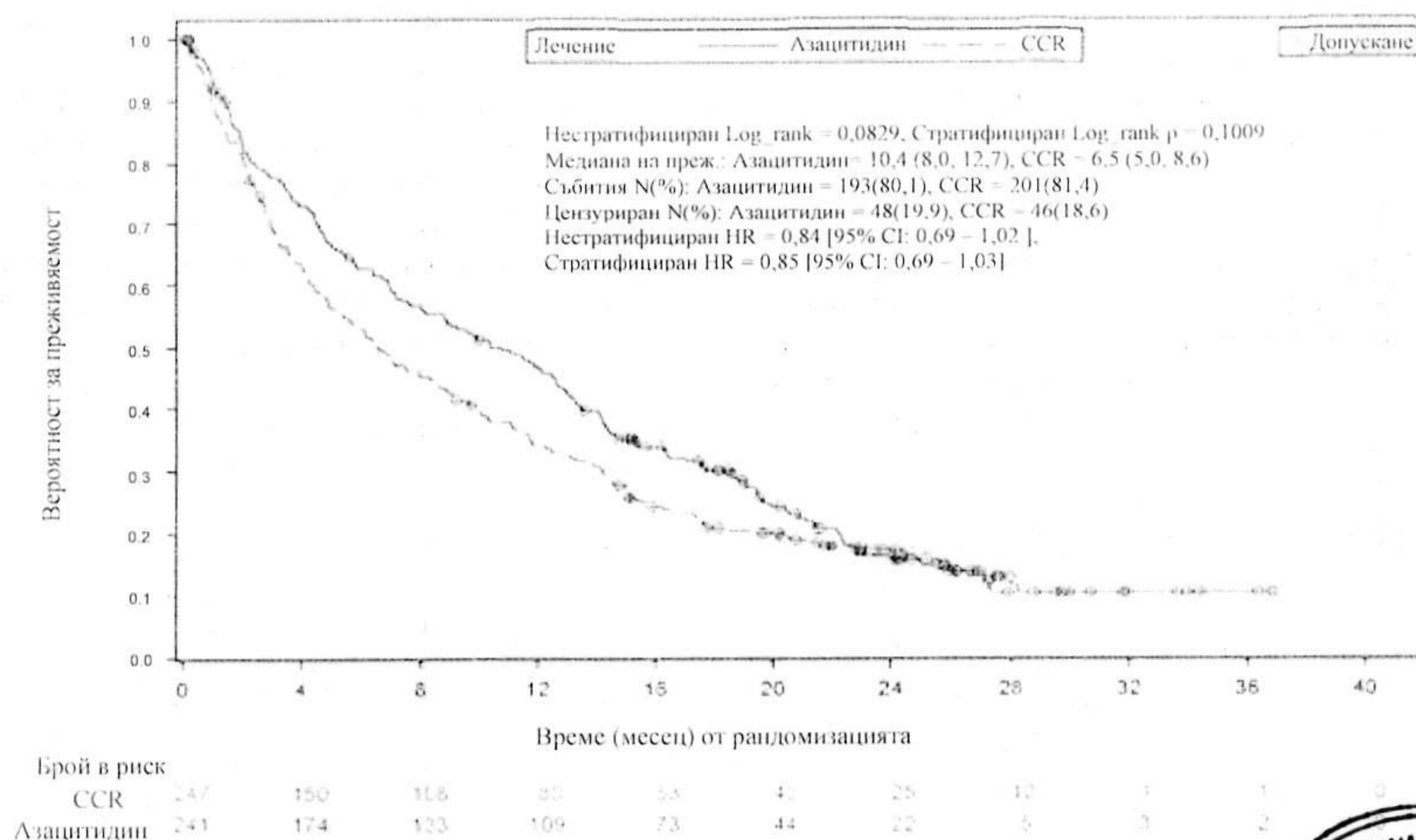
схема се състои само от BSC (n = 45), ниска доза цитарабин плюс BSC (n = 158) или стандартна интензивна химиотерапия с цитарабин и антрациклин плюс BSC (n = 44). Пациентите са предварително подбрани от техните лекари за 1 от 3-те конвенционални терапевтични схеми преди рандомизацията. Пациентите получават предварително избраната схема, ако не са рандомизирани на Азацитикон. Като част от критериите за включване се изисква пациентите да имат функционално състояние 0-2 по ECOG и цитогенетични аномалии с междинен или слаб риск.

Първичната крайна точка на проучването е обща преживяемост.

Азацитикон 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 BSC 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 Азацитикон 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 AML, неспецифицирана по друг начин, 32,4% с AML със свързани с миелодисплазия промени, 4,1% със свързани с терапията миелоидни неоплазми и 2,9% с AML с рекурентни генетични аномалии според класификацията на C30.

При ITT анализа на 488 пациенти (241 на Азацитикон и 247 на конвенционална терапевтична схема), лечението с Азацитикон 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 Азацитикон, спрямо 34,3% при пациентите, лекувани с конвенционална терапевтична схема.



Scox PH модел, коригиран за предварително определени изходни прогностични фактори.



дефинира коефициент на риск (HR) за Азацитикон 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 Азацитикон пациенти е по-продължителна в сравнение с вариантите за лечение с конвенционална терапевтична схема само с BSC, ниска доза цитарабин плюс BSC и са подобни, когато са сравнени със стандартна интензивна химиотерапия плюс BSC.

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 АМЛ според СЗО [включително АМЛ с промени, свързани с миелодисплазия], изходен брой левкоцити [$< 5 \times 10^9/l$ и $> 5 \times 10^9/l$], изходни костномозъчни бласти [$< 50\%$ и $> 50\%$] и анамнеза за MDS) съществува тенденция за общата преживяемост в полза на Азацитикон. В няколко предварително определени подгрупи общата преживяемост и коефициентът на риск достигат статистическа значимост, като включват пациенти със слаб цитогенетичен риск, пациенти с АМЛ, 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 Азацитикон 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 Азацитикон 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 Азацитикон в сравнение с конвенционалната терапевтична схема.

Лечението с Азацитикон 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 Азацитикон, 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 Азацитикон и не се достига в групата на конвенционална терапевтична схема.

От пациентите в групата на Азацитикон, 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 Азацитикон и 19.2 месеца в групата на конвенционална терапевтична схема.



Обуловеното 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 Азацитикон.

Педиатрична популация

Проучването AZA-JMMI-001 е международно, многоцентрово, открито проучване от фаза 2 за оценка на фармакокинетиката, фармакодинамиката, безопасността и активността на Азацитикон преди HSCT при педиатрични пациенти с новодиагностицирани напреднали MDS или JMMI. Основната цел на клиничното проучване е да оцени ефекта от Азацитикон върху степента на отговор в Цикъл 3, Ден 28.

Пациентите (MDS, $n = 10$; JMMI, $n = 18$, 3 месеца до 15 години; 71% от мъжки пол) са лекувани интравенозно с Азацитикон 75 mg/m^2 , веднъж дневно в Дни 1 до 7 от 28-дневен цикъл за най-малко 3 и най-много 6 цикъла.

Включването в групата с MDS в проучването е спряно след 10 пациенти с MDS поради липса на ефикасност: при тези 10 пациенти не са регистрирани потвърдени отговори.

В групата с JMMI 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 JMMI са имали клиничен отговор в Цикъл 3, Ден 28, от тези 11 участници, 9 (50%) участници са имали потвърден клиничен отговор (3-ма участници с cCR и 6-ма участници с cPR). В групата пациенти с JMMI, лекувани с Азацитикон, 7 (43,8%) пациенти са имали траен тромбоцитен отговор (брой $> 100 \times 10^9/\text{l}$) и 7 (43,8%) са се нуждаели от кръвопреливания при HSCT. 17 от 18 са продължили с HSCT.

Поради дизайна на проучването (малък брой пациенти и различни смущаващи фактори) от това клинично проучване не може да се направи заключение дали Азацитикон преди HSCT подобрява преживяемостта при пациентите с JMMI.

Проучването AZA-AMI-004 е многоцентрово, открито проучване фаза 2 за оценка на безопасността, фармакодинамиката и ефикасността на Азацитикон в сравнение с лечение, различно от противораково при деца и млади възрастни с AMI 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 Азацитикон 100 mg/m^2 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 (minimal residual disease, MRD) в Ден 84, като 4 пациенти са достигнали или молекулярно стабилизиране ($n = 3$), или молекулярно подобрене ($n = 1$), 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 хемопоеични стволови клетки (haematopoietic stem cell transplantation, HSCT).

Поради малкия размер на извадката ефикасността на Азацитикон при педиатрични пациенти с AMI 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/m^2 , азацитидин се абсорбира бързо с върхови плазмени концентрации $750 \pm 403 \text{ ng/ml}$, които се достигат 1/2 час след прилагане на дозата (момент на вземане на първите проби). Абсолютната биопаличност на азацитидин след подкожно приложение в сравнение с интравенозно приложение (единични дози от 75 mg/m^2) 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/m^2 .

Разпределение

След интравенозно прилагане на дозата, средният обем на разпределение е бил $76 \pm 26 \text{ l}$, а системният клирънс е бил $147 \pm 47 \text{ l/h}$.

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, медирано от цитидин дезаминазата. В човешки чернодробни S9 фракции формирането на метаболитите е независимо от NADPH, което предполага, че метаболизмът на азацитидин не е медиран от изоензимите на цитохром P450. *In vitro* проучване на азацитидин в култури от човешки хепатоцити показва, че при концентрации от $1,0 \text{ }\mu\text{M}$ до $100 \text{ }\mu\text{M}$ (т.е. до концентрации около 30 пъти по-високи от 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 $100 \text{ }\mu\text{M}$ 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 ($t_{1/2}$) 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-JMMI-001 фармакокинетичният анализ е обусловен от 10 педиатрични пациенти с MDS и 18 педиатрични пациенти с JMMI в Ден 7 на Цикъл 1 (вж. точка 5.1).

Медианата (диапазонът) на възрастта на пациентите с MDS е 13,3 (1,9-15) години и 2,1 (0,2-7,9) години за пациентите с JMMI.

След интравенозно приложение на доза 75 mg/m^2 , Азацитикон бързо достига C_{max} в рамките на 0,083 часа в популациите с MDS и JMMI. Геометричните средни стойности на C_{max} са



са 1797,5 и 1066,3 ng/ml, а геометричните средни стойности на AUC_{0-24} са 606,9 и 240,2 ng·h/ml съответно при пациентите с MDS и JMML. Геометричните средни стойности на обема на разпределение при участниците с MDS и JMML са съответно 103,9 и 61,1 l. Оказва се, че общата плазмена експозиция на Азацитидин е по-висока при участниците с MDS; отбелязана е обаче средна до висока вариативност между пациентите както за AUC , така и за C_{max} .

Геометричните средни стойности на $t_{1/2}$ са 0,4 и 0,3 часа, а геометричните средни стойности на клирънса са 166,4 и 148,3 l/h съответно за MDS и JMML.

Фармакокинетичните данни от Проучването AZA-JMML-001 са обединени и сравнени с фармакокинетичните данни от 6-ма възрастни участници с MDS, на които е прилаган интравенозно Азацитидин 75 mg/m^2 в Проучването AZA-2002-BA-002. Средните стойности на C_{max} и AUC_{0-24} 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 AML е 6,7 (2-12) години.

След многократно приложение на дози по 100 mg/m^2 , средните геометрични стойности за C_{max} и AUC_{0-24} в Ден 7 от Цикъл 1 са съответно 1557 ng/ml и 899,6 ng·h/ml, при наблюдавана висока индивидуална вариативност ($CV\%$ съответно 201,6% и 87,8%). Азацитидин е достигнал бързо C_{max} , с медиана на времето до достигане 0,090 часа след интравенозно приложение и се е

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 AML при молекулярен рецидив след CR1, е сравнима с експозицията от сборните данни за 10 деца с MDS и 18 деца с JMML, като също така е сравнима с експозицията при възрастни с MDS.

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%, 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 тестове от бактериални клетки и от клетки на бозайници. Канцерогенният потенциал на азацитидин е проучен при мишки и плъхове. Азацитидин е индуцирал тумори на хемопоезиса при женски мишки при интранеперитонеално приложение 3 пъти седмично в продължение на



седмици. Установена е повишена честота на тумори на лимфо-ретикуларната система, белия дроб, млечните жлези и кожата при мишки, лекувани с интраперитонеално приложен азациитидин 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 азациитидин по време на органогенезата. Установени са нарушения на развитието на мозъка при мишки, на които е прилаган азациитидин преди или в момента на затварянето на твърдото небце. При плъхове азациитидин 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/енцефалонис), аномалии на крайниците (микромелия, криво стъпало, синдактилия, олигодактилия) и други (микрофталмия, микрогнатия, гастросхиза, оток и аномалии на ребрата).

Прилагането на азациитидин 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 аномални ембриони и повишена загуба на ембриони при чифтосаните с тях женски (вж. точка 4.6).

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: 3 години

След приготвяне:

Когато Азациитикон 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 45 минути и при 2 °C до 8 °C - за 8 часа.

Срокът на годност на приготвения лекарствен продукт може да се продължи, като за разтваряне се използва охладена (2 °C до 8 °C) вода за инжекции. Когато Азациитикон 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 22 часа.

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 8 часа при 2 °C до 8 °C, когато за разтваряне се използва вода за инжекции, която не е охладена, или не повече от 22 часа, 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 със сива бромобутилова гумена запушалка, алуминиева обкатка и зелена полипропиленова пластмасова капачка, съдържащ 100mg азацитидин.

Количество в опаковка: 1 флакон

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Препоръки за безопасна работа

Азацитикон 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 антигуморни 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

Азацитикон трябва да се разтваря с вода за инжекции. Срокът на годност на приготвения лекарствен продукт може да се продължи, 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; паносени със спирт памучета; инжекционна спринцовка(и) от 5 ml с игла(и).

2. Изтеглете 4 ml вода за инжекции в спринцовката, като изгоните всички въздух от 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. Издържайте буталото и изтеглете количеството от лекарствения продукт, нужно за точната доза, като изгоните въздуха от спринцовката. Отстранете иглата/спринцовката от флакона и изхвърлете иглата.

6. Вземете нова игла за подкожни инжекции (препоръчва се 25-G) и я закресете върха на спринцовката. Не трябва да се прокаква разтвор по иглата преди инжектиране.



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/m²) x телесна повърхност (m²)

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 m².

Доза mg/m ² (% от препоръчаната 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 флакона	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 Азацитакон 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 на поне 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

ФармаКонс АД
бул. „Нейко К. Яворов“ № 44, ет. 1
София 1164
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №:



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

Дата на първо разрешаване:

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2024

