

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Азациитидин Сандоз 25 mg/ml прах за инжекционна суспензия

Azacitidine Sandoz 25 mg/ml powder for suspension for injection

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА  
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1  
Към Рег. № 2020 0117  
Разрешение № 67932 / 19-02-2025  
ОС/МДП - /  
Одобрение № /

### 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

Азациитидин Сандоз е показан за лечение на възрастни пациенти, които не са подходящи за трансплантация на хемопоеитични стволови клетки (*haematopoietic stem cell transplantation, HSCT*), с:

- миелодиспластични синдроми (МДС) с междинен-2 и висок риск според Международната прогностична точкова система (*International Prognostic Scoring System, IPSS*),
- хронична миеломоноцитна левкемия (ХММЛ) 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 Азациитидин Сандоз 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/m<sup>2</sup> 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.

Азациитидин Сандоз не трябва да се заменя с перорален азациитидин. Поради разлики в експозицията, дозировката и режима на прилагане на пероралния азациитидин са различни от тези при инжекционния азациитидин. На медицинските специалисти се препоръчва да проверяват името на лекарствения продукт, дозировката 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, достигнат при даден цикъл (надир), ако тромбоцитите  $\leq 50,0 \times 10^9/l$  и/или абсолютният брой неутрофили (АБН) е  $\leq 1 \times 10^9/l$ .

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  $\geq$  брой при надир +  $(0,5 \times [\text{изходен брой} - \text{брой при надир}])$ ).

*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 Азациитидин Сандоз 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 |                                | % от дозата за следващия цикъл, ако не е постигнато възстановяване* в рамките на 14 дни |
|-------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| АБН ( $\times 10^9/l$ ) | Тромбоцити ( $\times 10^9/l$ ) |                                                                                         |
| $\leq 1,0$              | $\leq 50,0$                    | 50 %                                                                                    |
| $> 1,0$                 | $> 50,0$                       | 100 %                                                                                   |

\*Възстановяване = брой кръвни клетки  $\geq$  брой при надир +  $(0,5 \times [\text{изходен брой} - \text{брой при надир}])$

*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 Азациитидин Сандоз 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, азациитидин



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 Азацидин Сандоз 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 | % от дозата за следващия цикъл, ако не е постигнато възстановяване в рамките на 14 дни |                            |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                      | Възстановяване* $\leq 21$ дни                                                          | Възстановяване* $> 21$ дни |
| 15-50 %                              | 100 %                                                                                  | 50 %                       |
| $< 15\%$                             | 100 %                                                                                  | 33 %                       |

\*Възстановяване = брой кръвни клетки  $\geq$  брой при надир +  $(0,5 \times [\text{изходен брой} - \text{брой при надир}])$

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

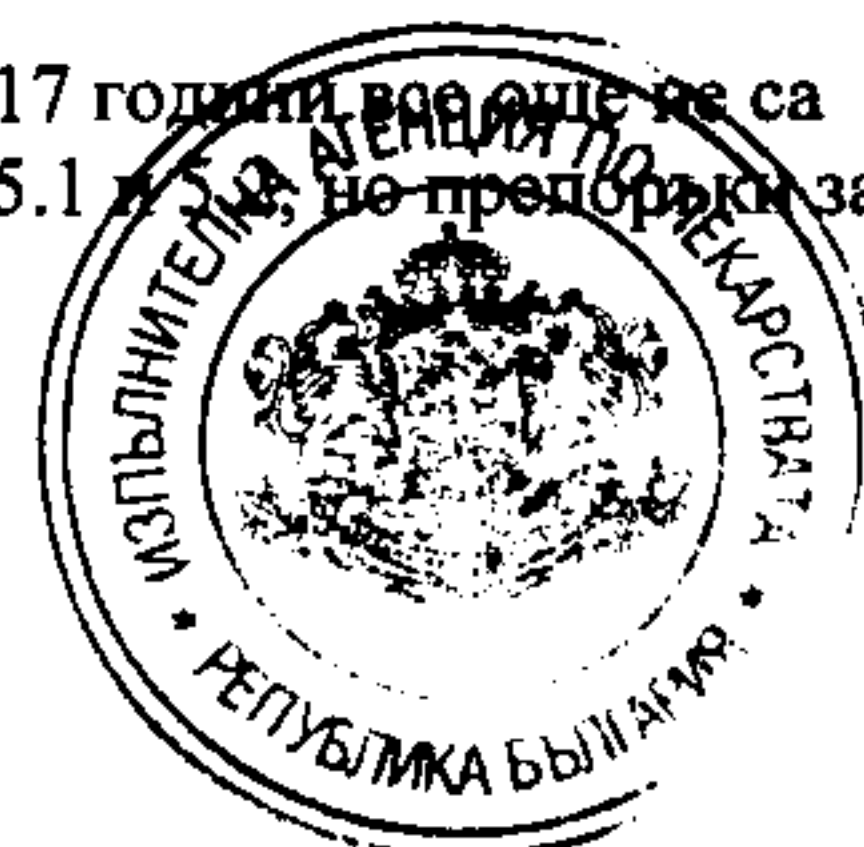
Азацидин може да се прилага на пациенти с бъбречно увреждане без първоначално коригиране на дозата (вж. точка 5.2). Ако настъпи необясним спад на нивото на серумния бикарбонат под  $20 \text{ mmol/l}$ , дозата трябва да бъде намалена с 50 % при следващия цикъл. Ако настъпят необясними повишавания на серумния креатинин или уреиния азот в кръвта (УАК) до  $\geq 2$ -пъти над изходните стойности и над горната граница на нормата, 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. Азацидин Сандоз е противопоказан при пациенти с напреднали злокачествени тумори на черния дроб (вж. точки 4.3 и 4.4).

##### Педиатрична популация

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



#### Начин на приложение

След разтваряне Азациитидин Сандоз 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 филтрира. 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 азациитидин 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 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 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 азациитидин при пациенти със силен туморен товар поради метастатично заболяване и особено при такива пациенти с изходни нива на серумния албумин  $< 30 \text{ g/l}$ . Азациитидин 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 азациитидин в комбинация с други химиотерапевтични средства. Допълнително, при 5 пациенти с хронична миелоидна левкемия (ХМЛ), лекувани с азациитидин и етопозид, се е развила бъбречна тубуларна ацидоза, дефинирана като спад на серумния бикарбонат до  $< 20 \text{ mmol/l}$ , свързан с алкализиране 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 УАК, 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 азациитидин 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 азациитидин при такива пациенти не са определени. Последните данни от клинично изпитване при пациенти с известна анамнеза за сърдечно-съдово или белодробно заболяване показват значимо повишена честота на сърдечни събития с азациитидин (вж. точка 4.8). Затова се препоръчва да се подхожда предпазливо, когато се предписва азациитидин на тези пациенти. Трябва да се обмисли сърдечно-белодробна оценка преди и по време на лечението.

#### Некротизиращ фасциит

Некротизиращ фасциит, включително случаи с летален изход, се съобщава при пациенти, лекувани с азациитидин. Терапията с азациитидин 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 азациитидин. 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 азациитидин 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 азациитидин изглежда не се медира от изоензимите на цитохром P450, UDP-глюкуронозилтрансферазите (UGTs), сулфотрансферазите и глутатион-трансферазите; затова взаимодействия *in vivo*, свързани с тези метаболизиращи ензими, се приемат за малко вероятни.

Клинично значими инхибиращи или индуктивни ефекти на азациитидин вър



ензимите са малко вероятни (вж. точка 5.2).

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

#### **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 и най-малко 6 месеца след лечението. Мъжете трябва да бъдат съветвани да не зачеват дете по време на лечението и трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и най-малко 3 месеца след това.

##### Бременност

Липсват достатъчно данни от употребата на азациитидин 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 азациитидин 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 азациитидин /метаболити се екскретират в кърмата. Кърменето е противопоказано по време на терапия с азациитидин поради възможните сериозни нежелани реакции при кърмачето.

##### Фертилитет

Няма данни за ефекта на азациитидин върху фертилитета при хора. Има документирани нежелани реакции по отношение на фертилитета при прилагане на азациитидин 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**

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

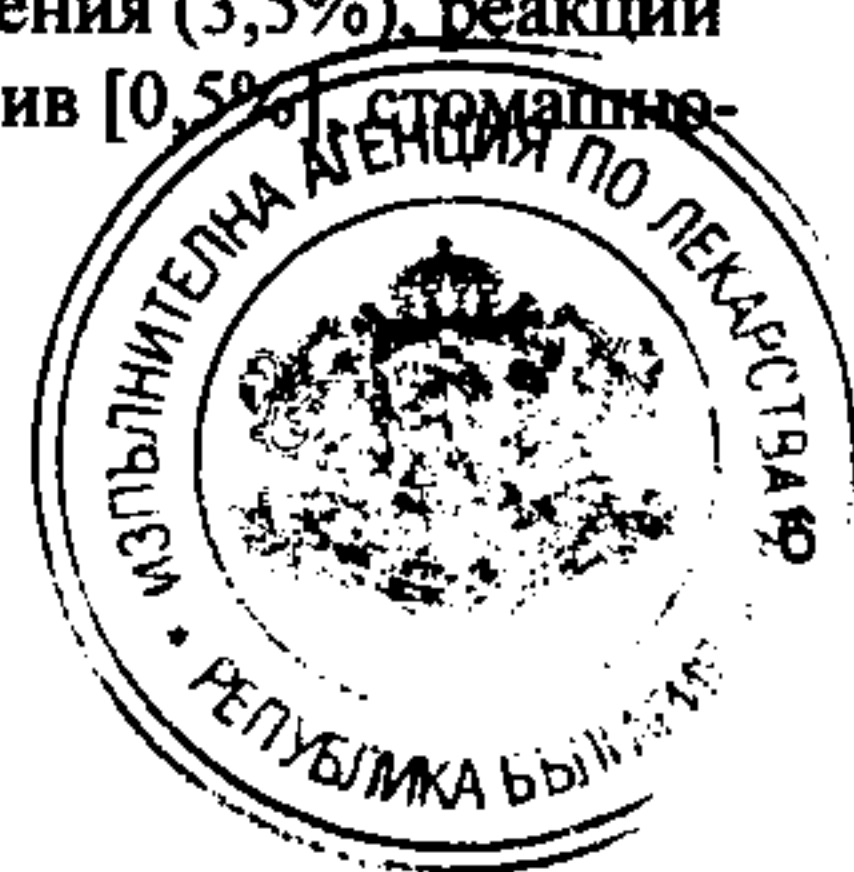
#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност

*Възрастна популация с МДС, ХММЛ 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 азациитидин.

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 азациитидин 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 ( $\geq 10\%$ ), констатирани при AZA-AML-001 в групата на лечение с азациитидин, 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 азациитидин включват сепсис (5,1%), анемия (4,2%), неутропичен 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 азациитидин са стомашно-чревни събития, включително запек (41,9%), гадене (39,8%) и диария (36,9%), (обикновено 1-ва-2-ра степен), общи нарушения и ефекти на мястото на приложение, включващи пирексия (37,7%; обикновено 1-ва-2-ра степен) и хематологични събития, включващи фебрилна неутропения (32,2%) и неутропения (30,1%), (обикновено 3-та-4-та степен).

#### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Таблица 1 по-долу съдържа нежелани реакции, свързани с лечението с азациитидин, получени от основните клинични проучвания при МДС и ОМЛ и наблюдение след пускането на пазара.

Честотите се дефинират като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1000$ ); 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: НЛР, съобщени при пациенти с МДС или ОМЛ, лекувани с азациитидин (клинични проучвания и постмаркетингов опит)**



| Системо-<br>органични<br>класове                                                               | Много чести                                                                              | Чести                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Нечести                                | Редки                  | С<br>неизвестна<br>честота           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------|--------------------------------------|
| Инфекции и<br>инфекстации                                                                      | пневмония*<br>(включително<br>бактериална,<br>вирусна и<br>гъбична),<br>назофарингит     | сепсис*<br>(включително<br>бактериален,<br>вирусен и<br>гъбичен),<br>неутропеничен<br>сепсис*,<br>инфекция на<br>дихателните<br>пътища<br>(включително<br>на горните<br>пътища и<br>бронхит),<br>инфекция на<br>пикочните<br>пътища,<br>целулит,<br>дивертикулит,<br>гъбична<br>инфекция на<br>устната кухина,<br>синусит,<br>фарингит,<br>ринит, херпес<br>симплекс,<br>кожна<br>инфекция |                                        |                        | некротизиращ<br>фасциит*             |
| Неоплазми –<br>доброкачествени,<br>злокачествени и<br>неопределени<br>(вкл. кисти и<br>полипи) |                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                        |                        | синдром на<br>диференциа-<br>ция*, а |
| Нарушения на<br>кръвта и<br>лимфната<br>система                                                | фебрилна<br>неутропения*,<br>неутропения,<br>левкопения,<br>тромбоцитопен-<br>ия, анемия | панцитопения*,<br>костномозъчна<br>недостатъчност                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                        |                        |                                      |
| Нарушения на<br>имунната<br>система                                                            |                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | реакции на<br>свръхчувстви-<br>телност |                        |                                      |
| Нарушения на<br>метаболизма и<br>храненето                                                     | анорексия,<br>понижен апетит,<br>хипокалиемия                                            | дехидратация                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                        | тумор-лизис<br>синдром |                                      |



|                                                                 |                                                                                               |                                                                                                                                 |                                                            |                           |                |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------|
| Психични нарушения                                              | безсъние                                                                                      | състояние на обърканост, безпокойство                                                                                           |                                                            |                           |                |
| Нарушения на нервната система                                   | замаяност, главоболие                                                                         | интракраниален кръвоизлив*, синкоп, сомнолентност, 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 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, макулен обрив                                                                             | остра фебрилна неутрофилна дерматоза, гангренозна пиодерма |                           | Кожен васкулит |
| 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 тубулна ацидоза |                                   |  |
| 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 кръвене (на мястото на инжектиране), неразположение, студени тръпки, кръвоизлив на мястото на катетъра |                          | некроза на мястото на инжектиране |  |
| Изследвания                                      | Намаляване на телото                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                 |                          |                                   |  |

\* = рядко се съобщават случаи с летален изход

\* = виж точка 4.4

#### Описание на подбрани нежелани реакции

##### *Хематологични нежелани реакции*

Най-често съобщаваните ( $\geq 10\%$ ) хематологични нежелани реакции, свързани с лечение с азациитидин, 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 азациитидин 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 азациитидин, 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 неутропения.

##### *Кървене*

При пациенти, лекувани с азациитидин, 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 азациитидин. В случай на анафилактична реакция лечението с азациитидин 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 азациитидин или намаляване на дозата на азациитидин. 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 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 азациитидин 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 азациитидин, 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 азациитидин, 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 азациитидин (вж. точка 4.4).

#### *Сърдечни събития*

Данните от едно клинично изпитване, 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 азациитидин (вж. точка 4.4).

#### *Популация в старческа възраст*

Съществува ограничена информация за безопасност за азациитидин при пациенти  $\geq 85$  години (при 14 [5,9%] пациенти  $\geq 85$  години 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 азациитидин за МДС ( $n = 10$ ) или хронична миеломоноцитна левкемия (ХММЛ) ( $n = 18$ ) (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 (АЛАТ). 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.

#### 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 към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://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<sup>2</sup>, 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 хемопоеични клетки в костния мозък и хипометилиране 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 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.



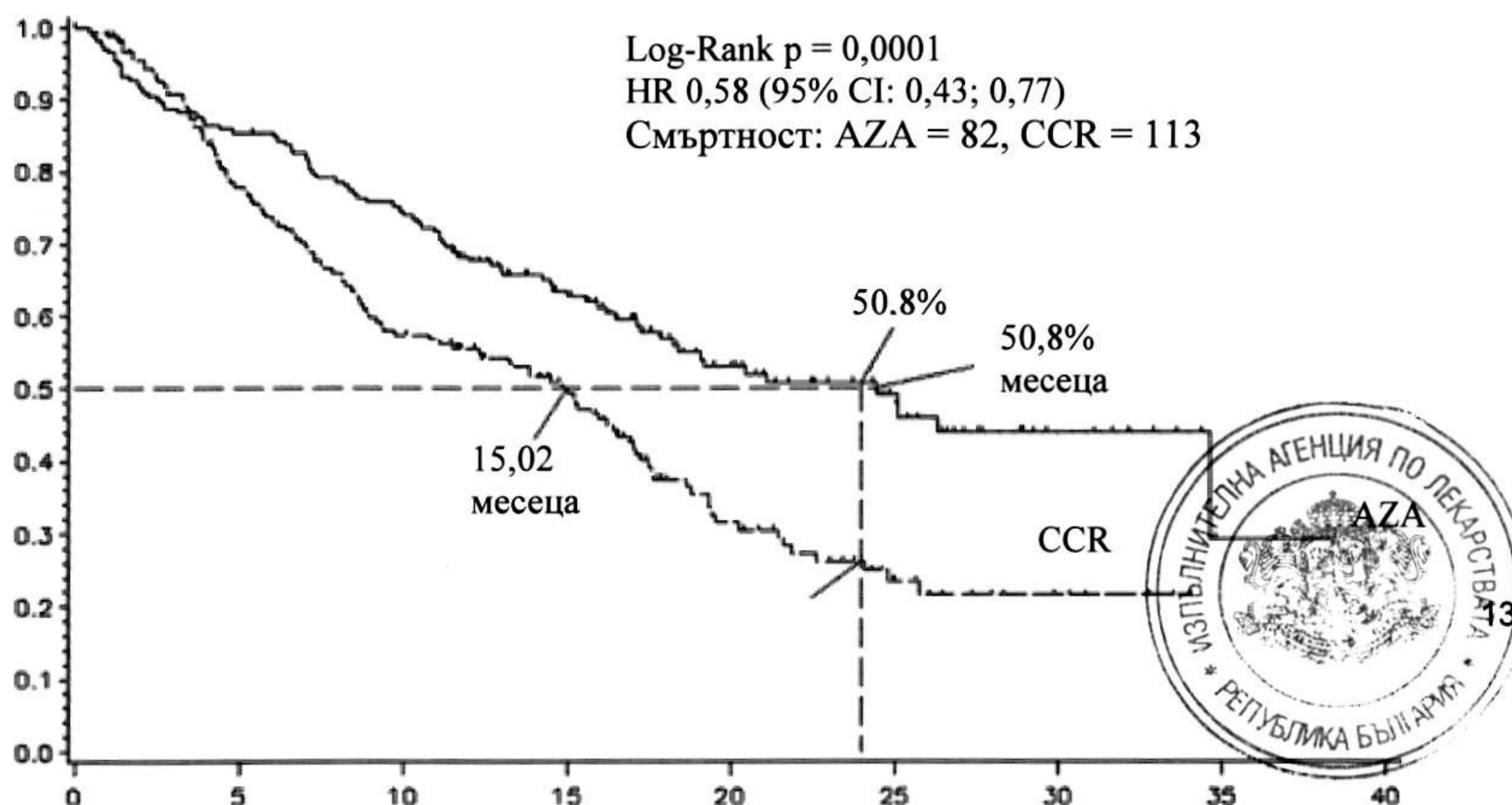
хипометилирането на ДНК в сравнение с цитотоксичността или другите действия на азацитидин.

### Клинична ефикасност и безопасност

*Възрастна популация (МДС, ХММЛ 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, International Prognostic Scoring System), 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 (мХММЛ) според Френско-американско-британската система за класификация. Според настоящата класификация на СЗО се приема, че пациентите с RAEB-T (21-30 % бласти) са с ОМЛ. Азацитидин 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 1 от 3 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 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 е прилаган подкожно в доза от 75 mg/m<sup>2</sup> 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 популацията на всички рандомизирани пациенти (ITT, *intent to treat* популацията) 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 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).



26,2%

Време (в месеци) от рандомизирането

Брой пациенти в риск

|     |     |     |     |    |    |    |    |   |   |
|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|
| AZA | 179 | 152 | 130 | 85 | 52 | 30 | 10 | 1 | 0 |
| CCR | 179 | 132 | 95  | 69 | 32 | 14 | 5  | 0 | 0 |

**ЛЕГЕНДА:** AZA = азациитидин; CCR = конвенционални терапевтични схеми (conventional care regimens); CI = доверителен интервал (confidence interval); HR = коефициент на риска (hazard ratio)

Ползите от азациитидин 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).

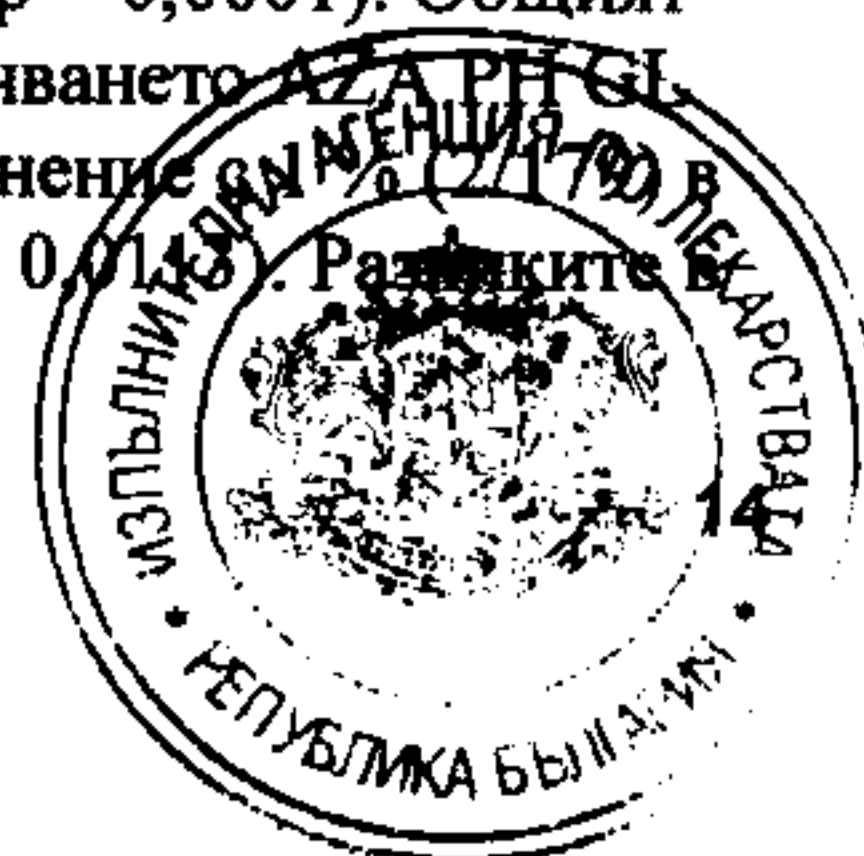
Когато са били анализирани IPSS цитогенетичните подгрупи, са били наблюдавани подобни находки спрямо медиана на времето до настъпване на смърт във всички групи (добри, умерени, слаби цитогенетици, включително монозомия 7).

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 Азациитидин 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 азациитидин също така е било свързано с намаляване на цитопениите и свързаните с тях симптоми. Лечението с азациитидин е довело до понижаване на нуждите от трансфузия на еритроцити и тромбоцити. От пациентите в групата на лечение с азациитидин, 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 азациитидин.

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 азациитидин 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-RH-GI 2003 CL 001, е бил 7 % (12/179) в групата на лечение с азациитидин, в сравнение с 12 % (2/179) в комбинираната група лечение с конвенционални терапевтични схеми ( $p = 0,0143$ ). 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 пълен/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 %).

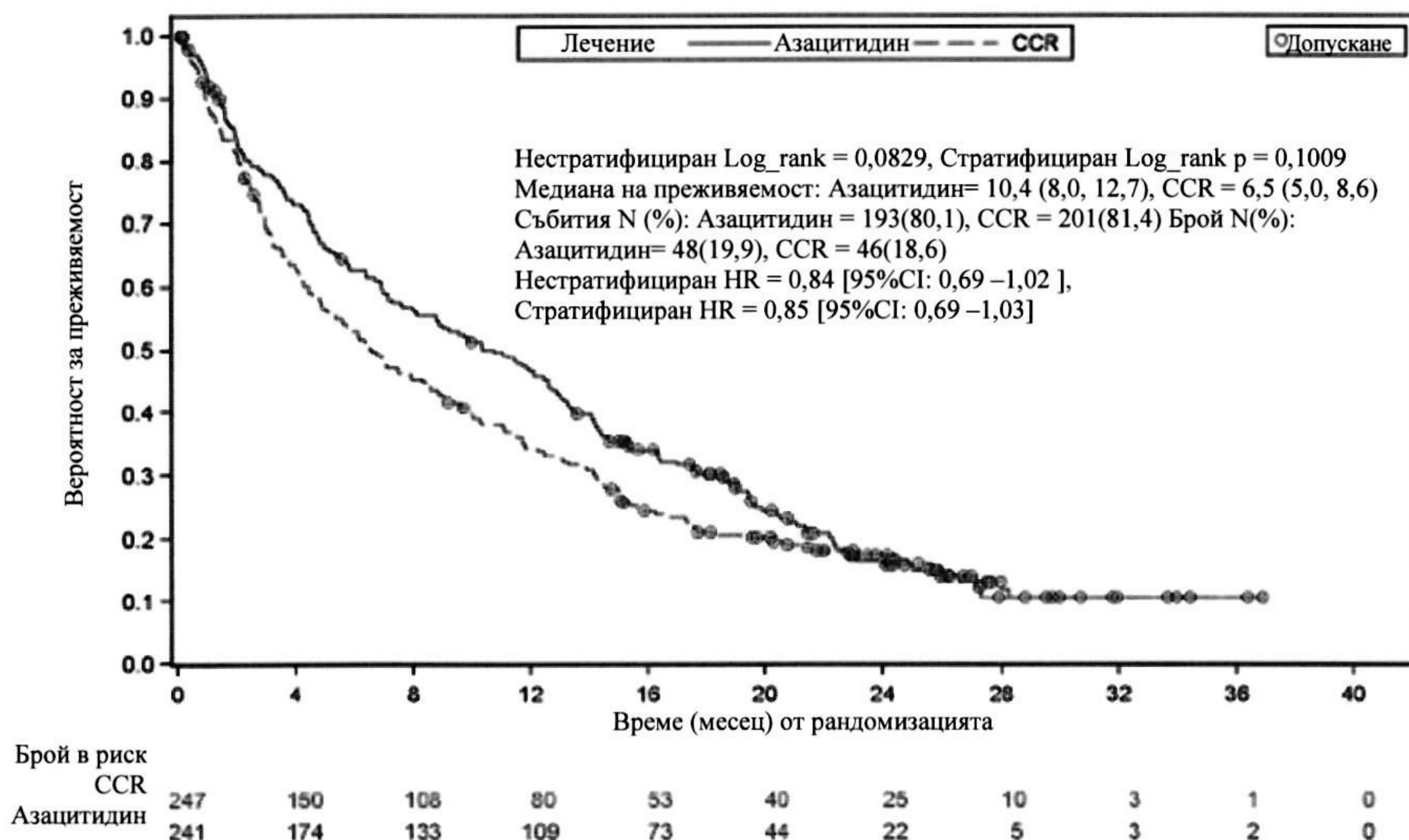
*Възрастна популация на 65 години или повече с ОМЛ с > 30% костномозъчни бласти*  
Дадените по-долу резултати представят популацията на всички рандомизирани пациенти, проучвана в AZA-AML-001 (вж. точка 4.1 за одобреното показание).

Ефикасността и безопасността на азацитидин са проучени в едно международно, многоцентрово, контролирано, открито, паралелно групово фаза 3 проучване при пациенти на възраст 65 и повече години с новодиагностицирани *de novo* или вторична ОМЛ с >30% костномозъчни бласти според класификацията на СЗО, които не са подходящи за HSCT. Азацитидин 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 Азацитидин. 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.

Азацитидин е прилаган подкожно с доза  $75 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$  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 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 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 риска за ефекта на лечението е 0,85 (95% CI= 0,69; 1,03). Едногодишната преживяемост е 46,5% при пациентите, лекувани с конвенционална терапевтична схема.





Сох РН 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 избраните 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 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  $\geq 75$  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 ( $\leq 5 \times 10^9/L$  и  $> 5 \times 10^9/L$ ), изходни костномозъчни бласти ( $\leq 50\%$  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 цитогенетичен 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 + пълна ремисия с непълно възстановяване на броя кръвни клетки), 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 пълна ремисия с непълно възстановяване на броя кръвни клетки, медианата на продължителността на ремисията е 10,4 месеца (95% CI = 7,2; 15,2) за пациентите на



азациитидин 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 азациитидин в сравнение с конвенционалната терапевтична схема.

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

От пациентите в групата на азациитидин, 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 азациитидин 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 изпитването. Въпреки ограниченията при анализа, наличните данни предполагат, че пациентите не претърпяват значимо влошаване на качеството на живот по време на лечението с азациитидин.

#### *Педиатрична популация*

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

Пациентите (МДС, n = 10; ХММЛ, n = 18, 3 месеца до 15 години; 71% от мъжки пол) са лекувани интравенозно с азациитидин 75 mg/m<sup>2</sup>, 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 ХММЛ 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 ХММЛ 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 сCR и 6-ма участници с сPR). В групата пациенти с ХММЛ, лекувани с азацитидин, 7 (43,8%) пациенти са имали траен тромбоцитен отговор (брой  $\geq 100 \times 10^9/l$ ) 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 азацитидин преди HSCT подобрява преживяемостта при пациентите с ХММЛ.

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  $100 \text{ mg/m}^2$  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 азацитидин при педиатрични пациенти с ОМЛ не може да се установи. Вижте точка 4.8 за информация за безопасност.

## 5.2 Фармакодинамични свойства

### Абсорбция

След подкожно приложение на единична доза  $75 \text{ mg/m}^2$ , 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 бионаличност на азацитидин след подкожно приложение в сравнение с интравенозно приложение (единични дози от  $75 \text{ mg/m}^2$ ) е била около 89% по данни за площта под кривата (AUC).

Площта под кривата и максималната плазмена концентрация ( $C_{\text{max}}$ ) при подкожно приложение на азацитидин са приблизително пропорционални в рамките на дозовия диапазон от 25 до  $100 \text{ mg/m}^2$ .

### 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, UDP-глюкуронозилтрансферазите (UGTs), сулфотрансферазите, и глутатион-трансферазите.

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  $\mu\text{M}$  до 100  $\mu\text{M}$  (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  $\mu\text{M}$  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  $41 \pm 8$  минути. След подкожно приложение от 75 mg/m<sup>2</sup> 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 <sup>14</sup>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 ХММЛ 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 ХММЛ.

След интравенозно приложение на доза 75 mg/m<sup>2</sup>, азацитидин бързо достига  $C_{\text{max}}$  в рамките на 0,083 часа в популациите с МДС и ХММЛ. Геометричните средни стойности на  $C_{\text{max}}$  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 ХММЛ. Геометричните средни стойности на обема на разпределение при участниците с МДС и ХММЛ 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  $C_{\text{max}}$ .

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 МДС и ХММЛ.

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/m<sup>2</sup> в Проучването AZA-2002-BA-002. Средните стойности на  $C_{\text{max}}$  и  $AUC_{0-1}$  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  $100 \text{ mg/m}^2$ , средните геометрични стойности за  $C_{\text{max}}$  и  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$  в Ден 7 от Цикъл 1 са съответно  $1557 \text{ ng/ml}$  и  $899,6 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ , при наблюдавана висока индивидуална вариабилност ( $\text{CV}\%$  съответно 201,6% и 87,8%). Азациитидин е достигнал бързо  $C_{\text{max}}$ , 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  $127,2 \text{ l/h}$  и  $70,2 \text{ l}$ .

Фармакокинетичната експозиция (на азациитидин), 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 ХММЛ като също така е сравнима с експозицията при възрастни с МДС.

#### Бъбречно увреждане

Бъбречното увреждане няма основно въздействие върху фармакокинетичната експозиция на азациитидин след еднократно и многократно подкожно приложение. След подкожно приложение на единична доза  $75 \text{ mg/m}^2$  средните стойности на експозицията ( $\text{AUC}$  и  $C_{\text{max}}$ ) 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. Азациитидин 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 азациитидин и/или неговите метаболити се екскретират основно чрез бъбреците.

#### Фармакогеномика

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

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Азациитидин индуцира *in vitro* както генни мутации, така и хромозомни аберации в системи от бактериални клетки и от клетки на бозайници. Канцерогенният потенциал на азациитидин е бил проучен при мишки и плъхове. Азациитидин е индуцирал тумори на хемопоезичната 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 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/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 4.6).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Манитол

### **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**

2 години

#### След приготвяне:

Когато Азацитидин Сандоз 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 - 8 °C за 24 часа, съхраняван във флакона и в спринцовката.

Срокът на годност на приготвения лекарствен продукт може да се продължи, като за разтваряне се използва охладена (2 °C - 8 °C) вода за инжекции. Когато Азацитидин Сандоз се разтваря с охладена (2 °C - 8 °C) вода за инжекции, химичната и физичната стабилност при употреба на приготвения лекарствен продукт е доказана при 2 °C - 8 °C в продължение на 36 часа, съхраняван във флакона и в продължение на 30 часа при 2 °C - 8 °C, ако се съхранява в спринцовката.

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 - 8 °C.

### **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 гумена запушалка от бромобутил, алуминиева обкатка и пластмасова flip-off капачка, съдържащ 100 mg азацитидин. Флаконът е опакован в картонена кутия.



Количество в една опаковка: 1 флакон

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

### Препоръки за безопасна работа

Азациитидин Сандоз е цитотоксичен лекарствен продукт и подобно на други потенциално цитотоксични съставки е необходимо внимание при работата и приготвянето на суспензията азациитидин. Трябва да се прилагат процедурите за правилна работа и изхвърляне на антитуморни лекарствени продукти.

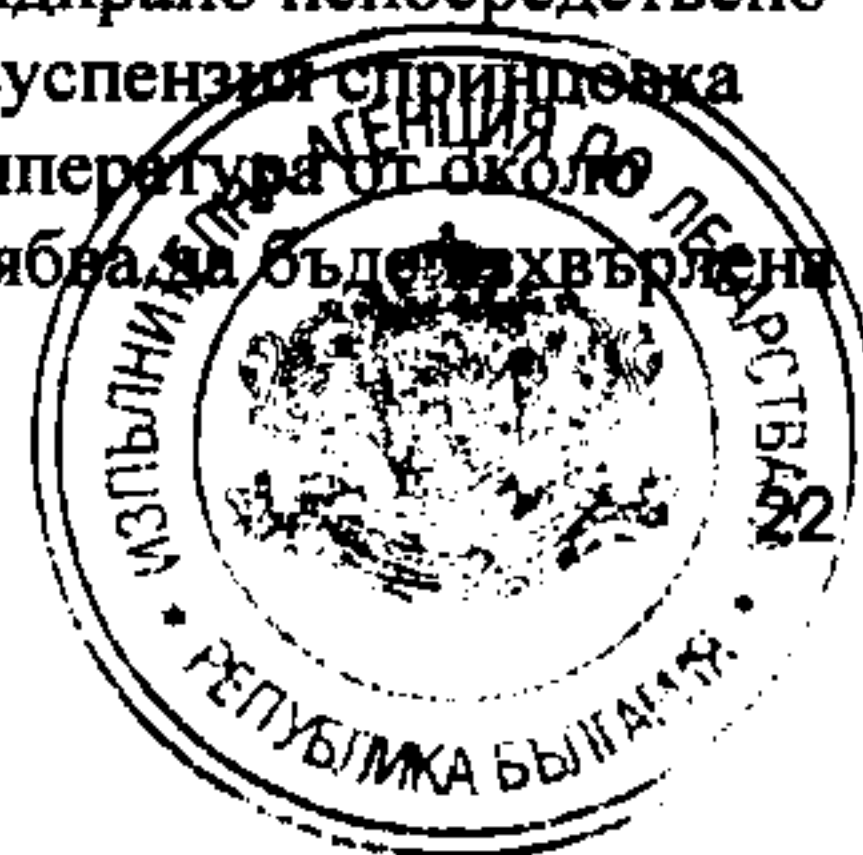
При контакт на приготвения азациитидин с кожата незабавно измийте обилно с вода и сапун.

При контакт с лигавиците изплакнете обилно с вода.

### Процедура за приготвяне

Азациитидин Сандоз 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 - 8 °C) вода за инжекции. Подробности за съхранението на приготвения продукт са дадени в точка 6.3.

1. Необходими са следните консумативи:  
Флакон (и) азациитидин; флакон(и) вода за инжекции; нестерилни хирургични ръкавици; кърпички, напоени с алкохол; 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 азациитидин 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 азациитидин (100 mg/4 ml). Приготвеният продукт представлява хомогенна, мътна суспензия, без агломерати. Продуктът трябва да бъде изхвърлен, ако съдържа големи частици или агломерати. Не филтрирайте 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 всички въздух от спринцовката. Отстранете спринцовката и иглата 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. Продуктът трябва да бъде изхвърлен, 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:

$$\text{Обща доза (mg)} = \text{Доза (mg/m}^2\text{)} \times \text{телесна повърхност (m}^2\text{)}$$

Следващата таблица представлява само пример за това как да бъдат изчислени индивидуалните дози азациитидин на базата на средната стойност за телесната повърхност от 1,8 m<sup>2</sup>

| <u>Доза mg/m<sup>2</sup></u><br><u>(% от</u><br><u>препоръчаната</u><br><u>начална доза)</u> | <u>Обща доза на базата</u><br><u>на телесна повърхност</u><br><u>1,8 m<sup>2</sup></u> | <u>Брой</u><br><u>необходими</u><br><u>флакони</u> | <u>Общ необходим</u><br><u>обем на</u><br><u>приготвена</u><br><u>суспензия</u> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 75 mg/m <sup>2</sup> (100 %)                                                                 | 135 mg                                                                                 | 2 флакона                                          | 5,4 ml                                                                          |
| 37,5 mg/m <sup>2</sup> (50 %)                                                                | 67,5 mg                                                                                | 1 флакон                                           | 2,7 ml                                                                          |
| 25 mg/m <sup>2</sup> (33 %)                                                                  | 45 mg                                                                                  | 1 флакон                                           | 1,8 ml                                                                          |

#### Начин на приложение

След разтваряне Азациитидин Сандоз 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**

Sandoz d.d.  
Verovškova 57, 1000 Ljubljana  
Словения

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg.No: 20200117

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



Дата на първо разрешаване: 14/07/2020  
Дата на последно подновяване:

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

11/2023

